

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2086

THESE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

ROSENTHAL GUY

**UTILISATION DES PROBIOTIQUES DANS LA POPULATION PÉDIATRIQUE ET
CONSEILS À L'OFFICINE**

Soutenue publiquement le 9 Octobre 2024

Directrice de thèse : Dr Viard Caroline

JURY

Président : Pr Cestac, Philippe

1^{er} assesseur : Dr Ghedin, Damien

2^{ème} assesseur : Dr Viard, Caroline

Maj. le 24/08/2024

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

RESUME en français

Le microbiote intestinal est constitué de micro-organismes qui s'installent dans le tractus gastro-intestinal dès la naissance. Sa mise en place et son développement sont soumis à divers facteurs intrinsèques et extrinsèques et se fait graduellement sur les premières années de vie de l'enfant.

Un nombre croissant de revues de littérature s'intéressent à l'utilisation des probiotiques en pédiatrie, visant à évaluer leur efficacité tant dans les affections courantes que dans certaines pathologies plus complexes chez le nouveau-né et le jeune enfant. À la suite de ces études, les sociétés savantes ont émis des recommandations.

Cette thèse propose une liste non exhaustive de produits disponibles sur le marché français et en pharmacie d'officine, basée sur les recommandations des sociétés savantes. Les produits choisis respectent les dosages et les souches recommandés par ces organismes. Parmi ces souches, *Lactobacillus rhamnosus ATCC 53103*, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* et *Lactobacillus reuteri DSM 17938* ont particulièrement prouvé leur efficacité dans de nombreux domaines d'utilisation.

Cependant, plusieurs biais doivent être pris en compte dans ces études, souvent réalisées sur de petits échantillons, avec une grande diversité de souches, ce qui complique l'obtention de conclusions précises. De plus, les différences entre les populations étudiées et leurs modes de vie rendent parfois difficile de tirer des conclusions claires sur l'efficacité d'une souche unique ou de plusieurs souches combinées.

Titre et résumé en Anglais : *voir au recto de la dernière page de la thèse*

REMERCIEMENTS

À mon jury,

Je tiens tout d'abord à remercier Caroline. Merci à toi, d'abord pour m'avoir accueillie en stage en pédiatrie en 5^{ème} année, ça commence à dater, et ensuite pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour ta réactivité et tes précieux conseils tout au long de la rédaction.

Je remercie également le Pr Cestac d'avoir accepté d'être le Président de mon jury et d'avoir trouvé le temps, malgré votre emploi du temps chargé.

Un grand merci au Dr Ghedin pour avoir accepté de faire partie du jury et pour votre accompagnement tout au long de ma 6^{ème} année de Pharmacie, ainsi que pour vos contacts auprès du SDIS !

To my family,

Words cannot express how grateful I am to all of you. It's been a long journey, with its ups and downs, but I wouldn't have made it this far without your support, encouragement, honesty, and sense of humor.

To **Mima and Steve**, thank you for your unwavering support throughout my studies, for always being there, and for the countless FaceTime calls whenever I had a problem—always helping with a touch of humor. Thank you for letting me vent when I needed to and leave me to cut the grass even when it didn't really need it.

To **Ubba**, your presence here today means more to me than you could ever know. Thank you for your calm demeanor and practical approach, which has guided me through some of the most complex situations in my life. The thesis is finally over we can start plutzing about something else now !

To **Adi**, my sister, probably the funniest person I know (ssh don't tell her). Thank you for your presence throughout my studies, from the library, the pizza nights in Toulouse, to coming up to Paris and enjoying spending quality time with you now that I've realized "this mfer is alright".

To **Nanny G**, the infamous Grandma Hazel, G'ma, I once told you years ago on the phone (though you've probably forgotten) that I promised to become a doctor one day. Well, your Tuttala has finally made it! Thank you for being you—always positive, caring, hilarious, and so calm (even when I used to say in the car "Are we there yet, I need the toilet" so you'd speed up). Thank you for your wise counsel, our long Sunday phone chats and your story telling about "so and so who lives upstairs".

To **Subba, Savta, and Grandpa Howard**, it saddens me that I can't share this moment with all of you, but I know you're up there, watching over us, cheering us on. I hope that I've made you proud.

To **all my family in England and Israel**, thank you for your appreciation and gratitude every time I see you all.

A mes amis :

Tout d'abord à mes meilleurs amis, mes bro, **Loris, Louis et Nico**. On ne pensait pas tenir aussi longtemps, mais nous y sommes voilà 11 ans après. Les mots ne peuvent décrire l'amour que j'ai pour vous et, pour notre amitié, je suis tellement reconnaissant de vous avoir dans ma vie. J'ai hâte de nous voir évoluer chacun de son côté et ensemble sur les années à venir <3

Merci à vous trois de m'avoir laissé me défouler dans les moments pétage de câble.

Loris, merci pour ton temps, ton aide et tes conseils, sans toi j'aurai une qualité rédactionnelle équivalent à un enfant en CM2.

Louis, merci pour ta présence ces derniers mois à la BU, ça m'a énormément aidé à me concentrer et organiser mes pensées, je suis tellement content de d'avoir vu changer ces dernières années tu es devenu un bel homme.

Nico, malgré la distance on est plus proche que jamais je pense, merci pour tes conseils quand j'appelle à 22H le soir pour savoir ce que tu en penses pour « j'ai une super idée pour ma thèse ».

Merci aux **CHUICHOS**, on est tous un peu éparpillés maintenant, en même temps on est pharmacien, la France a besoin de nous, merci de cette rencontre, les soirées, les raclettes et les vacances, c'était banger <3

Merci à **Valou, Paul, Mary, Emna et Chloé** de me divertir et me faire penser à autre choses quand j'en avais le besoin.

Merci à **Audrey** et **Antony**, pour votre aide indéniable ces dernière semaines avec Zotero et Word, franchement sans vous je ne serais pas prêt aujourd'hui.

Table of Contents

LISTE DES ILLUSTRATIONS	9
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	13
PREMIÈRE PARTIE : LE MICROBIOTE INTESTINAL	13
a) Définition :	13
b) Composition du microbiote intestinal :	14
c) Établissement et facteurs modulants la composition du microbiote intestinal :	15
c.1) Âge gestationnel :	17
c.2) Environnement :	17
c.3) Mode d'accouchement :	18
c.4) Allaitement :	20
d) Modulateurs du microbiote intestinal :	21
d.1) Alimentation :	21
d.2) Antibiothérapie :	23
d.3) Rythme Circadien :	25
e) Rôles du Microbiote Intestinal :	26
e.1) Rôle Métabolique :	26
e.2) Rôle Endocrine :	29
e.3) Rôle de barrière et rôle immunitaire :	32
DEUXIÈME PARTIE : LES INDICATIONS MÉDICALES DES PROBIOTIQUES EN PÉDIATRIE	36
a) Introduction :	36
b) Diarrhées :	37
b.1) Gastro-entérites aiguës (GEA) :	37
b.2) Diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) :	38
b.3) Diarrhées nosocomiales :	40
c) Désordres gastro-intestinaux d'origine fonctionnelle :	41
c.1) Coliques du nourrisson :	41
c.2) Régurgitations / Reflux Gastro-œsophagien	42
c.3) Syndrome du côlon irritable (SCI) :	43
c.4) Constipation fonctionnelle :	44

d) Maladies Inflammatoires de l'Intestin (MII) :	45
d.1) Rectocolite Colite-hémorragique (RCH) :	45
d.2) Maladie de Crohn (MC) :	46
d.3) Helicobacter pylori :	47
d.4) Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) :	49
e) Maladies d'Origine Allergique :	50
e.1) Dermatite Atopique :	51
e.2) Asthme et rhinite allergique :	52
f) Autres :	54
f.1) Sepsis néonatal et mortalité :	54
f.2) Prise de poids et tolérance alimentaire :	55
f.3) La dentisterie :	55
g) Risques liés aux probiotiques :	56
h) Tableau récapitulatif des recommandations par les sociétés savantes :	57
TROISIÈME PARTIE : PROBIOTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS	60
a) Introduction :	60
b) Probiotiques conseillés pour le traitement des gastroentérites aiguës (GEA) :	62
c) Probiotiques conseillés pour la prévention et traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) :	64
d) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à Clostridium difficile (DACD) :	66
e) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée d'origine nosocomiale :	67
f) Probiotiques conseillés dans la prévention et traitement de la colique infantile :	69
g) Probiotiques conseillés pour le traitement des douleurs abdominales associées aux troubles gastro-intestinaux fonctionnels et au syndrome du côlon irritable (SCI) :	71
h) Probiotiques conseillés en association avec la thérapie adjuvante dans l'éradication de l'Helicobacter pylori :	73
i) Probiotiques conseillés dans le traitement de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) :	74
Conclusion	76
Bibliographie	77
Titre et résumé en Anglais :	91

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Bactéries fréquemment retrouvés dans les différents compartiments du tractus gastro-intestinal ^[2]	14
Figure 2 : Les facteurs d'établissement du microbiote et leurs conséquences pour la santé ^[4]	16
Figure 3 : Le lieu de naissance influence le microbiote ^[4]	18
Figure 4 : Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité	19
Figure 5 : Composition du microbiote fécal des nourrissons allaités en fonction du mode d'accouchement ⁽⁶⁾	19
Figure 6 : Composition du microbiote fécal des nourrissons allaités en fonction du mode d'alimentation ⁽⁶⁾	21
Figure 7 : Abondance des bactéries du microbiote avant et après une antibiothérapie ^[25]	24
Figure 8 : Oscillations diurnes dans la composition fécale du microbiote sur 48 heures ^[30]	25
Figure 9 : Chaîne trophique de la fermentation des glucides ^[4]	27
Figure 10 : Les Acides Gras à Courtes Chaînes (AGCC)	28
Figure 11 : Signalisation par les composants microbiens aux CEE ^[43]	30
Figure 12 : Rôles du microbiote intestinal et fonctions entéro-endocrines ^[49]	31
Figure 13 : Mécanismes immunitaires limitant les interactions bactéries-cellules épithéliales ^[49]	33
Figure 14 : Barrière des cellules épithéliales intestinales ^[49]	34
Figure 15 : Vue globale de l'immunité muqueuse intestinale face aux pathogènes et au microbiote commensal ^[56]	35
Figure 16 : Identification d'une souche probiotique	36

TABLEAUX :

Tableau 1 : Tableau des souches recommandées par l'ESPGHAN dans les GEA ^[60]	38
Tableau 2 : Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans les DACD ^[76]	40
Tableau 3 : Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans les RGO ^[76]	43
Tableau 4 : Les critères de Rome IV ^[87]	43
Tableau 5 : Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans l'ECUN ^[76]	50
Tableau 6 : Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans la dermatite atopique ^[76] ..	52

Tableau 7 : Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans l’asthme et la rhinite allergique ^[76]	54
Tableau 8 : Guide pratique de l’usage des probiotiques en pédiatrie	59
Tableau 9 : Fiche conseil sur la prise en charge des GEA	63
Tableau 10 : Fiche conseil sur la prise en charge des DAA.....	65
Tableau 11 : Fiche conseil sur la prise en charge des DACD	66
Tableau 12 : Fiche conseil sur la prise en charge de la diarrhée d'origine nosocomiale.....	67
Tableau 13 : Fiche conseil sur la prise en charge de la colique infantile.....	69
Tableau 14 : Fiche conseil sur la prise en charge des troubles gastro-intestinaux fonctionnels et du SCI.....	72
Tableau 15 : Fiche conseil sur la prise en charge de l' <i>Helicobacter pylori</i>	73
Tableau 16 : Fiche conseil sur la prise en charge de l'ECUN	74

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AAP : American Academy of Pediatrics

AGA : American Gastroenterological Association

AGCC : Acide Gras à Courtes Chaînes

ATB : Antibiotique

BMR : Bactérie Multi-Résistante

CCK : Cholécystokinine

CDC : Center of Disease Control

CEE : Cellules Entéro-endocrines

CPA : Cellule présentatrice de l'antigène

DAA : Diarrhée associée aux antibiotiques

DACD : Diarrhée Associée au Clostridium Difficile

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

EEACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology

ERC : Étude Randomisé Contrôlé

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

FDA : Food and Drug Administration

GEA : Gastro-Entérite Aigue

GFHGNP : Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques

GIP : Glucose-dependent insulintropic polypeptide

GLP : Glucagon-like peptide

IgA : Immunoglobuline de type A

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

LGG : Lactobacillus rhamnosus ATCC 51303

MC : Maladie de Crohn

MI : Microbiote Intestinal

MII : Maladie Inflammatoire de l'Intestin

NASPGHAN : Société nord-américaine de gastroentérologie pédiatrique, hépatologie et nutrition pédiatrique

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PAM : Peptide antimicrobien

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PGHN : Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
PRR : Pattern Recognition Receptor
RC : Rythme Circadien
RCH : Rectocolite hémorragique
SB : Saccharomyces boulardii CNCM I-745
SCI : Syndrome du côlon irritable
SI : Système Immunitaire
SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage
SRO : Solution de Réhydratation Orale
TGI : Tractus gastro-intestinal
TLR : Toll-Like Receptor
TTT : Traitement
UFC : Unité Formatrice de Colonies
UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
WAO : World Allergy Organization

INTRODUCTION

L'utilisation des probiotiques en pédiatrie suscite un intérêt croissant dans le domaine médical, en raison de leur potentiel à prévenir et traiter diverses affections gastro-intestinales et à moduler la santé globale des enfants. Les probiotiques, définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte, ont fait l'objet de nombreuses recherches au cours des dernières décennies. Leur efficacité, cependant, reste un sujet de débat, en particulier en ce qui concerne leur utilisation chez les enfants, une population vulnérable nécessitant des considérations spécifiques en matière de sécurité et d'efficacité.

L'intestin des enfants, en particulier durant les premières années de vie, joue un rôle crucial dans le développement du système immunitaire et la prévention des maladies. Les probiotiques pourraient, par leurs effets sur la composition du microbiote intestinal, offrir des solutions prometteuses pour prévenir ou traiter des affections courantes telles que les gastro-entérites aiguës, les coliques infantiles, et les troubles fonctionnels intestinaux. Cependant, les recommandations d'utilisation des probiotiques en pédiatrie varient selon les sources, et leur usage reste parfois controversé, en raison de données contradictoires concernant leur efficacité réelle et leur innocuité à long terme.

Cette thèse se propose d'examiner de manière approfondie l'utilisation des probiotiques dans la population pédiatrique, en mettant en lumière les mécanismes d'action, les bénéfices potentiels, les risques associés, ainsi que les recommandations actuelles basées sur les preuves disponibles. En s'appuyant sur une revue non-exhaustive de la littérature scientifique, cette étude vise à fournir une aide décisionnelle pour le pharmacien d'officine.

PREMIÈRE PARTIE : LE MICROBIOTE INTESTINAL

a) Définition :

Un microbiote se définit par un ensemble de microorganismes (*bactéries, virus, parasites et champignons*) commensaux qui vivent dans un environnement spécifique, en l'occurrence ici, le tube digestif. Il en existe d'autres, la peau, la bouche, le vagin...

Le microbiote intestinal (MI) est le plus développé, on compte environ 10^{12} à 10^{14} microorganismes. Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal qui recouvre sa partie intérieure.

Il est doté d'une grande diversité, son métagénome contient 100 fois plus de gènes que le génome humain. On estime qu'il contient l'équivalent de 1,5 kg de microbes, en faisant l'un des écosystèmes microbiens les plus densément peuplés de la planète.

b) Composition du microbiote intestinal :

On retrouve dans le côlon une grande variété de microorganismes : des bactéries, des phages, des levures, des champignons et des parasites, jouant tous un rôle dans l'homéostasie écologique, La composition bactérienne varie tout le long de l'intestin (**Figure 1**) ^{[1],[2]} :

Estomac : pH acide, flore ingérée en transit, 10^2 à 10^8 Unité Formatrice de Colonies (UFC)/g ; *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Helicobacter pylori*

Jéjunum : Acides biliaires, transit rapide 10^2 à 10^4 UFC/g ; *Lactobacillus*, *Streptococcus*

Iléon : Transit plus lent, 10^4 à 10^6 UFC/g ; *Firmicutes* (*Clostridies* etc..) *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bactéroïdes*

Côlon : Diminution des substrats exogènes, anaérobiose, transit très lent, 10^8 à 10^{12} UFC/g ; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Bifidobactéries*, *Entérobactéries*.

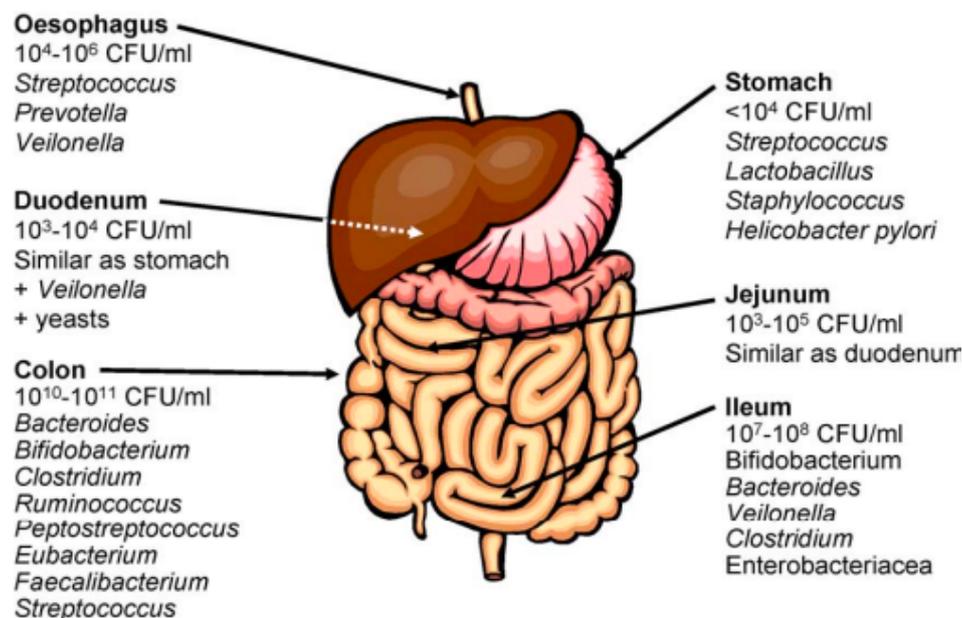


Figure 1 :

Bactéries fréquemment retrouvés dans les différents compartiments du tractus gastro-intestinal ^[2]

Les bactéries peuvent être catégorisées en plusieurs groupes :

Les bactéries lactiques : Bactéries à Gram + qui produisent de l'acide lactique comme produit principal de leur métabolisme. Ils comprennent 13 genres de bactéries, tels que les *Actinobactéries (Bifidobacterium)*, les *Firmicutes (Lactobacillus)*, *Streptococcus* et *Enterococcus*.

Les bactéries anaérobies : Bactéries à Gram - qui se multiplient en l'absence de dioxygène. Parmi celles-ci, on trouve *Bacteroidaceae*, *Eubacterium*, *Peptocaceae*, *Veillonella*, *Clostridium* et *Treponema*.

Les bactéries aérobies : Mélange de bactéries à Gram + et - : *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas* et *Levures*.

Pendant longtemps, le MI était estimé à environ 400 espèces basées sur les microorganismes cultivables, parmi lesquelles seulement 25 à 40 étaient considérées comme dominantes. Cependant, il a été découvert que certains groupes et espèces étaient plus prévalents que d'autres, en particulier des espèces appartenant aux phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (respectivement 65% et 25%). Ces espèces dominantes sont 100 à 1000 fois plus abondantes que les espèces moins courantes. Il est important de remarquer que dans ce microbiote, certaines bactéries pathogènes peuvent coexister, étant en quelque sorte maintenues sous le contrôle des bactéries dominantes. Elles agissent comme un bouclier, limitant leur propagation et le risque de développer des maladies. Toutefois, si cette barrière protectrice est affaiblie, par exemple à la suite d'un traitement antibiotique, cela peut entraîner une prolifération de germes pathogènes tels que *Clostridium difficile*.

La dysbiose est donc un déséquilibre homéostatique du microbiote entraînant une diminution de la diversité α (diversité microbienne), avec une augmentation concomitante des bactéries pathogènes [3]. Elle constitue une piste importante pour comprendre certaines maladies digestives associées à des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires.

c) Établissement et facteurs modulants la composition du microbiote intestinal :

Le premier contact avec les microorganismes et leur colonisation commence dès la rupture des membranes fœtales.

Les premières bactéries à coloniser l'intestin du nouveau-né, on parle de la **primocolonisation**, proviennent de la mère et dominent les premiers jours de sa vie, formant ainsi un microbiote relativement simple.

Ensuite, se développe l' α -diversité, caractérisée par une variabilité intra et interindividuelle, qui augmente progressivement grâce à une colonisation séquentielle de microorganismes, influencée par divers facteurs tels que l'environnement, la diversification alimentaire, la génétique, le niveau d'hygiène et les traitements médicaux reçus.

Le microbiote passe par trois phases distinctes :

- La **phase de développement**, de 3 à 14 mois,
- La **phase de transition**, de 15 à 30 mois, caractérisée par une diversité croissante due à divers facteurs,
- La **phase de stabilisation**, à partir du 31^{ème} mois.

Au cours de ces phases, il existe un déclin du genre *Bifidobacterium* pendant la phase de développement, une augmentation des *Proteobacteria* et *Bacteroidetes* pendant la transition, puis une prépondérance des *Firmicutes* pendant la phase de stabilisation.

Malgré l'atteinte d'une stabilité vers l'âge de 2 à 3 ans, le microbiote enregistre les différentes étapes de son évolution tout au long de la vie et retient des marques du régime alimentaire infantile, qu'il soit alimenté par le lait maternel ou des substituts artificiels. Divers facteurs externes peuvent également influencer l'établissement du microbiote (**Figure 2**) [4].

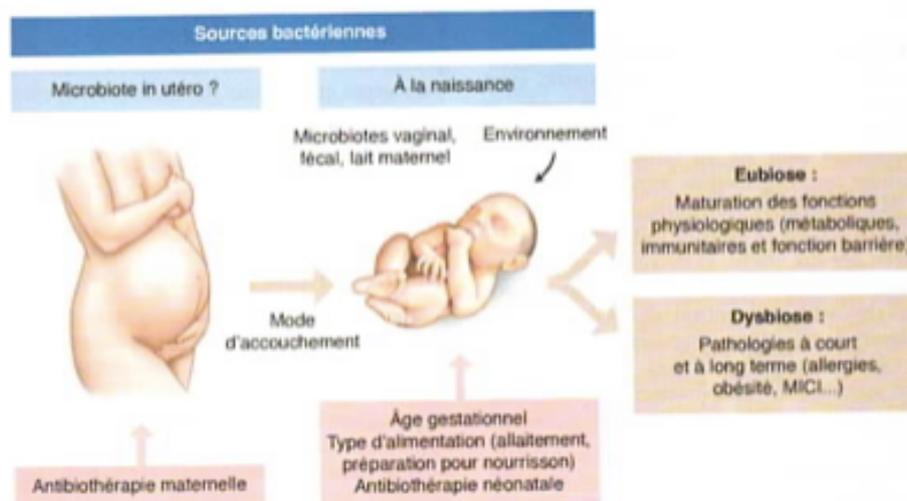


Figure 2 :

Les facteurs d'établissement du microbiote et leurs conséquences pour la santé [4]

c.1) Âge gestationnel :

Les nourrissons prématurés développent un MI qui se forme de manière non conventionnelle, caractérisé par une réduction du nombre d'espèces bactériennes et un retard dans l'établissement des différentes espèces ^[5]. On constate un déséquilibre entre les bactéries anaérobies strictes habituellement prédominantes comme *Bacteroides* et *Bifidobacterium*, et les bactéries aérobies telles que les *Entérocoques*, les *Entérobactéries* et les *Staphylocoques*. Ils présentent aussi une colonisation accrue par des *Entérobactéries* autres qu'*Escherichia coli*, telles que *Enterobacter cloacae*, et parfois une augmentation anormale du genre *Clostridium*.

Ce déséquilibre du microbiote chez les prématurés peut être attribué à plusieurs facteurs, notamment l'accouchement par césarienne dans un environnement stérile, la prise en charge en unité de soins intensifs et l'administration fréquente d'antibiotiques à large spectre. De plus, l'immaturation de la muqueuse intestinale chez les prématurés restreint encore plus l'établissement de certains genres bactériens. La physiologie particulière du tube digestif des prématurés, marquée par une immaturité fonctionnelle et une hyperperméabilité intestinale, contribue également à cette perturbation du microbiote.

En résumé, les nourrissons prématurés ont souvent un microbiote altéré, avec une diminution de la diversité bactérienne et une prévalence accrue de bactéries pathogènes, qui accroît les risques d'infections graves telles que les entérocolites potentiellement mortelles.

c.2) Environnement :

Le lieu de naissance et le mode de vie jouent un rôle crucial dans la formation et l'évolution du microbiote. En effet, la région de naissance est l'un des facteurs principaux entraînant des variations significatives dans la composition bactérienne des selles des enfants.

L'étude de Fallani^[6] révèle l'existence d'un **gradient européen Nord/Sud (Figure 3)**, se traduisant par une différence significative dans la composition bactérienne des selles des enfants en fonction de leur lieu de naissance. Les enfants nés dans des pays du nord de l'Europe, notamment la Suède, montrent une proportion plus élevée de *Bifidobactéries*, d'*Atopobium*, de *Clostridium perfringens* et *difficile*. En revanche, dans les pays plus au sud tels que l'Allemagne, l'Espagne et l'Écosse, on observe une plus grande diversité bactérienne, avec des niveaux accrus de *Bactéroïdes*, d'*Entérobactéries* et de *Lactobacilles*. Cette disparité peut être attribuée à plusieurs facteurs, dont, par exemple, dans les pays industrialisés, les normes d'hygiène périnatale sont plus strictes par rapport aux pays en développement, pouvant influencer la diversité du microbiote.

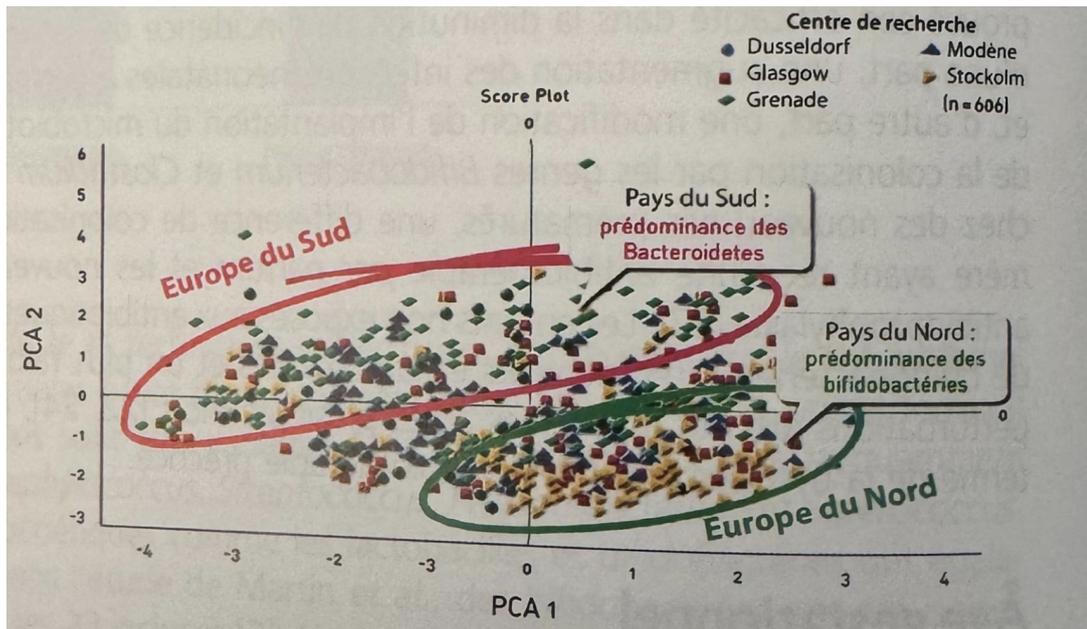


Figure 3 :

Le lieu de naissance influence le microbiote ^[4]

c.3) Mode d'accouchement :

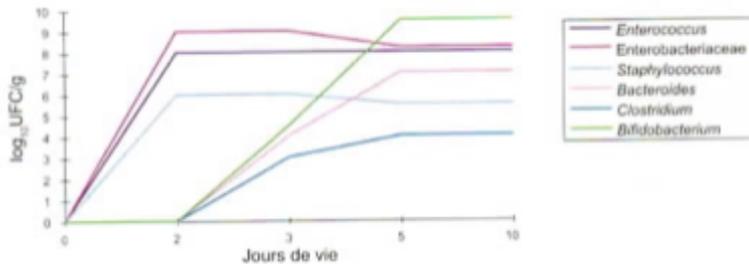
La transmission bactérienne verticale, de la mère à l'enfant, varie selon le mode d'accouchement. Pour illustrer, une similitude bactérienne de 72% est observée lors d'un accouchement par voie basse, tandis qu'elle est de 41% en cas de césarienne ^[7].

c.3.1) Par voie basse :

En règle générale, les nouveau-nés issus d'un accouchement par voie basse présentent une proportion plus élevée de *Bactéroïdes* (notamment *B.fragilis*) et d'*Atopobium* par rapport à ceux nés par césarienne (respectivement 16,2% contre 6,9% et 2,9% contre 0,8%) ^[6]. Les *Bactéroïdes* sont également associés à une augmentation de la diversité du microbiote et à une maturation plus rapide. De plus, un taux inférieur du genre *Streptococcus* est observé (4,5% contre 8,2%), sans effet notable sur les taux de *Bifidobactéries*.

En observant la **Figure 4** nous pouvons constater que, dès la naissance les premières bactéries à coloniser le MI sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives telles que les *staphylocoques*, les *entérocoques* et les *entérobactéries*. Ces microorganismes utilisent de l'oxygène, créant ainsi un environnement propice à l'établissement des bactéries anaérobies strictes telles que *Bifidobacterium*, *Bactéroïdes* et *Clostridium*, avec une prédominance du genre *Bifidobacterium*.

Avec le temps, les bactéries anaérobies continuent à proliférer et deviennent plus abondantes que les bactéries aérobies-anaérobies facultatives. Parmi ces bactéries anaérobies, des souches comme *Bifidobacterium breve* et *bifidum* jouent un rôle crucial dans la structure du MI.



Le profil bactérien de référence est celui du nouveau-né, né par voie basse et allaité.

Figure 4 :

Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité

c.3.2) Par voie césarienne :

Lorsque des enfants naissent par césarienne, ils sont exposés à une variété de bactéries qui colonisent initialement leur microbiote, provenant notamment des bactéries commensales de la peau, la bouche et de l'environnement hospitalier, telles qu'*Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus* et *Clostridium* (**Figure 5**). Des études ont mis en évidence un manque de transmission des bactéries anaérobies comme les *Bifidobactéries* et les *Bactéroïdes*, issues du tractus intestinal maternel, via les selles, pourtant essentielles pour la santé du nourrisson [8]. Une recherche menée par Grönlund MM et al [9] sur une période de 6 mois a révélé un retard significatif dans la colonisation par les *Bifidobactéries* et les *Bactéroïdes* des enfants nés par césarienne. En résumé, les enfants nés par césarienne présentent initialement un microbiote moins diversifié.

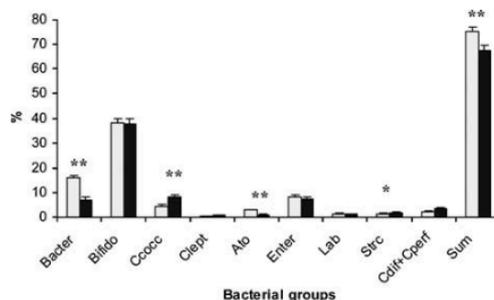


Figure 5 : Composition du microbiote fécal des nourrissons allaités en fonction du mode d'accouchement (6)

FIGURE 3. Composition of the fecal microbiota of preweaned infants (approximately 6 weeks of age) as a function of mode of delivery (vaginal [□] and cesarean section [■]). Values are mean proportions of the bacterial groups quantified by FISH-FC. Bars indicate standard deviation. Stars indicate statistically significant differences between delivery modes (* $P < 0.005$, ** $P < 0.001$). FC = flow cytometry; FISH = fluorescent in situ hybridization. Codes for bacterial groups as in Figure 2.

c.4) Allaitement :

L'impact du mode d'alimentation est l'un des facteurs les plus scrutés en ce qui concerne la formation du microbiote. Nous allons explorer son influence sur le développement du MI chez les enfants, en mettant en lumière les distinctions entre l'allaitement maternel et l'utilisation de préparations pour nourrissons.

Composition du lait maternel :

L'allaitement maternel est fortement recommandé pendant les 6 premiers mois de vie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en raison de ses nombreux bienfaits pour la santé, notamment une plus faible morbidité et mortalité chez les nouveau-nés ^[10]. Le lait maternel contient divers macro et micronutriments ainsi que des bioactifs tels que les enzymes, cytokines, facteurs de croissance et immunoglobulines, qui jouent un rôle dans le développement de l'enfant.

On trouve dans le lait maternel, notamment dans le colostrum, des oligosaccharides humains (HMO : Human Milk Oligosaccharides). Ce sont des composants spécifiques et uniques ayant un effet bénéfique en favorisant la prolifération des *bifidobactéries*, contribuant ainsi à l'établissement d'un MI dominé par celles-ci. Ils possèdent également des capacités antimicrobiennes et immunostimulantes, protégeant ainsi le nouveau-né. Des recherches ont montrées que les bactéries du lait maternel et de l'aréole peuvent passer dans l'intestin de l'enfant, participant aussi à l'établissement du MI et à la maturation immunitaire intestinale ^[11].

Formules infantiles :

Les préparations pour nourrissons contiennent des oligosaccharides enrichis, souvent d'origine bovine et moins concentrés que les HMO humains. L'ajout de ces dérivés d'oligosaccharides tels que les fructo- et galacto-oligosaccharides a pour objectif de **favoriser la colonisation par les *bifidobactéries***. Certaines préparations pour nourrissons sont également enrichies en souches bactériennes probiotiques appartenant au genre des *bifidobactéries* afin de reproduire l'effet symbiotique du lait maternel. Tous ces ajouts visent à reproduire l'action de l'allaitement maternel sur le microbiote, en favorisant un environnement dominé par les *bifidobactéries*.

Allaitement maternel versus formules infantiles :

Les enfants nourris au lait infantile présentent une plus grande diversité d'espèces bactériennes, mais cela ne garantit pas nécessairement un environnement intestinal dominé par les *bifidobactéries* (**Figure 6**).

Il est crucial de souligner l'importance d'un environnement intestinal riche en *bifidobactéries* qui est associé à une **réduction des risques de morbidité et de recours aux antibiotiques**.

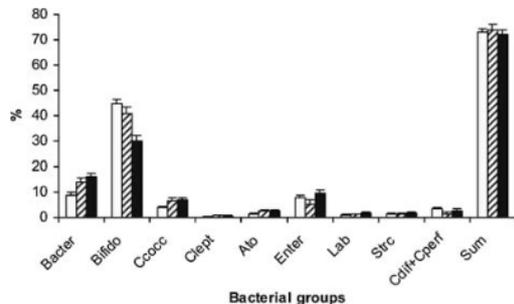


FIGURE 2. Composition of the fecal microbiota of preweaned infants (approximately 6 weeks of age) as a function of the feeding method (exclusively breast-feeding [□], mixed feeding [▨], and formula feeding [■]). Values are mean proportions of the bacterial groups quantified by FISH-FC. Bars indicate standard deviation. Stars indicate significant differences between diets (* $P < 0.005$, ** $P < 0.001$). Codes for bacterial groups were Bacter, *Bacteroides* group; Bifido, *Bifidobacterium* genus; Ccocc, *Clostridium coccooides* group; Clept, *Clostridium leptum* group; Ato, *Atopobium* cluster; Enter, *Enterics* group; Lab, *Lactobacillus* group; Strc, *Streptococcus* group; C dif + C perf, *Clostridium difficile* + *Clostridium perfringens* species. FC = flow cytometry; FISH = fluorescent in situ hybridization.

Figure 6 : Composition du microbiote fécal des nourrissons allaités en fonction du mode d'alimentation ⁽⁶⁾

d) Modulateurs du microbiote intestinal :

d.1) Alimentation :

L'importance de l'alimentation dans la composition du MI, remonte aux écrits du médecin américain John C Torrey en 1919, qui explique que les choix nutritionnels influencent profondément la variété de bactéries présentes dans le tractus digestif, ce qui est aujourd'hui bien établi ^[12].

Deux principales voies sont identifiées par lesquelles les aliments modifient la composition du microbiote : d'une part, un changement intrinsèque dans la composition du microbiote lui-même, comme observé dans les régimes riches en fibres favorisant les microbes saccharolytiques; d'autre part, la production de métabolites pouvant affecter la physiologie de l'hôte, bien que leur origine et leurs rôles exacts nécessitent encore une compréhension approfondie.

En général on considère qu'un accroissement de la diversité microbienne (diversité α) et un taux bas de Bactéroïdes témoigne d'un microbiome favorable.

Les études comparatives entre les microbiotes de différentes populations révèlent des variations en fonction des régimes alimentaires. De Filippo C et al ^[13] mettent en évidence que chez les enfants africains, les *Bacteroidetes* prédominent alors que chez les enfants italiens ce sont les *Firmicutes* qui sont prédominants. Plusieurs études montrent que les régimes riches en lipides ou en protéines des pays occidentaux ont un effet direct sur la diversité microbienne entraînant une **baisse des *Firmicutes* et une augmentation des *Actinobactéries*, *Protéobactéries* et *endotoxines*** ^{[14], [15], [16]}. Par ailleurs, une relation entre l'obésité ou le surpoids et la composition du microbiote a été établie, montrant une augmentation du ratio *Firmicutes* / *Bactéroïdes* ^[17].

Dans une étude de cohorte impliquant 98 participants^[18], des chercheurs ont découvert une corrélation entre l'entérotipe *Bactéroïdes* et une alimentation riche en protéines animales, tandis que les glucides étaient associés à *Prevotella*. Le régime méditerranéen, caractérisé par une abondance de fruits, légumes, légumineuses, oléagineux, herbes, épices, huiles végétales et huile d'olive, est depuis longtemps reconnu pour ses bienfaits pour la santé et est inscrit au patrimoine culturel immatériel de l'UNESCO depuis 2010. Ce régime est réputé pour ses capacités antioxydantes, anti-inflammatoires et son effet préventif contre le diabète de type 2, en partie grâce à certaines bactéries telles que *Roseburia* et *Faecalibacterium prausnitzii*^[19].

L'apport en polyphénols, des métabolites secondaires des plantes, est associé à la présence de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*^[20], qui renforcent la barrière intestinale.

Sur le sujet des régimes particuliers :

Les personnes adoptant un régime végétarien semblent présenter un taux plus élevé de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*^[21]. Le régime sans gluten semble entraîner une augmentation des bactéries pathogènes telles qu'*Escherichia coli* ainsi qu'une réduction des *lactobacilles* et des *bifidobactéries* bénéfiques^[22]. En revanche, les fibres alimentaires favorisent la fermentation anaérobie des bactéries, contribuant ainsi à réduire le risque de cancer colorectal ^[23].

d.2) Antibiothérapie :

La période néonatale revêt une importance primordiale, notamment pour le développement des fonctions intestinales. Les altérations du microbiote intestinal causées par des traitements durant cette période peuvent avoir des répercussions significatives, telles que des déséquilibres microbiens, un risque accru de diverses pathologies, ou l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR).

Les antibiotiques sont fondamentaux dans la protection des nouveau-nés et des enfants pendant leurs premières années de vie. Leur usage de manière prophylactique, curative, de longue ou courte durée modifie la composition, la charge et la diversité bactérienne.

L'impact sur la colonisation bactérienne dépend de plusieurs facteurs :

- Spectre d'action
- Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques
- Lieu et mode de l'administration (milieu hospitalisé ou non / per os ou IV)
- Âge gestationnel
- Poids de naissance

Malgré les recommandations médicales, la prise en charge des suspicions d'infections présente actuellement une diversité notable, notamment en ce qui concerne les posologies et la durée des prescriptions.

À long terme, chez les nouveau-nés, l'utilisation d'antibiotique peut se traduire par une **diminution de la biodiversité** du microbiote et une réduction du pourcentage des genres bactériens bénéfiques tels que les *Bifidobactéries*, *Lactobacilles*, *Clostridales* et *Rhuminococcus* ^[24].

Dans leur étude, Zwitterink RD et al ^[25] ont évalué l'abondance de plusieurs genres bactériens suite à une antibiothérapie (Amoxicilline/ceftazidime) de courte (< 5 jours - ST) ou de longue (> 5 jours - LT) durée chez des nourrissons prématurés.

La **Figure 7** ci-dessous met en évidence la diminution des *Bifidobactéries*, naturellement présentes en abondance grâce à l'allaitement maternel et associées à une richesse et diversité bactérienne.

Il faut environ 3 semaines aux différentes populations bactériennes notamment les *Bifidobactéries* pour se rétablir après une antibiothérapie de courte durée (ST), et au moins 6 semaines après une antibiothérapie prolongée (LT). Il est important de souligner que la **durée** du traitement antibiotique est la principale variable influençant le microbiome.

En fin de compte, bien qu'une antibiothérapie à court terme puisse entraîner une récupération plus rapide, elle perturbe significativement le microbiote de l'enfant et interfère avec la maturation de son système immunitaire.

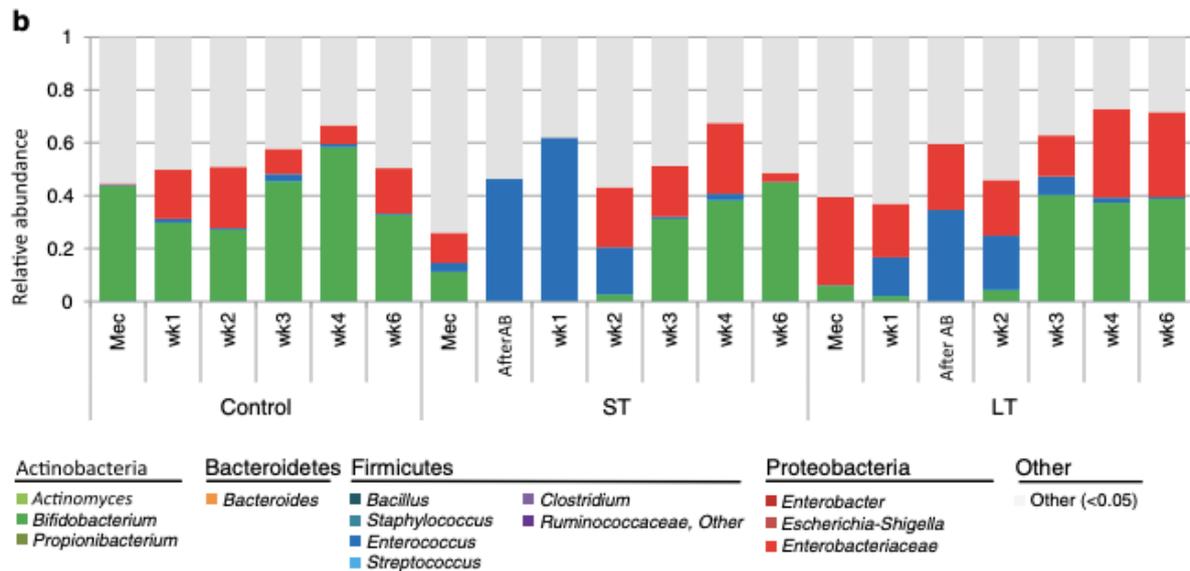


Fig. 1 Microbiota composition profiles based on 16S rRNA gene sequencing (a) and quantitative polymerase chain reaction (qPCR) (b). Per time point, the averages of five infants are shown. For 16S rRNA gene sequencing data, genera with a relative abundance of more than 5% are shown

Figure 7 :

Abondance des bactéries du microbiote avant et après une antibiothérapie ^[25]

Une méta-analyse ^[26], comprenant 48 études (dont 3 randomisées), révèle une association entre un traitement prolongé par des antibiotiques et une diminution de la colonisation par des bactéries commensales anaérobies, accompagnée d'une augmentation des risques de développement de l'antibiorésistance par les BMR Gram -. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) a estimé qu'aux États-Unis, il y a plus de **2,8 millions d'infections liées aux BMR** chaque année ^[27]. Cliniquement, à court terme, cela peut se traduire par une abondance de bactéries pathogènes et une perturbation des fonctions du microbiote intestinal commensal entraînant une augmentation de la fréquence des sepsis. Chez les prématurés, on observe également une augmentation du risque de développement d'une entérocolite nécrosante ^[28], dont la dysbiose intestinale est l'un des principaux facteurs de risque ^[29].

d.3) Rythme Circadien :

Le rythme circadien (RC) se définit comme l'horloge interne sur 24 heures qui régule les cycles veille/sommeil ainsi que d'autres fonctions physiologiques. Une étude menée par Thaiss et al. [30] examine la composition des selles de souris prélevées toutes les 6 heures sur une période de deux cycles diurnes. En ce qui concerne la composition, les résultats révèlent que plus de 60 % des bactéries présentent des **oscillations selon les phases diurnes**, notamment les *Lactobacillus*, *Clostridiales* et *Bacteroidales*, qui représentent la majorité de la composition du microbiote (**Figure 8**).

Pour confirmer ce dernier, ils comparent les oscillations bactériennes chez une souris de type sauvage (WT) avec des souris présentant une mutation *Per1/2^{-/-}* (dépourvue d'horloge interne). Les souris mutées montrent une diminution quasi complète des oscillations rythmiques des bactéries commensales, ce qui se traduit par une **perte totale de la rythmicité des activités fonctionnelles** bactériennes. Ces résultats confirment le rôle crucial de l'horloge interne dans les variations diurnes de la composition et des fonctions du MI.

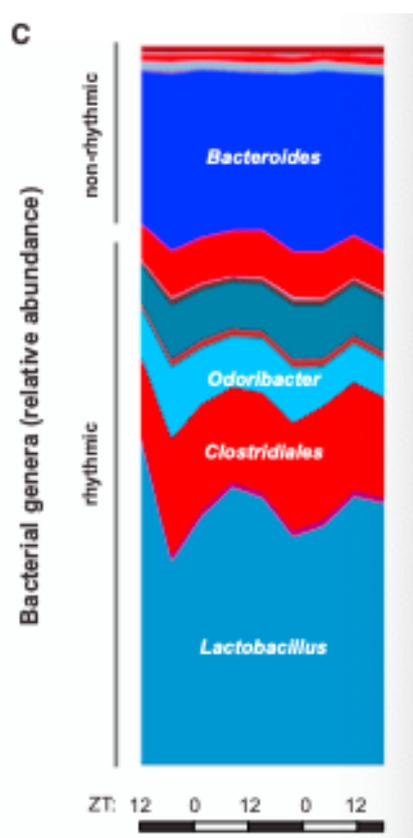


Figure 8 :
Oscillations diurnes dans la composition fécale
du microbiote sur 48 heures [30]

Le séquençage métagénomique a révélé que ces fluctuations bactériennes influent sur les fonctions du microbiote intestinal : pendant la nuit, les activités métaboliques, la réparation de l'ADN et la croissance cellulaire sont prédominantes.

En revanche, en journée, les processus de maintenance tels que la détoxification sont plus actifs. Chez l'humain, des perturbations du rythme circadien peuvent être observées en raison de modes de vie variés, comme le travail de nuit ou le décalage horaire, ainsi que des horaires d'alimentation ou d'exposition à la lumière changeants. Tous ces éléments ont un impact direct sur la diversité et l'activité des communautés bactériennes. Ces facteurs peuvent entraîner une dysbiose, contribuant ainsi à l'augmentation de maladies telles que l'obésité, le diabète, les cancers, les maladies cardiovasculaires et les risques infectieux^[31].

e) Rôles du Microbiote Intestinal :

e.1) Rôle Métabolique :

L'activité métabolique des bactéries intestinales est définie par leur capacité à décomposer les composés alimentaires en métabolites, dont certains sont bénéfiques pour la santé. Maintenir un équilibre entre le microbiote intestinal, l'alimentation et l'organisme est crucial pour la santé du système digestif. Une diversité croissante de bactéries est observée le long du tractus digestif. Les populations les plus importantes sont localisées dans le côlon, où le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans **l'extraction d'énergie** à partir d'aliments non digérés^[32].

Malgré les variations entre individus, des études ont identifié un ensemble de fonctions communes, impliquées dans des activités métaboliques telles que la synthèse d'acides gras à chaîne courte (AGCC), d'acides aminés essentiels et de vitamines^{[33] [34]}.

Métabolisme des glucides :

Dans la **Figure 9**^[4], ci-dessous nous pouvons voir la voie de métabolisation des glucides complexes, qui sont représentés par les **polyosides** (*céréales, fruits et légumes*) et se localise dans le **côlon**. On estime, selon le régime alimentaire, qu'entre 10 et 60g de glucides fermentescibles arrivent au côlon par jour^[32]. La dégradation des polyosides est le résultat d'activités métaboliques complémentaires convertissant les polyosides en mono-oligosides sous l'action de divers groupes microbiens (notamment les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes*). Les mono-oligosides sont ensuite dégradés par des **espèces glycolytiques** produisant des AGCC (*acétate, propionate et butyrate*), ainsi que des gaz (*l'hydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane*), et des métabolites intermédiaires (*succinate, lactate, éthanol, formate*), créant une importante source de carbone et d'énergie.

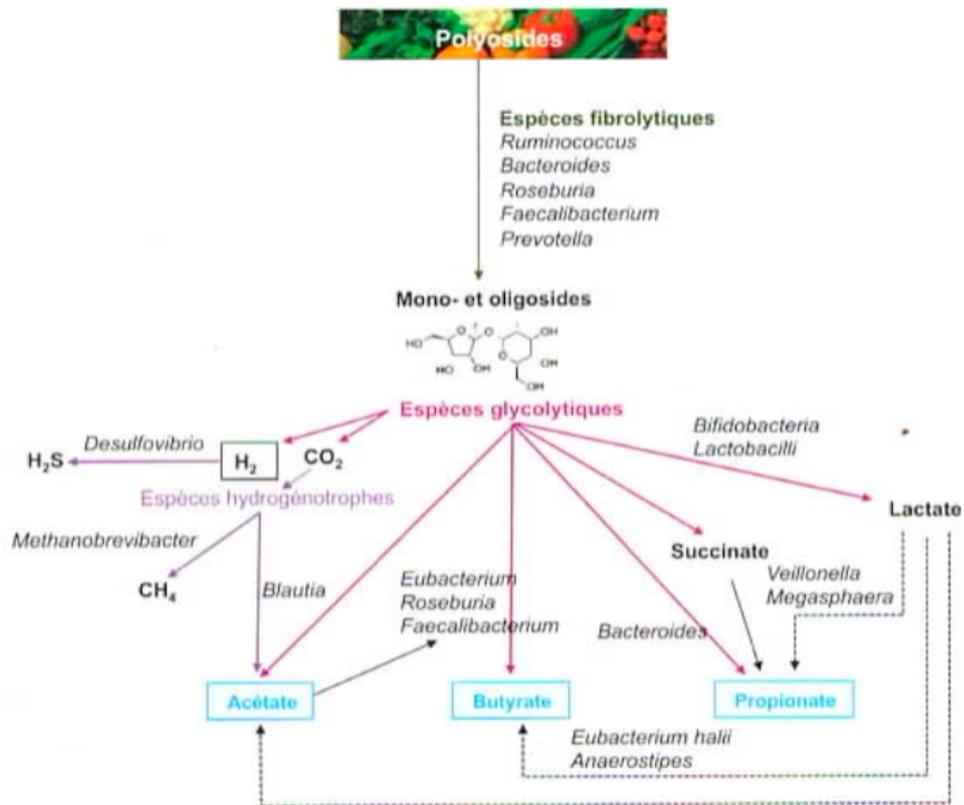


Figure 9 :

Chaîne trophique de la fermentation des glucides ^[4]

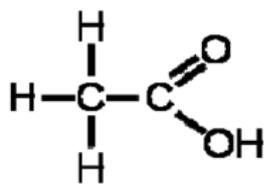
Les AGCC, représentées dans la **Figure 10**, sont rapidement absorbés à 99% par la muqueuse intestinale et utilisés ultérieurement dans la néoglucogenèse intestinale (NGI) et la sécrétion hormonale.

L'**acétate** est produit par la plupart des espèces dominantes (*Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*...). C'est un précurseur pour la synthèse de cholestérol et d'acide gras à longue chaîne avec un rôle central sur la régulation de l'appétit.

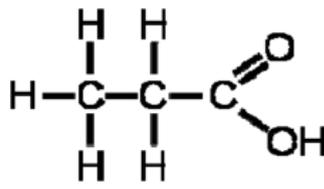
Le **butyrate** est produit majoritairement par les *Firmicutes*. Il se forme par la condensation de deux molécules d'acétyl-S-CoA et synthétise une molécule d'ATP. Il a des effets anticancéreux potentiel en stimulant l'apoptose par l'inhibition de l'histone désacétylase ainsi qu'une action sur l'activation de la néoglucogenèse.

Le **propionate**, produit par les *Bactéroïdes*, se forme par la décarboxylation du succinate. Il joue un rôle dans le métabolisme lipidique via la lipogenèse, l'inhibition de la synthèse de cholestérol et la régulation hormonale.

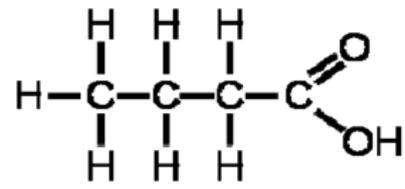
Les AGCC et le succinate sont reconnus comme **marqueurs de la fermentation bactérienne** des fibres alimentaires.



Acetic acid



Propionic acid



Butyric acid

Figure 10 :

Les Acides Gras à Courtes Chaînes (AGCC)

Métabolisme des protéines :

Dans le côlon, le métabolisme des protéines provient de deux sources principales : les protéines alimentaires non digérées ou les protéines endogènes telles que les enzymes et les mucines. Ces protéines fournissent la principale **source d'azote** pour le microbiote intestinal. Des bactéries telles que *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, présentent dans la partie distale du côlon où le pH est neutre, décomposent les protéines par **hydrolyse**, libérant des peptides et des acides aminés. Ces composés sont ensuite recyclés par d'autres bactéries. La fermentation des acides aminés, principalement par des réactions de désamination et de décarboxylation, produit de l'ammoniaque, potentiellement toxique à des concentrations élevées, ainsi que des AGCC et des métabolites ramifiés. De plus, la décarboxylation peut conduire à la formation de nitrosamines.

Métabolisme des lipides :

Il se produit dans l'**intestin grêle**, bien que de petites quantités puissent atteindre le côlon en fonction du régime alimentaire. De nombreuses espèces bactériennes possèdent des **lipases** qui dégradent les triglycérides à longue chaîne. L'ingestion de lipides entraîne la **sécrétion d'acides biliaires**, transformés par des bactéries intestinales telles que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bactéroïdes*^[35]. Environ 5% de ces acides biliaires parviennent au côlon, où ils subissent une métabolisation en acides biliaires secondaires, formant entre autres de l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique^[36]. Ces acides peuvent être métabolisés à nouveau, produisant des métabolites potentiellement nocifs. Les hormones stéroïdiennes sont déconjuguées par des enzymes microbiennes, principalement les glucuronidases d'*Escherichia coli*^[37].

Production Vitaminique :

Le MI joue un rôle significatif dans la synthèse de diverses vitamines, notamment la ménaquinone (vitamine K2), la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B8).

e.2) Rôle Endocrine :

L'intestin est considéré comme l'organe endocrine le plus massif. Parmi ses différentes cellules, les cellules entéro-endocrines (CEE) sont largement présentes le long du tractus digestif, représentant environ 1% des cellules épithéliales ^[38]. Les CEE sécrètent plus de 20 hormones différentes, telles que la CCK, le GLP-1/2, et le GIP, qui jouent des rôles variés dans la régulation de la prise alimentaire, la motilité intestinale, la perméabilité intestinale et les dépenses énergétiques. Des analyses transcriptomiques et protéomiques ont révélé que les CEE agissent comme des senseurs des nutriments et des métabolites. Le microbiote intestinal communique avec les CEE en utilisant des métabolites et des composants microbiens qui agissent comme des signaux moléculaires, influençant la production et la libération d'hormones (**Figure 11**).

Acides Gras à Courtes Chaînes (AGCC) :

Issus de la métabolisation des glucides. Ils comprennent l'acétate, la propionate et le butyrate. Leur abondance varie selon la localisation dans le tractus digestif. Ils sont **retrouvés majoritairement dans le colon, où le phylum *Bacteroidetes* est dominant**. Les AGCC interagissent avec les CEE de deux façons : d'une part, en tant qu'inhibiteurs des histones désacétylases, régulant ainsi la transcription et l'expression génique ; d'autre part, en tant que stimulateurs se liant aux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) situés sur la paroi des CEE ^[39]. Ces mécanismes influencent la production et libération d'hormones.

Acides Biliaires Secondaires :

Les acides biliaires, dérivés du cholestérol et produits par les hépatocytes, sont libérés dans l'intestin afin de faciliter l'absorption des lipides alimentaires. Les bactéries présentes dans le microbiote intestinal, principalement les *Firmicutes* et *Acinétobacter*, agissent sur les acides biliaires primaires en les transformant par des processus tels que la conjugaison et la dihydroxylation ^[40]. En plus de leur rôle dans l'absorption des lipides, ils agissent comme messagers et participent au métabolisme périphérique en se liant aux RCPG tels que TGR5 et FXR situés sur les CEE. Comme pour les AGCC, l'activation du récepteur FXR régule la production et la libération d'hormones via la stimulation des CEE.

Flagelles ou Lipopolysaccharides (LPS) :

Les lipopolysaccharides (LPS) sont des éléments essentiels des bactéries, jouant un rôle crucial dans la **communication moléculaire**. Principalement présents dans la paroi cellulaire des bactéries à Gram négatif, telles que les *Bacteroidetes*, les LPS agissent comme des ligands hautement spécifiques pour les récepteurs TLR (Toll-Like-Receptor) situés sur les membranes des CEE. Lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs influencent la sécrétion hormonale de diverses substances telles que la GLP-1, la 5-HT et le PYY [41]. Une étude [42] a révélé une association étroite entre des niveaux élevés de LPS et l'obésité ainsi que l'insulinorésistance. Ces découvertes suggèrent qu'ils pourraient contribuer à la perturbation de la régulation de la glycémie, à l'augmentation de l'adiposité et même à la perméabilité de la barrière intestinale, ainsi qu'aux réponses immunitaires.

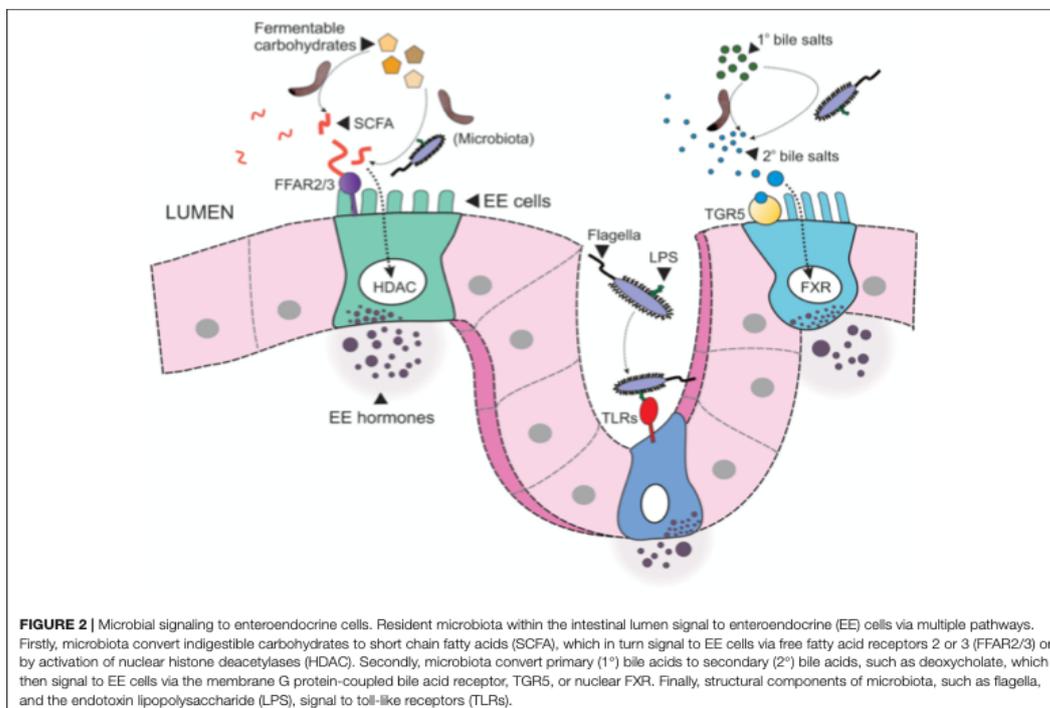


Figure 11 :

Signalisation par les composants microbiens aux CEE [43]

Il existe plusieurs types de régulations du microbiote sur le mécanisme de l'hôte par la sécrétion hormonale (**Figure 12**), nous allons l'illustrer par l'exemple suivant :

GLP 1 et 2 :

Les hormones intestinales GLP-1 et GLP-2 agissent comme des incrétines, stimulant la sécrétion d'insuline de manière dépendante du glucose et inhibant la sécrétion de glucagon pour stabiliser la glycémie après l'ingestion de nutriments contenant du glucose ^[44]. Elles favorisent également la vidange gastrique et la sensation de satiété, tout en préservant l'intégrité de la barrière intestinale, ce qui encourage la perte de poids, stimule la prolifération cellulaire et protège les cellules β de Langerhans. Ces hormones jouent un rôle crucial dans les troubles métaboliques : une augmentation de GLP-1 entraîne une diminution de l'apport alimentaire et de la masse graisseuse, ainsi qu'une amélioration du métabolisme du glucose, tandis qu'une augmentation de GLP-2 réduit l'inflammation et améliore la perméabilité intestinale ^[45]. On sait que chez le diabétique de type 2 (DT2), la capacité de stimulation de l'insuline est diminuée de 30% pour les hormones GLP ^[46].

Les AGCC et les acides biliaires secondaires participent à leur sécrétion en activant respectivement les récepteurs GPR41/43 et TGR5 ^[47] sur la paroi des CEE. D'autres métabolites bactériens tels que l'indole et les LPS stimulent également la sécrétion de GLP-1. La dégradation du GLP se fait par la Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), une activité enzymatique ciblée par les inhibiteurs du DPP4 dans le traitement du diabète. Certaines bactéries possèdent cette activité, influençant la quantité de forme plasmatisée de GLP. Ceci illustre l'impact potentiel des bactéries du microbiote sur la régulation de la sécrétion des hormones par les CEE, un phénomène qui concerne également d'autres hormones telles que le PYY, la CCK, la sérotonine et le GIP, chacune jouant un rôle spécifique dans la régulation de l'appétit ^[48], de la vidange gastrique, de la motilité intestinale ^[49] et du métabolisme glucidique.

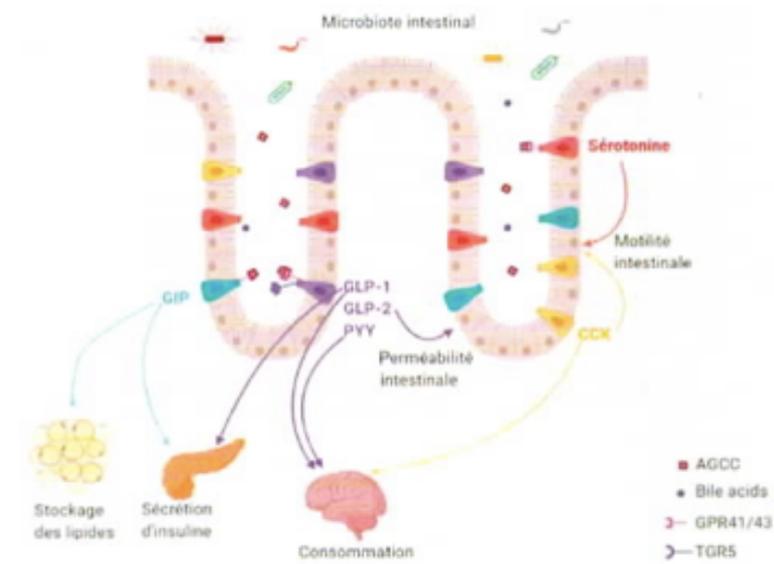


Figure 12 :
Rôles du microbiote intestinal et fonctions entéro-endocrines ^[49]

e.3) Rôle de barrière et rôle immunitaire :

Le tube digestif constitue un environnement chimique compétitif et hostile, abritant une variété de microorganismes opportunistes et commensaux. Il déploie plusieurs mécanismes de défense physico-chimiques essentiels pour protéger sa muqueuse contre les microorganismes et les agressions externes (**Figure 13**).

Rôle de barrière physico chimique :

1. **Mucus** : Principalement produit par les cellules caliciformes, le mucus est constitué de mucines, des macromolécules recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur, notamment la MUC2. Il forme une barrière physique qui bloque le contact direct entre le microbiote et les enzymes gastriques tout en permettant le passage des nutriments. Une étude réalisée sur des souris axéniques et déficientes en MUC2 montre que ces souris, qui ne possèdent pas de mucus sur leur surface intestinale, présentent une inflammation colique spontanée^[50]. De plus, l'absence de mucus peut entraîner une prédisposition aux maladies inflammatoires et au cancer colorectal^[51]. Par ailleurs, les bactéries et les AGCC, tels que le butyrate, peuvent réguler la sécrétion de mucines, affectant ainsi la quantité de mucus sécrétée^[52].

2. **Peptides antimicrobiens (PAM)** : Produits par les cellules de Paneth, les PAM comprennent les défensines, les lysozymes et les cathélicidines^[51]. Leur concentration varie le long du tractus digestif et leur production est souvent stimulée par des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) détectant des modifications moléculaires sur les microorganismes.

3. **Immunoglobuline de type A (IgA)** : Produites par les plasmocytes dans la lamina propria, les IgA limitent le contact des bactéries avec la surface épithéliale et leur pénétration dans la muqueuse. Le microbiote intestinal influence largement leur production^[53].

4. **Renforcement des jonctions serrées** : Les protéines de jonctions, telles que la claudine, assurent l'imperméabilité de l'espace intercellulaire. Le microbiote intestinal influence l'expression de ces protéines, affectant ainsi l'intégrité de la barrière épithéliale^[54].

5. **Réparation épithéliale** : Les animaux axéniques présentent une diminution de l'index mitotique, du renouvellement cellulaire, ainsi qu'un allongement de la durée de migration des cryptes vers les villosités, par rapport aux modèles murins ayant un microbiote conventionnel^[55].

En somme, ces mécanismes de défense contribuent à maintenir l'intégrité de la muqueuse intestinale, à protéger l'organisme contre les différentes agressions.

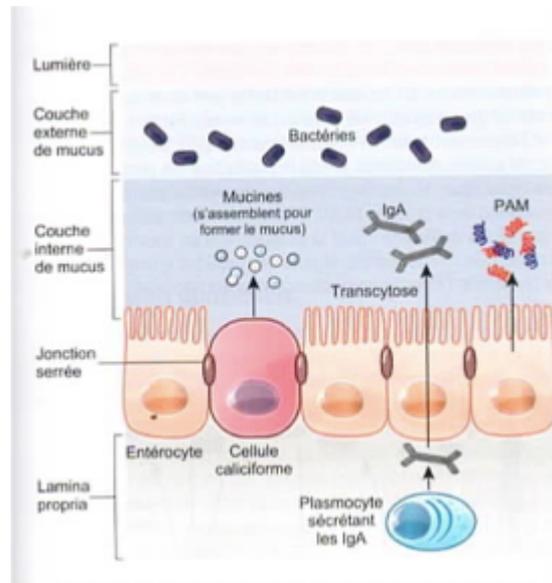


Figure 13 :

Mécanismes immunitaires limitant les interactions bactéries-cellules épithéliales ^[49]

Rôle dans l'immunité du microbiote intestinal :

Le MI joue un rôle crucial dans le développement et la maturation du système immunitaire, un processus essentiel se déroulant principalement au cours des deux à trois premières années de vie. Des altérations du microbiote, telles que celles induites par le mode d'accouchement ou l'utilisation d'antibiotiques, sont associées à un défaut de maturation du système immunitaire et peuvent conduire à des pathologies chroniques.

Le système immunitaire intestinal se divise en deux réactions principales : l'immunité innée, immédiate et non spécifique, et l'immunité adaptative, une réponse spécifique de l'organisme **(Figures 14 et 15).**

1. **Immunité innée :** Elle est composée des cellules épithéliales et des cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

Les cellules épithéliales intestinales, les entérocytes (*rôle d'absorption et du maintien de l'intégrité de l'épithélium*), les cellules caliciformes (*productrice de mucus*), les cellules de Paneth et les CEE (*production et sécrétion d'hormones*), jouent un rôle clé dans la barrière intestinale et la production

de PAM. Les Cellules M (microfold cells) facilitent le transport des antigènes vers les tissus lymphoïdes. Les PRR, tels que les TLR sont impliqués dans la détection de motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP), déclenchant ainsi une réponse immunitaire soit par le biais de macrophages ou de cellules dendritiques.

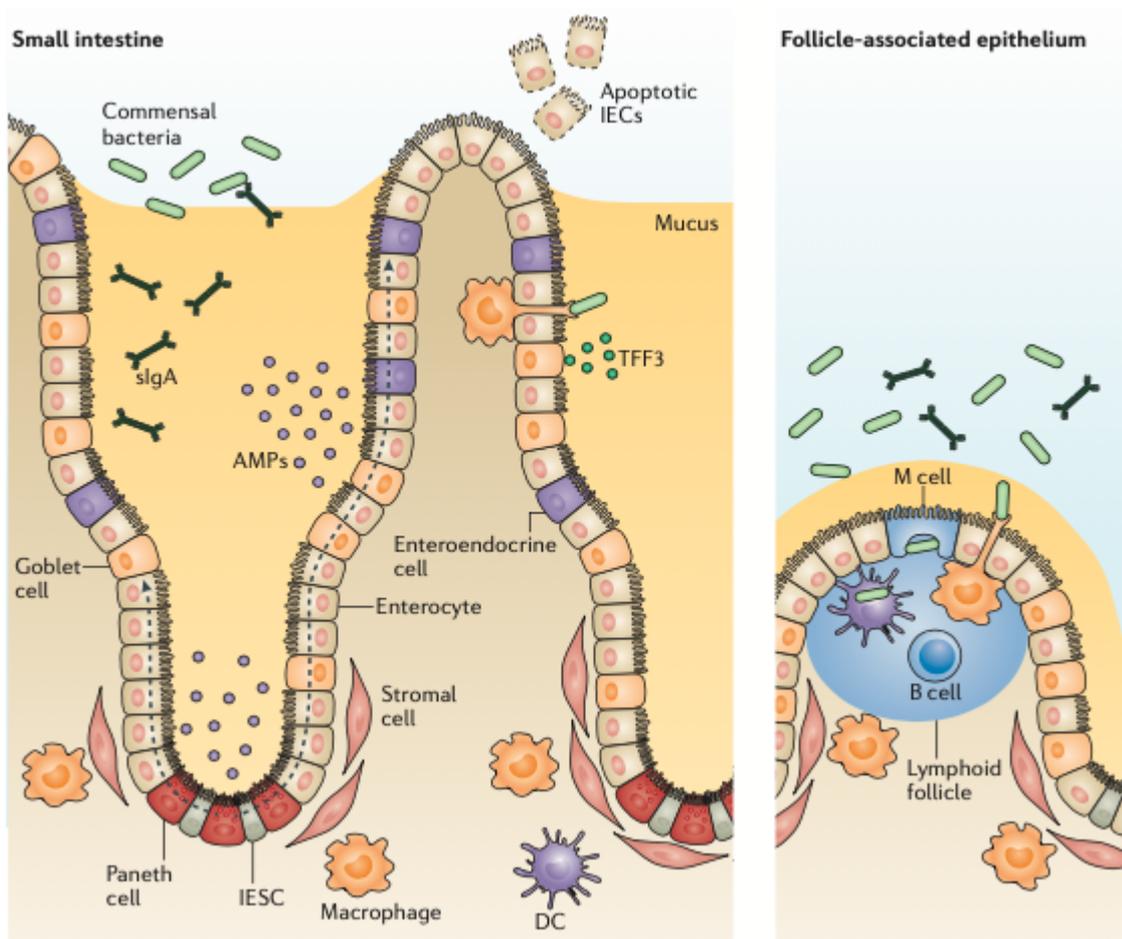


Figure 14 :
Barrière des cellules épithéliales intestinales ^[49]

2. **Immunité adaptative** : Elle démarre par la capture des antigènes par les CPA, qui migrent ensuite vers les tissus lymphoïdes, les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques. Les antigènes présentés déclenchent une réponse adaptative, soit une réponse B, conduisant à la production d'anticorps IgA spécifiques, soit une réponse T, où les lymphocytes T se différencient en phénotypes effecteurs (pro-inflammatoires (*Th1*, *Th2* ou *Th17*) ou anti-inflammatoires (*Treg*)). Les lymphocytes T régulateurs (*Treg*), essentiels dans le maintien de la **tolérance immunitaire** envers le microbiote et les aliments, produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- β .

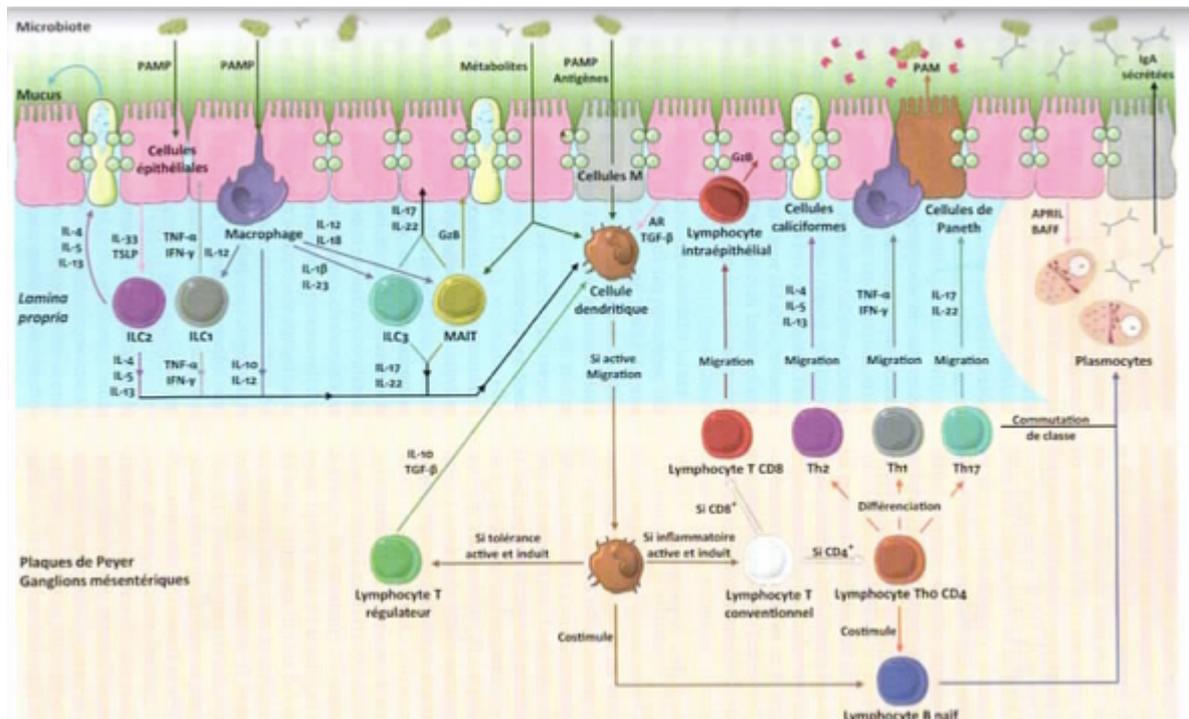


Figure 15 :

Vue globale de l'immunité muqueuse intestinale face aux pathogènes et au microbiote commensal [56]

Le MI exerce une influence majeure sur le système immunitaire (SI), agissant comme une barrière protectrice contre les bactéries pathogènes. Par divers mécanismes, tel que la compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion épithéliaux, le MI limite l'implantation des pathogènes et maintient ainsi l'homéostasie intestinale. Il contribue à renforcer la barrière physique de l'épithélium intestinal en **augmentant la production de mucus**, notamment par l'expression de mucines [57]. De plus, les bactéries commensales produisent des substances antibactériennes, telles que les bactériocines favorisant la formation d'acides biliaires secondaires, inhibant la croissance des pathogènes. Des études ont montré que les métabolites produits par le MI, tels que les AGCC, influencent la différenciation des cellules immunitaires et peuvent **atténuer l'inflammation** intestinale [58]. Les bactéries commensales du MI (*Clostridium*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Proteobacter*) facilitent également l'absorption des acides aminés et jouent un rôle dans la signalisation des cellules régulatrices du système immunitaire, telles que les cellules T régulatrices (Treg).

En cas de **dysbiose**, induite par divers facteurs tels que l'usage d'antibiotiques, des pathogènes comme *Clostridium difficile* peuvent proliférer, entraînant des troubles. Dans ce cas, des approches comme la transplantation fécale sont utilisées pour restaurer l'équilibre microbien en introduisant massivement le MI d'un sujet sain.

En résumé, le microbiote intestinal est un acteur clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale et dans la modulation de la réponse immunitaire, offrant ainsi une protection contre les infections et les maladies inflammatoires intestinales.

DEUXIÈME PARTIE : LES INDICATIONS MÉDICALES DES PROBIOTIQUES EN PÉDIATRIE

a) Introduction :

Définition :

L'INSERM définit les probiotiques comme « *microorganismes vivants qui, ingérés en quantité adéquate, vont apporter un bénéfice au fonctionnement de notre organisme. Il s'agit essentiellement de bactéries (bifidobactéries, lactobacilles, lactocoques...), mais aussi de levures (saccharomycètes). Leur consommation peut contribuer à améliorer la composition de notre flore intestinale. Or, il est désormais établi que la qualité de cette flore est importante pour notre santé digestive, mais aussi métabolique, immunitaire et neurologique.* » ^[59]. Les probiotiques sont ainsi proposés soit en prévention soit en traitement de plusieurs pathologies chez l'enfant.

Identification :

Une souche est identifiée par son genre, son espèce et sa sous-espèce (**Figure 16**). Ces souches probiotiques ont l'obligation par l'OMS d'être enregistrées aux registres internationaux.



Figure 16 :

Identification d'une souche probiotique

Mécanisme d'action des probiotiques :

Ils influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et diminuent la population des microorganismes potentiellement pathogènes. Ils stimulent également l'immunité par des interactions avec des microbes commensaux produisant des métabolites ^[60]. Les probiotiques le plus souvent utilisés sont celles appartenant à la famille des bactéries produisant de l'acide lactique (ferments lactiques), appartenant aux phyla des *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Il existe d'autres genres bactériens utilisés tels que les *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Escherichia*, voire des levures comme *Saccharomyces* [61].

b) Diarrhées :

b.1) Gastro-entérites aiguës (GEA) :

Selon l'ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), on caractérise une gastro-entérite par une diminution de la consistance des selles et/ou une augmentation de la fréquence des évacuations (supérieures à 3/24H) sans fièvre ni vomissements [62]. Le traitement se base sur la réhydratation par voie orale avec des SRO (solutions de réhydratation orale) ainsi qu'une reprise graduelle de l'alimentation.

Une revue Cochrane analysant l'effet de l'administration des probiotiques dans le traitement des GEA a mis en évidence, sur 63 études randomisées incluant 8014 participants (majoritairement des enfants et nourrissons) que trois souches ont été majoritairement retenues et étudiées : *Lactocaseibacillus rhamnosus GG ATCC53103 (LGG)*, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745 (SB)* et *Lactobacillus reuteri DSM 17938* [63].

Lactocaseibacillus rhamnosus GG :

Parmi ces études, en 2014 Szajewska et al [64], ont proposé **l'administration de LGG le plus tôt possible lors d'une GEA**. Ils ont remarqué une **réduction notable de la diarrhée et de sa fréquence** dès le deuxième jour, réduisant ainsi le risque de prolongation de la diarrhée au-delà de 4 jours, sans impact sur la quantité des selles. Ces résultats ont été corroborés par une deuxième étude [65].

Ainsi l'ESPGHAN recommande l'administration de LGG à une dose minimale journalière de 10^{10} UFC pendant 5 à 7 jours.

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 :

En ce qui concerne SB, deux études ont permis à l'ESPGHAN d'émettre leur recommandation [64] [66]. Cette souche permet de **diminuer la durée des diarrhées d'une journée lorsqu'elle est couplée à un traitement par SRO et de réduire la durée d'hospitalisation**. L'efficacité de ce traitement a été observée jusqu'à 72 heures après le début des symptômes.

L'ESPGHAN recommande l'administration de SB à une dose de 250 à 750 mg par jour pendant 5 à 7 jours.

Lactobacillus reuteri DSM 17938 :

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence les effets de *L.reuteri DSM 17938*. Elles concluent à une **diminution de la durée des diarrhées de 21 heures et de la durée des hospitalisations d'environ 13 heures** [64], [65], [67], [68].

L'ESPGHAN recommande l'administration possible de *L. reuteri DSM 17938* à un dosage de 10^4 à 4.10^8 UFC par jour pendant 5 jours.

En résumé, l'ESPGHAN émet comme recommandation l'utilisation possible en traitement curatif de la GEA les trois souches suivantes (Tableau 1) :

LGG : $>10^{10}$ UFC par jour pendant 5 à 7 jours

SB : 250 à 750 mg par jour pendant 5 à 7 jours.

L. reuteri DSM 17938 : 10^4 à 4.10^8 UFC par jour pendant 5 jours.

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Traitement d'une gastro- entérite aiguë	LGG	$\geq 10^{10}$ CFU/jour (typiquement 5-7 jours)	1	[72,73]	Recommandations ESPGHAN/ESPID 2014; ESPGHAN Working Group on Probiotics. Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250-750 mg/jour (typiquement 5-7 jours)	1	[72,74]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10^6 to 4×10^8 CFU (typiquement 5-7 jours)	2	[72,73,75,76]	

Tableau 1 :

Tableau des souches recommandées par l'ESPGHAN dans les GEA [60]

Par ailleurs, en prévention, *L. reuteri DSM 17938* s'est montrée efficace dans la réduction des épisodes des GEA dans les écoles primaires à un dosage de 10^8 UFC/Jour [69] et l'administration de LGG avait le potentiel de réduire des diarrhées associées aux rotavirus [70].

b.2) Diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) :

Les traitements antibiotiques peuvent entraîner une dysbiose du microbiote intestinal qui se manifeste par différents symptômes : diarrhées, constipation, crampes abdominales...

La DAA est définie par la présence de trois selles liquides ou plus par 24 heures, survenant après une prise d'antibiotiques au cours des six à huit dernières semaines. L'incidence dans la population pédiatrique est entre 5-30% et concernent les antibiotiques tels que les *céphalosporines*, *clindamycines*, *pénicillines à large spectre*, *fluoroquinolones*. Dans la majorité des cas de DAA, aucun agent infectieux n'est retrouvé. Dans les cas sévères, on peut retrouver *Clostridium difficile*.

Une méta-analyse de la revue Cochrane a inclus 33 études impliquant 6352 enfants ^[71]. Dans ces études, les participants étaient traités soit avec des **probiotiques** (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptocoques*, *Saccharomyces* ou mélanges), soit avec un **placebo**, en même temps que le traitement antibiotique. L'incidence des DAA a été évaluée après une période allant de 5 jours à 12 semaines. Dans le groupe recevant des probiotiques, l'incidence des DAA était de **8%** (259/3232) contre **19%** (598/2120) dans le groupe placebo. **Les souches les plus efficaces étaient LGG et SB, à une dose de 5 à 40x10⁹ UFC par jour.**

Une deuxième méta-analyse ^[72] a examiné l'efficacité du LGG sur les DAA. Sur 12 études randomisées contrôlées (ERC) regroupant 1499 participants, elle a conclu que le **LGG réduisait le risque de DAA de 23% à 9,6%.**

Une troisième méta-analyse ^[73] a évalué l'efficacité du SB, en analysant 21 ERC impliquant 4780 participants. Les doses hebdomadaires variaient de 50 à 1000 mg. Chez les enfants, une **réduction des DAA de 20,9% à 8,8%** a été observée lors d'un suivi allant de 2 semaines à 1 an.

En conclusion, pour l'utilisation des probiotiques dans le traitement préventif chez des patients ayant des facteurs de risque (*âge, type d'antibiothérapie, d'autre comorbidités*), l'ESPGHAN recommande :
LGG : > 5.10⁹ UFC par jour pendant la durée du traitement antibiotique
SB : 250 à 500 mg pendant la durée du traitement antibiotique.

- **Diarrhées associées à Clostridium difficile (DACD) :**

La majorité des DACD sont bénignes à modérées. Cependant, chez les enfants souffrant de pathologies chroniques sous-jacentes telles que la mucoviscidose, les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) ou cancer, alors une forme fulminante de colite pseudomembraneuse peut se développer, souvent due au *Clostridium difficile*. Une revue Cochrane, comprenant 39 ERC et 9955 participants, a conclu que **l'administration de probiotiques associée à des antibiotiques réduit le risque de DACD d'environ 60 %**. Cependant, cette revue n'a pas recommandé de souches spécifiques, ce qui complique la prise de décision clinique ^[74].

L'AGA recommande l'utilisation de certaines souches ou combinaisons pour prévenir l'infection à *C. difficile*, notamment ^[75]:

Un produit combiné de deux souches : *L. acidophilus* CL1285 et *L. casei* LBC80R,

Un produit composé de trois souches : *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* et *Bifidobacterium bifidum*

Un produit composé de quatre souches : *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.

L'ESPGHAN et l'AGA recommandent l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. En effet, 11 études ont été analysées, dont deux ERC, mettant en évidence une baisse de diarrhée associée au *Clostridium difficile* de manière non significative [73].

En résumé, l'administration quotidienne de souches spécifiques peut être envisagée dans la prévention et la gestion de la CDAD chez les enfants à haut risque d'infection. Bien que différentes souches soient recommandées, ***S. boulardii* CNCM I-745 reste la seule recommandée par les sociétés savantes européenne et américaine (Tableau 2).**

	N° Patients (Children/Adults/NA)	Probiotic	Dose and Duration	Outcome
Szajewska et al., 2016 ESPGHAN guidelines [33]	NA	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	>250 mg and <500 mg in children	↓ risk of CDAD
Goldenberg et al., 2017 Cochrane Review [35]	9955 (1114/7036/1805)	Several	NA	↓ risk of CDAD
Su et al., 2020 AGA guidelines [7]	NA	Several, but also <i>S. boulardii</i> CNCM I-745	NA	↓ risk of CDAD

In summary: There is some evidence for *S. boulardii* CNCM I-745 to reduce the risk of CDAD.

Legend: CDAD. *Clostridioides difficile*-associated diarrhea; NA: Not available; CFU: Colony-Forming Units; S: *Saccharomyces*.

Tableau 2 :

Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans les DACD [76]

b.3) Diarrhées nosocomiales :

Les infections sont dites nosocomiales lorsqu'elles apparaissent après 48h de séjour en établissement de soins. Les infections gastro-intestinales en constituent la majorité.

L'ESPGHAN a fourni des recommandations sur le rôle des probiotiques dans la prévention de la diarrhée nosocomiale chez les enfants, en se basant sur une revue systématique et des ECR disponibles :

L'administration de LGG pendant la durée du séjour à l'hôpital et à une dose quotidienne minimale de 10⁹ UFC a **réduit le risque de diarrhée nosocomiale de 13,9 % à 5,2 %**.

Un ECR, comprenant 90 enfants, a montré que l'administration de LGG à 6.10⁹UFC/J en combinaison avec du zinc, des vitamines B et C pendant 2 semaines, à partir du premier jour de l'hospitalisation, a significativement réduit les infections nosocomiales (24,4% versus 48,9% groupe control) [77].

Une deuxième étude en double aveugle [78] analyse l'impact de la supplémentation par lait artificiel d'un groupe d'enfants par *Bifidobactéries bifidum* et *Streptococcus thermophilus* sur l'incidence de diarrhée aiguë dans un milieu hospitalier.

Les résultats montrent que seulement 7% des enfants supplémentés par le lait artificiel enrichi en probiotiques subissent des diarrhées aiguës versus 31% dans le groupe contrôle.

En résumé, bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves pour recommander l'administration systématique de probiotiques pour prévenir la diarrhée nosocomiale, toutes les données semblent indiquer un bénéfice pour LGG à un dosage minimal de 10^9 UFC/J pendant la durée de l'hospitalisation.

c) Désordres gastro-intestinaux d'origine fonctionnelle :

c.1) Coliques du nourrisson :

Les coliques du nourrisson se définissent par des pleurs intenses qui apparaissent le plus souvent après la tétée ou à la prise du biberon.

Ils apparaissent souvent quelques semaines après la naissance, atteignent un pic vers la 6^{ème} semaine de vie et disparaissent spontanément, vers le 3^{ème}/4^{ème} mois. Elles sont souvent dues à des spasmes de l'intestin dont l'étiologie reste peu connue. Ces coliques touchent entre 10% et 30% d'enfants dans le monde entier^[79]. Selon les **critères de Wessel**, on considère que les bébés sont atteints de coliques **s'ils pleurent ou semblent inconfortables pendant au moins 3 heures ou plus par jour, pendant au moins 3 jours par semaine, et ce, pendant une période de trois semaines chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois.**

La majorité des études disponibles sur le sujet ont évalué les probiotiques comme outil thérapeutique pour la colique du nourrisson. Les études portent majoritairement sur l'analyse de la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 comme traitement curatif pour les coliques du nourrisson.

D'après plusieurs études, il semble que chez les nourrissons nourris au sein à l'âge de 3 semaines, la souche *L.reuteri* DSM 17938 entraîne une réduction du temps de pleurs de **56 minutes**^{[80], [81]}.

Une méta-analyse de la revue Cochrane, englobant cinq ERC, a mis en évidence que les nourrissons allaités et recevant une dose quotidienne de 1.10^8 UFC de *L.reuteri* DSM 17938, équivalente à 5 gouttes une fois par jour, pendant une période de 21 à 28 jours, présentaient deux fois plus de chances de connaître une réduction de 50% du temps de pleurs quotidien par rapport à ceux ne recevant pas de supplémentation en probiotiques^[82].

F. Indrio et al ont étudié le potentiel usage prophylactique de *L. Reuteri* DSM 17938 dans le traitement des coliques du nourrisson. Dans cette étude, des nouveau-nés de moins d'une semaine ont été randomisés pour recevoir soit *L. Reuteri* DSM 17938 (10^8 UFC par jour) soit un placebo pendant une période de 3 mois, afin d'évaluer l'efficacité de la prise prophylactique dans la réduction des pleurs liés aux coliques. Les résultats ont montré qu'après 3 mois de supplémentation, le groupe recevant la

souche probiotique présentait un temps de pleurs d'environ 38 minutes, comparativement à 71 minutes pour le groupe placebo ^[83].

Il existe plusieurs autres études témoignant de l'effet qu'a *L. reuteri DSM 17938* sur le temps de pleurs dans les coliques du nourrisson ^{[84] [85] [86]}.

En résumé, des données suggèrent que *L. reuteri DSM 17938* peut être efficace en tant que traitement pour réduire les coliques du nourrisson a un dosage de 10^8 UFC par jour pendant au moins 21 jours chez les nourrissons allaités au sein. Il n'est pas recommandé par les sociétés savantes actuellement mais il existe des données intéressantes quant à son utilisation en tant que traitement **préventif** dans les coliques dès la naissance.

Actuellement, aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour les nourrissons nourris au biberon.

c.2) Régurgitations / Reflux Gastro-œsophagien

Le Reflux Gastro-œsophagien (RGO) se caractérise par le reflux involontaire du contenu gastrique vers l'œsophage, résultant de la relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), notamment lors de la prise alimentaire. Ce phénomène est physiologique avant la marche, mais peut devenir pathologique par la suite. Les nourrissons présentent une variété de symptômes, tels que des pleurs excessifs, un refus de s'alimenter, des perturbations du sommeil, une toux chronique voire l'opisthotonos. Les reflux sont très fréquents chez les enfants, et le traitement repose souvent sur des mesures telles que l'épaississement des aliments (*exemple : laits épaissis (lait AR)*), la limitation de la suralimentation avant l'âge de 6 mois (*réduction du nombre de biberons*), ainsi que le maintien d'une position verticale après les repas. Outre ces interventions thérapeutiques, certaines souches de probiotiques ont démontré leur capacité à améliorer la vidange gastrique, réduisant ainsi les risques de RGO ^[87].

Plusieurs études ont analysé l'impact et le rôle de *L. reuteri DSM 17938* dans la prévention des régurgitations chez les nourrissons allaités au sein pendant le premier mois de vie. L'étude faite par *F. Indrio* précédemment citée montre que l'utilisation de ce probiotique pendant les trois premiers mois de vie entraîne une réduction statistiquement significative du nombre d'épisodes de régurgitation par jour, par rapport au groupe placebo (2,9 versus 4,6) ^[83].

Une étude supplémentaire confirme ces résultats en montrant une réduction significative de la distension gastrique, une accélération de la vidange gastrique et une diminution des épisodes de

régurgitation chez les nourrissons recevant la souche probiotique, renforçant ainsi les données prometteuses pour *L. reuteri* DSM 17938 dans la gestion de la régurgitation^[88].

Les données actuelles ne permettent pas aux sociétés savantes de recommander une souche spécifique pour la gestion de la régurgitation, même si des données prometteuses existent concernant *L. reuteri* DSM 17938 à une dose de 10⁸ UFC par jour pendant au moins 30 jours (**Tableau 3**).

	N° Patients (Children/Adults/NA)	Probiotic	Dose and Duration	Outcome
Indrio et al., 2011 [59]	42 (42/0/0)	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU/d for 30 d	↓ daily regurgitation
Garofoli et al., 2014 [57]	40 (40/0/0)	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU/d = 5 drops/d for 28 d	↓ daily regurgitation
Indrio et al., 2014 [58]	589 (589/0/0)	<i>L. reuteri</i> SM 17938	10 ⁸ CFU/d = 5 drops/d for 90 d	↓ daily regurgitation (prevention)
Vandenplas et al., 2017 [60]	280 (280/0/0)	<i>Bifidobacterium lactis</i>	10 ⁷ CFU/g powder	↓ daily regurgitation

In summary: Although there is some data suggesting benefit of *L. reuteri* DSM 17938, the evidence is insufficient to recommend the routine administration of this probiotic in the prevention or management of regurgitation.

Legend: NA: Not available; CFU: Colony-Forming Units; L: *Lactobacillus*.

Tableau 3 :

Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans les RGO^[76]

c.3) Syndrome du côlon irritable (SCI) :

Également appelé colopathie fonctionnelle ou troubles fonctionnels intestinaux. C'est un trouble fonctionnel chronique^[89] caractérisée par les critères de Rome IV (**Tableau 4**) incluant des symptômes suivants : douleurs abdominales pendant au moins quatre jours par mois, associées à un changement de fréquence et d'aspect des selles.

Avant l'âge de 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Au moins 2 critères depuis 1 mois : <ul style="list-style-type: none"> • < 2 selles par semaine • Rétention fécale excessive • Exonération douloureuse ou difficile • Selles de gros calibre • Présence d'un fécalome dans le rectum – Après l'acquisition de la propreté, les critères suivants peuvent être ajoutés : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 épisode d'incontinence par semaine • Selles de gros calibre qui peuvent obstruer les toilettes
Après l'âge de 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Au moins 2 critères survenant au moins 1 fois par semaine depuis 1 mois, en l'absence de critères de syndrome de l'intestin irritable : <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 selles par semaine • ≥ 1 épisode d'incontinence par semaine • Posture de rétention ou rétention délibérée d'un volume fécal excessif • Exonération douloureuse ou difficile • Présence d'un fécalome dans le rectum • Selles de gros calibre qui peuvent obstruer les toilettes

Tableau 4 : Les critères de Rome IV^[87]

L'effet de *L. reuteri* DSM 17938 chez les enfants atteints de SCI a été évalué dans plusieurs ECR avec des résultats contradictoires :

Une étude ^[90] a comparé cette souche probiotique à un placebo chez 54 enfants atteints de SCI. Elle a montré une réduction de l'intensité des douleurs abdominales de façon indifférent entre *L. reuteri* et le placebo. Cependant, *L. reuteri* seul améliorerait le temps d'activité quotidienne des enfants affectés et de leurs familles et donc une amélioration de la qualité de vie.

Un autre groupe de recherche a rapporté la supériorité de *L. reuteri* DSM 17938 à 2.10⁸ UFC par jour pendant quatre semaines, par rapport au placebo ^[91]. Grâce à ces résultats, l'ESPGHAN recommande l'utilisation de cette souche.

Sur un total de 141 enfants inclus, ayant suivi un protocole de huit semaines avec un suivi de huit semaines supplémentaires, ceux recevant **LGG** ont présentés une réduction significative à la fois de la fréquence et de l'intensité des douleurs abdominales par rapport au groupe placebo ^[92].

Par ailleurs, **VSL#3**[®] (commercialisé sous le nom de **Visbiome**[®] dans de nombreux pays), une combinaison probiotique contenant huit souches (*L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* and *S. salivaris* subsp. *thermophilus*) a été évalué dans une étude comparant son efficacité à un placebo chez 59 enfants atteints de SCI. Les résultats ont montré que **VSL#3**[®] **était significativement supérieur au placebo** dans l'évaluation subjective du soulagement des symptômes, ainsi que dans trois quarts des critères secondaires, notamment les douleurs abdominales, l'inconfort intestinal, les ballonnements abdominaux et les flatulences sans différence significative sur la consistance des selles ^[93].

Étant donné que l'emploi des probiotiques présente peu de risques, ils semblent être une option thérapeutique attrayante et les cliniciens peuvent envisager leur utilisation, notamment *LGG* et *L. Reuteri* (*VSL#3*[®] n'a pas été recommandé par les sociétés savantes) chez les enfants présentant des symptômes persistants de SCI. Cependant, les données sont rares et des études supplémentaires de bonne qualité méthodologique sont nécessaires avant de recommander l'administration de probiotiques dans le SCI pédiatrique.

c.4) Constipation fonctionnelle :

La définition de la constipation est variable, mais elle comprend une évacuation peu fréquente, difficile, douloureuse ou incomplète de selles dures. C'est un problème très courant chez les enfants. Comme la SCI on la définit par les critères de Rome IV.

Huang et al ^[94] ont analysés 5 ERC travaillant sur la place des probiotiques dans la constipation chez les enfants. Ils ont montré une augmentation significative de la fréquence des selles chez des enfants asiatiques sans avoir un effet sur la consistance des selles.

Il faut cependant prendre en compte l'existence d'une hétérogénéité non négligeable des participants. La majorité des études n'ont pas montré d'effet significatif des probiotiques sur des mesures telles que la fréquence des selles, l'incontinence fécale et l'émission douloureuses ou difficiles ^[95]. Les recommandations basées sur des preuves pour le traitement de la constipation chez les enfants, développées par l'ESPGHAN et NASPGHAN (Société nord-américaine de gastroentérologie pédiatrique, hépatologie et nutrition pédiatrique), **ne soutiennent pas l'utilisation de probiotiques**. Cette recommandation est basée sur l'évaluation de cinq ECR, dans lesquels des résultats positifs (*L. rhamnosus* Lcr35, *B. longum* et *L. reuteri* DSM17938) ainsi que des résultats négatifs (*L. rhamnosus* GG, souche de *B. lactis* DN-173 010) ont été rapportés ^[96].

En résumé, il n'existe pas des preuves suffisantes pour recommander une souche spécifique dans la prise en charge de la constipation fonctionnelle chez les enfants.

d) Maladies Inflammatoires de l'Intestin (MII) :

La MII est un trouble chronique caractérisé par une inflammation intestinale sans cause identifiable, telle qu'une infection. Il semblerait que ce dysfonctionnement résulte d'une réaction anormale du système immunitaire envers des aliments, des bactéries et d'autres substances présentes dans le tractus gastro-intestinal, entraînant une inflammation persistante et des lésions intestinales. Les MII sont des conditions chroniques qui nécessitent une gestion à long terme, marquée par des épisodes aigus de la maladie et des périodes de rémission tout au long de la vie du patient ^[97].

d.1) Rectocolite Colite-hémorragique (RCH) :

La RCH est une maladie du côlon et du rectum provoquant de l'inflammation, des ulcères et une fragilité de la paroi interne du côlon. On estime en France qu'une personne sur 1000 est atteinte de RCH ^[98]. Les symptômes restent identiques chez l'enfant ou l'adulte mais les conséquences sont différentes. Une RCH sévère et durable peut entraîner un trouble de la croissance ou un retard de la puberté. 20% des patients atteints de RCH sont des enfants ou des adolescents.

Une étude réalisée en 2008 a porté sur 34 patients âgés de 11 à 18 ans atteints de RCH en rémission. Un groupe a reçu la souche probiotique *E. coli* Nissle 1917 (EcN), tandis que l'autre a été traité avec de la mésalazine (5-ASA), un anti-inflammatoire prescrit lors des poussées de la maladie. L'objectif de

l'étude était d'évaluer si ce probiotique pouvait constituer une alternative au 5-ASA en mesurant les taux de récurrence dans les deux groupes sur une période d'un an. À la fin de l'étude, 25 % (6/24) des patients du groupe EcN ont présenté une rechute, contre 30 % (3/10) dans le groupe 5-ASA. L'EcN semble donc être une option efficace pour le traitement d'entretien chez les jeunes en rémission de RCH, sans effets indésirables notables [99].

Deux études ont analysé l'efficacité de Visbiome® dans la RCH :

Dans la première étude, Visbiome® s'est avéré efficace pour induire et maintenir la rémission lorsqu'il est administré en complément de la thérapie standard à la mesalazine à hauteur de 92,8% dans le groupe avec les probiotiques versus 36,4% dans le groupe control [100].

La deuxième étude, sur 13 patients suivis sur 8 semaines, Visbiome® a entraîné un taux de rémission de 56% et un taux de rémission/réponse combiné de 61% versus 39% du groupe démontrant aucune efficacité notable [101].

Une étude menée chez les enfants a examiné les effets de l'association de *L. reuteri ATCC 55730* avec la mésalazine administrée par voie orale, par rapport à un groupe placebo. Les résultats ont indiqué une augmentation de la rémission, ainsi qu'une amélioration des scores cliniques, endoscopiques et histologiques [102].

L'ESPGHAN a reconnu les preuves limitées disponibles en faveur de ces souches probiotiques en tant qu'adjuvant à la thérapie standard dans l'induction et le maintien de la rémission. **En résumé, bien qu'il existe des données en faveur d'un effet bénéfique de *L. reuteri ATCC 55730* et Visbiome® (4 à 9.10¹¹ UFC, 2 fois par jour) dans le traitement de la RCH, des preuves de qualité suffisante font défaut pour recommander leur utilisation systématique.**

d.2) Maladie de Crohn (MC) :

La MC, un trouble inflammatoire chronique du tractus digestif, caractérisé par une inflammation, un épaississement de la paroi, des ulcérations, des fissures et parfois des perforations dans le tube digestif. Cette affection peut toucher tout le trajet digestif, de l'œsophage au rectum. Elle se manifeste par des phases de poussées, comme la RCH, marquées par des douleurs abdominales et des épisodes de diarrhée qui peuvent durer plusieurs semaines. Les poussées prolongées peuvent entraîner de l'asthénie, une anémie, une dénutrition et une perte de poids.

En France, 1 personne sur 1000 est touchée par la MC, avec près de 4000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Chez les enfants et les adolescents, le risque de développer la MC est multiplié par 4 à 6 lorsque l'un des parents est atteint.

Les symptômes chez les enfants sont similaires à ceux des adultes, mais les adolescents présentent souvent des symptômes non intestinaux. Une MC sévère et persistante chez les jeunes peut entraîner des retards de croissance ou de puberté, nécessitant souvent des interventions nutritionnelles spécifiques, telles que l'alimentation par sonde pendant la nuit.

Les études sur le sujet concernent majoritairement deux souches probiotiques, **LGG** et **SB**.

Deux études faites en 2005 et 2009 étudient l'effet de LGG dans la MC :

La première a été réalisée sur 75 enfants atteints de MC, pour tester l'applicabilité de la souche probiotique. Malheureusement, cette étude n'a montré aucun effet bénéfique par rapport au placebo en plus de la thérapie standard ^[103].

La deuxième étude, une méta-analyse a montré que *LGG* pourrait même entraîner une augmentation du taux de rechute chez les enfants ^[104].

Cependant, dans une ECR ultérieure, une rechute s'est produite chez 47,5% des patients traités avec *SB*, contre 53,2% dans le groupe placebo. Ainsi, aucun avantage statistiquement significatif pour *SB* n'a été trouvé ^[105].

L'ESPGHAN a conclu qu'à ce jour, aucune preuve n'a été trouvée pour l'utilisation de probiotiques dans la MC pédiatrique. Cependant, il convient de noter qu'actuellement et surtout chez les enfants, le nombre d'ECR est limité et des recherches supplémentaires sont nécessaires.

En résumé, il n'existe aucune preuve qu'une souche spécifique puisse être bénéfique dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

d.3) *Helicobacter pylori* :

Helicobacter pylori, ou *H. pylori*, est une bactérie courante qui colonise la paroi interne de l'estomac chez l'homme. L'infection par *H. pylori* est répandue dans divers pays, principalement contractée au cours des cinq premières années de vie. En l'absence de traitement, cette infection persiste tout au long de la vie de l'individu. Tous les enfants infectés présentent une gastrite avec le risque de développer des ulcères dans le duodénum ou l'estomac expliquant des douleurs abdominales, nausées et vomissements. Cependant, chez la majorité d'entre eux, cette inflammation demeure asymptomatique et n'entraîne aucun problème notable. Très rarement, des complications plus graves telles que des lésions cancéreuses, comme le cancer gastrique ou le lymphome, peuvent survenir à l'âge adulte ^[106].

Les *Lactobacilles* utilisés en complément de la triple thérapie d'éradication ont augmenté les taux d'éradication de *H. pylori* d'environ **13%**. Cependant, le taux d'éradication restait en dessous de l'objectif recommandé de 90%.

Les souches étudiées différaient d'un rapport à l'autre et comprenaient *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus GG ATCC53103*, *L. reuteri DSM 17938*, *L. casei* ou d'autres composés de *Lactobacillus*. L'analyse par sous-groupes a démontré une augmentation significative des taux d'éradication dans les groupes à forte dose, supérieure à 5.10^9 UFC/Jour et dans les groupes avec une durée de traitement supérieure à 4 semaines. De plus, la supplémentation réduit également de manière significative le risque de diarrhée^[107].

L'efficacité de *SB* a été évaluée dans une méta-analyse comprenant 11 ECR avec 2200 participants, dont 330 enfants. Les dosages de *SB* varient de 100mg à 1000mg. Dans le groupe de traitement, 80% des patients ont connu une éradication, contre seulement 71% dans le groupe témoin. L'ajout de ***SB*** **augmente significativement le taux d'éradication** en association avec les traitements antibiotiques, mais celui-ci reste en dessous de l'objectif. Le risque d'effets secondaires globaux, notamment de diarrhée et de nausées, sont également significativement réduits^[108].

Une étude parue en 2005^[109] a examiné l'impact de la présence de *Lactobacillus casei DN 114-001* sur le taux d'éradication de *H. pylori* lorsqu'elle est associée à des antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) et à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), l'oméprazole. 86 patients atteints de *H. pylori* ont été inclus et ont reçu soit le mélange avec la souche probiotique, soit uniquement l'antibiothérapie pendant une période de 7 jours. Les taux d'éradication étaient de 84,6% et 91,6% dans le groupe avec la souche probiotique, contre 57,5% et 61,3% dans le groupe recevant uniquement les antibiotiques et l'IPP. **La supplémentation avec du lait fermenté, contenant la souche probiotique spéciale *L. casei DN-114 001*, confère un bénéfice thérapeutique accru dans l'éradication de *H. pylori* chez les enfants.**

La cinquième édition du consensus de Maastricht sur la gestion de *H. pylori* recommande que certains probiotiques puissent avoir un effet bénéfique sur l'éradication, mais le niveau de preuve est faible. Certaines souches du genre *Lactobacillus* et *SB* ont montré des résultats prometteurs dans la réduction des effets secondaires gastro-intestinaux.

En conclusion, les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander l'utilisation systématique d'une souche spécifique dans l'éradication de *H. pylori*. Cependant une seule souche à été retenue par les sociétés savantes :

- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (nous n'avons pas de recommandation claire quant à la posologie et durée).

d.4) Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) :

L'ECUN est une maladie acquise, principalement observée chez les prématurés ou les nouveau-nés. Elle se caractérise par une nécrose de la muqueuse intestinale, constituant la principale urgence gastro-intestinale chez les nouveau-nés. Les symptômes incluent une intolérance alimentaire, léthargie, variations de température, iléus, ballonnements, vomissements bilieux, saignements rectaux, diarrhées, apnées et parfois des signes de sepsis. Plus de 90% des cas d'ECUN surviennent chez les nourrissons prématurés. L'incidence de cette maladie a été signalée entre 6% et 15% de tous les nouveau-nés admis en unité de soins intensifs néonataux ^[110], avec une mortalité associée d'environ 25%. Bien que la pathogenèse ne soit pas clairement établie, l'immaturité intestinale, une fonction barrière insuffisante et la dysbiose avec un risque de translocation de pathogènes sont impliquées.

Une méta-analyse réalisée par l'ESPGHAN sur les pré- et probiotiques a examiné de manière spécifique les souches. 51 ECR avec plus de 11 231 prématurés ont été inclus ^[111].

Seules trois combinaisons de probiotiques ont entraîné une réduction de l'incidence de décès :

B. bifidum NCDO 1453 et *L. acidophilus* NCDO 1748 (deux études, 494 patients),

B. bifidum et *L. acidophilus* (une étude, 186 patients),

B. infantis, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* et *Streptococcus thermophilus* (une étude, 150 cas).

Selon l'analyse, ces combinaisons probiotiques ont réduit l'incidence de la ECUN :

B. lactis BB12 ou B94 (cinq études, 828 patients),

L. reuteri ATCC 55730 ou DSM 17938 (quatre études, 1459 patients),

L. rhamnosus GG ATCC 53103 (six études, 1507 enfants),

Combinaison de *B. infantis* ATCC 15697 et *L. acidophilus* ATCC 4356 (une étude, 367 cas),

B. infantis BB02, *B. lactis* BB12 et *Streptococcus thermophilus* TH-4 (deux études, 1244 patients)

Combinaison de *B. longum* 35624 et *L. rhamnosus* GG (deux études, 285 enfants)

Le groupe de travail ESPGHAN a formulé une recommandation conditionnelle avec un faible niveau de preuve pour l'administration de *L. rhamnosus GG ATCC53103* ou la combinaison de *B. infantis Bb-02*, *B. lactis Bb-12* et *Streptococcus thermophilus TH-4* pour réduire les taux de ECUN ^[112]. Cependant, l'American Academy of Pediatrics (AAP) a conclu qu'en raison du manque de produits pharmaceutiques de qualité réglementés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, des données contradictoires concernant l'innocuité et l'efficacité, et de la possibilité de nuire à une population hautement vulnérable, les preuves actuelles ne peuvent pas soutenir l'administration probiotique systématique aux prématurés, en particulier si le poids de naissance est <1000 g ^[113].

Enfin, une revue Cochrane de 2020 a inclus 56 ECR avec 10 812 participants, indiquant que les probiotiques peuvent réduire le risque de ECUN, de mortalité et d'infection invasive tardive.

Cependant, la qualité des preuves reste faible en raison des limitations des conceptions d'essais. Des préoccupations concernant la sécurité des probiotiques remettent en question leur utilisation chez les prématurés, et l'administration varie considérablement entre les unités de soins intensifs néonataux ^[114].

En résumé, bien que des données rapportent des effets bénéfiques, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander l'administration systématique d'une souche spécifique dans la prévention ou la gestion de la ECUN. Cependant, des combinaisons de probiotiques ou la souche *LGG* pourraient être bénéfiques pour réduire son incidence chez les nouveau-nés prématurés de plus de 1000 g sans avoir d'effet sur la mortalité découlant de l'ECUN (**Tableau 5**).

	N° Patients (Children/Adults/NA)	Probiotic	Dose and Duration	Outcome
van den Akker et al., 2018 [100]	11,231 (11,231/0/0)	Several (see text)	Several	↓ incidence and mortality
Morgan et al., 2020 [101]	15,712 (15,712/0/0)	Several (see text)	Several	↓ NEC development
Sharif et al., 2020	10,812 (10,812/0/0)	Several (see text)	Several	↓ NEC, mortality and late-onset invasive infections
Cochrane Review [102]				
In summary: Systematic administration of probiotic bacteria to prevent NEC is still debated in literature; therefore routine administration cannot be recommended.				

Tableau 5 :

Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans l'ECUN ^[76]

e) Maladies d'Origine Allergique :

Nous voyons une augmentation des maladies allergiques à l'échelle mondiale, ce dernier pourrait être attribuable à plusieurs facteurs :

La composition du microbiote intestinal joue un rôle dans le développement des allergies, car un microbiome équilibré favorise des processus anti-allergéniques.

Les changements environnementaux tels que la réduction de la consommation d'aliments fermentés, l'utilisation d'antibiotiques et d'autres médicaments, allaitement maternel ou artificiel...

L'hygiène accrue, le mode d'accouchement ou le séjour dans un service de soins intensifs.

e.1) Dermatite Atopique :

La dermatite atopique, connue également sous le nom d'eczéma atopique, est une affection cutanée inflammatoire chronique. Elle se manifeste généralement chez les nourrissons et les enfants, mais peut également survenir chez les adolescents et les adultes. Cette maladie se caractérise par une peau sèche accompagnée de lésions telles que la sécheresse cutanée, des rougeurs, des démangeaisons, des vésicules, des suintements et des croûtes, qui se manifestent par poussées. Souvent associée à des allergies alimentaires, des rhinites allergiques et des crises d'asthme, la dermatite atopique apparaît généralement dès l'âge de trois mois, avec des lésions prédominantes sur les zones saillantes du visage et des membres, le cuir chevelu, les fesses ou autres plis cutanés, les mains et autour de la bouche. Bien que la plupart des cas disparaissent pendant l'enfance, environ 10 à 15 % d'entre eux persistent jusqu'à l'âge adulte^[115].

Les directives de l'Organisation mondiale de l'allergie (WAO : World Allergy Organization) ont suggéré un bénéfice prophylactique possible de l'utilisation de probiotiques dans plusieurs cas de figures :

- Chez les femmes enceintes à haut risque d'avoir un enfant allergique,
- Chez les femmes qui allaitent des nourrissons à haut risque de développer des allergies,
- Chez les nourrissons à haut risque de développer des allergies.

Les facteurs de risque de développement d'allergies comprennent un parent biologique, un frère ou sœur avec une rhinite allergique, de l'asthme, de l'eczéma ou une allergie alimentaire existante ou antérieure.

Une revue de *Cuello-Garcia CA et al*^[116] incluant 29 études et 12 différentes souches ou combinaisons probiotiques, ont conclu qu'il existe des avantages significatifs de la supplémentation en probiotiques pour réduire le risque d'eczéma. Cependant, l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique (EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology) a conclu qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour soutenir l'utilisation de probiotiques dans la prévention des allergies alimentaires. Il n'existe pas de recommandation claire sur l'utilisation d'une souche spécifique, sa dose ni durée d'administration. Une méta-analyse axée sur *L. rhamnosus GG ATCC53103* a conclu qu'il n'existait aucune preuve que son administration réduisait le risque de développer de l'eczéma atopique^[117].

Une ERC récente évaluant l'efficacité de la supplémentation des mères allaitant, de la 35^{ème} semaine de gestation à six mois après l'accouchement, et du nourrisson jusqu'à l'âge de deux ans, n'a pas mis en évidence de réduction significative de la prévalence de l'eczéma, de la respiration sifflante ou de la sensibilisation atopique chez le nourrisson pendant un an. Cependant, un impact positif a été observé lorsque le supplément était administré à l'enfant ^[118]. *LGG* est la souche la plus étudiée et semble présenter des bénéfices dans une autre méta-analyse comprenant 28 études concluant à un impact positif de la supplémentation en probiotiques en prévention de la dermatite atopique ^[119].

En résumé, les preuves disponibles suggèrent que les probiotiques n'apportent trop peu voire pas de différence dans la réduction de l'eczéma atopique. Cependant, les données suggèrent une réduction de la gravité de l'eczéma, avec la souche *LGG* (**Tableau 6**).

	N° Patients (Children/Adults/NA)	Probiotic	Dose and Duration	Outcome
Muraro et al., 2014 EAACI guidelines ^[112]	NA	NA	NA	No efficacy in prevention
Cuello-Garcia et al., 2015 ^[110]	3447 (3447/0/0)	Several (see text)	Several	↓ risk of eczema
Makrgeorgou et al., 2018 Cochrane Review ^[116]	2599 (NA)	Several (see text)	Several	Little or no difference in eczema symptoms
Szajewska et al., 2018 ^[113]	889 (NA)	<i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103	Several	No efficacy in prevention
Li et al., 2019 ^[115]	3595 (3595/0/0)	Several	Several	Prevention of atopic dermatitis

In summary: Insufficient evidence to recommend routine use of probiotics in the treatment of atopic dermatitis; *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 can be considered.

Legend: EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; NA: Not available.

Tableau 6 :

Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans la dermatite atopique ^[76]

e.2) Asthme et rhinite allergique :

L'asthme reste la maladie respiratoire chronique la plus connue chez les enfants et les adultes. Elle se présente sous la forme de crises caractérisées par une gêne respiratoire (dyspnée) et des sifflements. Cette maladie respiratoire est associée à une inflammation chronique et à des perturbations locales du tissu respiratoire. Certains mécanismes biologiques à l'origine de l'asthme sont liés à des allergies et d'autres non. La rhinite implique une inflammation de la muqueuse nasale. Cliniquement, on retrouve un écoulement nasal, des démangeaisons, éternuements ou de la congestion nasale. Les formes les plus courantes des rhinites sont les rhinites d'origine allergique, souvent dues aux acariens, pollens ou poils d'animaux.

Une méta-analyse récente de *Wei X, Jiang P et al. en 2020* ^[120], englobant 19 ECR avec 5717 enfants, a confirmé que la supplémentation en probiotiques pendant la grossesse ou la petite enfance n'était

pas associée à une réduction de l'incidence de l'asthme ou des sifflements. Néanmoins, l'analyse par sous-groupes a révélé une réduction significative des sifflements chez les nourrissons atteints de maladie atopique, bien que les résultats nécessitent une interprétation prudente en raison de la petite taille de l'échantillon dans ce sous-groupe.

Dans une étude murine, l'administration intranasale de *LGG* a atténué la réactivité des voies respiratoires et réduit les niveaux d'éosinophiles et de cytokines de type Th2 dans le liquide broncho-alvéolaire ^[121]. Cette même souche a également montrée une efficacité dans la suppression de divers aspects du phénotype asthmatique, y compris la réactivité des voies respiratoires, la production d'IgE spécifiques à l'antigène et les taux d'éosinophiles pulmonaires ^[122].

Les résultats d'une autre étude menée par *Wickens K et Barthow C* ont démontré que la souche *L. rhamnosus HN001* (6.10^9 UFC) était associée à une réduction significative de la prévalence cumulative des sifflements et à une diminution non significative de la prévalence cumulative de la rhinite à l'âge de 11 ans, tandis que *B. lactis HN019* (9.10^9 UFC) n'a montré aucun effet ^[123].

Les effets thérapeutiques des probiotiques chez les patients asthmatiques restent incertains. Toutefois, la prise de probiotiques a été associée à une période plus longue sans exacerbations de l'asthme ^[124].

Dans une ERC sur 60 enfants souffrant de rhinite allergique dont la moitié ont été traités avec un antihistaminique en association avec *L. paracasei*, tandis que les autres ont reçu l'antihistaminique avec un placebo, le groupe traité a présenté une amélioration significative des scores de qualité de vie, ainsi que des scores de démangeaisons nasales et d'éternuements ^[125]. De plus, un autre groupe de recherche a évalué l'effet de la supplémentation en vitamine D et de *LGG* sur l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale spécifique aux graminées chez les enfants. Ils ont constaté une diminution du score de médication des symptômes dans tous les groupes traités par immunothérapie sublinguale, mais une augmentation significative des cellules CD4-, CD25- et Fox3- chez les enfants recevant cette thérapie avec *LGG*, correspondant à une meilleure réponse immunologique ^[126]. Bien que plusieurs revues systématiques et méta-analyses aient montré les effets bénéfiques des probiotiques sur l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients atteints de rhinite allergique, les preuves actuelles restent limitées en raison de l'hétérogénéité des études.

En résumé, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander l'administration de probiotiques pour la prévention de l'asthme et de la rhinite allergique (**Tableau 7**).

	N° Patients (Children/Adults/NA)	Probiotic	Dose and Duration	Outcome
Ranjan et al., 2010 [131]	610 (357/253/0)	Several (see text)	Several	↑ Quality of life ↓ Episodes of rhinitis/year
Azad et al., 2013 [120]	3257 (3257/0/0)	Several (see text)	Several	No protection against asthma or childhood wheeze
Das et al., 2013 [125]	899 (571/292/36)	Several (see text)	Several	↑ time between episodes of rhinitis and asthma. No improvement in quality of life.
Peng et al., 2015 [128]	NA	Several (see text)	Several	No prevention of allergic rhinitis
Du et al., 2019 [129]	5264 (5264/0/0)	Several (see text), <i>L. rhamnosus</i> GG	Several	Prevention of asthma
Wei et al., 2020 [121]	5717 (5717/0/0)	Several (see text)	Several	No protection against asthma or childhood wheeze
In summary: No evidence to recommend probiotics to prevent asthma and allergic rhinitis; none of the reviews recommends specific strains.				

Tableau 7 :

Tableau des méta-analyses et revues des probiotiques dans l'asthme et la rhinite allergique [76]

f) Autres :

f.1) Sepsis néonatal et mortalité :

On définit le sepsis néonatal comme une infection invasive, souvent d'origine bactérienne (*Streptocoque du groupe B* ou *Escherichia Coli*) survenant au cours de la période néonatale touchant entre 0,5 à 0,8/1000 naissances.

Dans une méta-analyse portant sur les effets des probiotiques sur le sepsis néonatal et la mortalité des nourrissons, les résultats indiquent que six des sept études examinant la mortalité ont conclu que les probiotiques étaient bénéfiques.

Cependant, aucune des ERC n'a abouti à cette conclusion, probablement car la plupart des ERC ont utilisé des souches uniques de probiotiques plutôt que des combinaisons [127].

Deux méta-analyses ont également montré qu'il n'y avait aucun avantage à utiliser des probiotiques à simple souche par rapport à l'utilisation de combinaisons de multiples souches.

Les preuves disponibles soutiennent l'utilisation de combinaisons de multiples souches de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance souffrant de sepsis pour réduire le risque de mortalité [128] [129]. Cependant, cette utilisation doit être basée sur l'évaluation des risques et des avantages par l'équipe soignante.

f.2) Prise de poids et tolérance alimentaire :

L'évaluation des effets de l'alimentation néonatale sur la croissance des nourrissons se fait selon trois critères, la prise de poids, la tolérance à l'alimentation et la période nécessaire pour atteindre une alimentation entérale complète.

En ce qui concerne la prise de poids, 2 ERC ont rapporté des preuves d'avantages des probiotiques, mais uniquement chez les nourrissons de 501 g à 750 g à la naissance ^{[130] [131]}.

Cependant, aucune méta-analyse n'a trouvé davantage à l'utilisation de probiotiques.

L'intolérance alimentaire a été réduite dans 5 ERC, avec deux d'entre-elles ayant des effets bénéfiques chez les nourrissons de très faible poids à la naissance ^{[132] [133] [134] [135] [83]}.

La période nécessaire pour atteindre une alimentation entérale complète a été raccourcie dans 3 ERC analysés et dans quatre méta-analyses examinées, suggérant que les probiotiques pourraient améliorer les profils d'alimentation des nourrissons. Dans l'ensemble, ces données suggèrent que les probiotiques pourraient avoir un avantage potentiel pour aider les nouveau-nés à atteindre une alimentation entérale complète.

Cependant, l'application systématique de ces conclusions est entravée par le manque de fiabilité dans la détermination des souches, des combinaisons, des doses, des intervalles, de la durée d'utilisation ou des moments d'introduction optimaux des probiotiques en prophylaxie.

f.3) La dentisterie :

Plusieurs ERC portant sur le risque à court terme ont révélé que différentes espèces de *Lactobacilles* et de *Streptocoques* réduisaient la prévalence des caries chez les enfants ^[127]. De plus, *Streptococcus salivarius* a été constaté pour atténuer l'halitose chez les patients âgés de 10 à 30 ans qui portaient un appareil orthodontique ^[136]. En ce qui concerne les résultats à long terme, la situation est moins claire. Les données disponibles ne sont pas uniformes dans ce domaine.

Il n'existe pas suffisamment de données actuelles pour recommander l'utilisation de ces probiotiques pour la prévention des caries à long terme. Les résultats à court terme semblent prometteurs, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer pleinement l'efficacité des probiotiques dans cette indication à long terme.

g) Risques liés aux probiotiques :

En général, les probiotiques sont considérés comme sécuritaires en pédiatrie. Chez les enfants vulnérables, 4 préoccupations potentielles en matière d'innocuité méritent d'être soulevées : le sepsis, les effets métaboliques, les effets immunologiques et le transfert de la résistance antimicrobienne^[127].

- Sepsis : Des cas de sepsis associés à certaines espèces de probiotiques (*Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*)^{[137], [138]} ont été signalés chez les enfants vulnérables, en particulier ceux immunodéprimés, atteints de cancer actif ou nés prématurément. Certains facteurs de risque incluent la présence de cathéters veineux centraux et une barrière intestinale perturbée.
- Effets métaboliques : Certains probiotiques, comme *Lactobacillus acidophilus* et certaines bifidobactéries, peuvent produire du D-lactate, ce qui peut entraîner une acidose lactique, ainsi que déconjuguer les sels biliaires, perturbant ainsi le métabolisme. Ce phénomène a été observé chez des enfants souffrant du syndrome de l'intestin court^[137].
- Effets immunologiques : Les effets des probiotiques sur le système immunitaire en développement ne sont pas entièrement compris, et leurs conséquences à long terme nécessitent encore des études.
- Transfert de la résistance antimicrobienne : Certaines espèces de probiotiques, comme le *Lactobacillus*, peuvent transférer la résistance aux antimicrobiens. Il est essentiel que les laboratoires de microbiologie soient capables d'identifier correctement ces organismes pour assurer une prise en charge appropriée des cas de sepsis présumés.

h) Tableau récapitulatif des recommandations par les sociétés savantes :

Les souches retenues sont celles qui possèdent des recommandations par plusieurs sociétés savantes (**ESPGHAN** ^{[139], [140], [141]}, **WGO** ^{[60], [142]}, **AGA** ^[143], **PGHN** (*Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) ^[144] et la **GFHGNP** (*Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques*) ^[145] résumés dans le **Tableau 8** ci dessous.

Indication médicale	Souches	Dosages recommandés	Niveau de preuve	Recommandations et Références
Gastro-entérite aiguë Traitement	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	250-750 mg / J pdt 5 à 7 jours	Faible	Oui
	<i>L. Rhamnosus</i> GG ATCC 53103	$\geq 10^{10}$ UFC/J pdt 5 à 7 jours	Faible	Oui
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1.10^8 à 4.10^8 UFC/J pdt 5 jours	Très Faible	Oui
	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 et <i>L. reuteri</i> DSM 12246	2.10^{10} UFC/J pdt 5 jours	Très Faible	Oui
Diarrhée associée aux ATB	<i>L. Rhamnosus</i> GG ATCC 53103	$> 5.10^9$ UFC/Jour à commencer en même temps que les antibiotiques	Modéré	Oui
	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	250-500 mg/J Ou $> 5.10^9$ UFC/J à commencer en même temps que les antibiotiques	Modéré	Oui
	<i>L. Casei</i>	$50-100.10^{10}$ UFC/jour	NR	?

Diarrhée associée à <i>C.difficile</i> Prévention	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	250-500 mg	NR	?
Diarrhée nosocomiale Prévention	<i>L. Rhamnosus GG</i> ATCC 53103	>10 ⁹ UFC/J pendant l'hospitalisation	Modéré	Oui
Colique infantile Prévention et Traitement	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC/J pendant au moins 21 jours	Modéré	Oui
	<i>Bifidobacterium</i> <i>lactis Bb-12</i>	10 ⁸ UFC pendant 21 à 28 jours	NR	?
Régurgitation/Reflux gastro-œsophagien	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC/J pendant ≤ 30 jours	NR	Non
Syndrome du côlon irritable Traitement	<i>L. Rhamnosus GG</i> ATCC 53103	10 ⁹ à 3.10 ⁹ UFC/J 2 fois par jour	Modéré	?
	VSL#3	Aucune donnée	NR	Non
	<i>L. Reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ à 2.10 ⁸ UFC/J	Modéré	?
Constipation Traitement	Aucun effet significatif des probiotiques			Non
Rectocolite hémorragique Traitement	<i>L.reuteri</i> ATCC 53370	Aucune donnée	NR	Non
	VSL#3	Aucune donnée	NR	Non

Maladie de Crohn Traitement	Aucun effet significatif des probiotiques			Non
H.Pylori Traitement	<i>Lactobacillus</i> (<i>acidophilus</i> , LGG, <i>reuteri</i> DSM 17938, <i>L.casei</i>)	Aucune donnée	NR	Non
	<i>S. boulardii</i> CNCM I- 745	Aucune donnée	NR	?
Entérocolite ulcero- nécrasante et sepsis Traitement	<i>L. Rhamnosus GG</i> ATCC 53103	1.10 ⁹ -6.10 ⁹ UFC	Faible	?
	Combinaison <i>B.infantis</i> Bb-02, <i>B.lactis</i> Bb-12 et <i>S. thermophilus</i> TH-4	3 à 3,5.10 ⁸ UFC de chaque souche Pdt 28 jours	Faible	?
Dermatite atopique Prévention et Traitement	<i>L. Rhamnosus GG</i> ATCC 53103	Aucune donnée	NR	Non
Asthme et Rhinite allergique Prévention et Traitement	Aucun effet significatif des probiotiques			Non

Tableau 8 : Guide pratique de l'usage des probiotiques en pédiatrie

Légende : Administration quotidienne recommandée (Oui/Non/? (=Débattu dans la littérature)),

NR : Non Renseignée

Remarque :

Ce tableau est un guide pratique non officiel destiné aux professionnels de santé, rassemblant diverses recommandations émanant de plusieurs sociétés savantes. Il est important de souligner que ces sociétés ne sont pas toujours unanimes dans leurs avis. Cependant, l'opinion de l'ESPGHAN et leur revue publiée en 2022 sont généralement privilégiées.

*Dans une étude ayant examiné plus de vingt ans de méta-analyses sur les bases de données Cochrane et Medline ^[76], il a été conclu que la souche *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 pouvait être recommandée en prévention des gastro-entérites aiguës (GEA) à une dose de 10^8 UFC/jour. Cependant, aucune autre étude n'a retenu cette souche comme traitement préventif ni l'a intégrée dans les recommandations.*

En conclusion, les bénéfices de certains probiotiques en prévention ou traitement de certaines pathologies ont été démontrés cependant le faible niveau de preuve (biais et limites de nombreuses études), l'absence de spécificité des souches et la variabilité de l'efficacité selon les individus mais également selon des facteurs tels que le dosage, la durée de prise, le mode d'administration, freinent actuellement l'administration systématique des probiotiques dans la population pédiatrique. De plus, les études disponibles sont majoritairement à court terme et les implications à long terme, telles que l'impact sur le développement immunitaire et le métabolisme, sont encore inconnues.

TROISIÈME PARTIE : PROBIOTIQUES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS

a) Introduction :

Les probiotiques peuvent avoir différents statuts. Certains sont reconnus comme des compléments alimentaires, ce qui interdit toute revendication d'effet thérapeutique. Ils sont régis par la réglementation européenne sur les compléments alimentaires (Directive 2002/46/CE) et doivent être déclarés auprès des autorités nationales, telles que la DGCCRF en France. D'autres sont classés comme des médicaments, nécessitant une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ce statut impose de répondre à des critères stricts d'efficacité et de sécurité, et les probiotiques sous cette forme sont utilisés pour traiter des maladies spécifiques.

La sélection et la fabrication des souches probiotiques, dans la plupart des laboratoires, suivent des normes rigoureuses pour garantir leur qualité et leur efficacité. Les souches les plus couramment utilisées appartiennent à quatre genres distincts : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, et *Lactococcus*. Chaque souche est précisément identifiée par son genre, son espèce, et un numéro unique, avec des propriétés physiologiques spécifiques et des conditions de culture particulières. Les laboratoires réalisent divers tests de qualité, incluant des tests de gastro-résistance pour évaluer la capacité des souches à survivre aux conditions digestives, des tests d'adhésion à la muqueuse intestinale pour sélectionner les souches les plus aptes à interagir avec l'organisme, et des tests de viabilité et de stabilité pour garantir la longévité et l'efficacité des probiotiques dans différents milieux. Ces mesures visent à assurer la sécurité et l'efficacité des produits à base de probiotiques dans le domaine des compléments alimentaires.

Les probiotiques, généralement bien tolérés, doivent être évités chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants prématurés, les personnes immunodéprimées, et celles portant un cathéter intraveineux, en raison de l'absence d'études spécifiques. Des effets indésirables gastro-intestinaux mineurs, tels que ballonnements, gaz, et constipation, peuvent survenir, surtout chez les populations à risque ^[146].

Enfin, les professionnels de la santé sont invités à discuter des coûts liés aux probiotiques avec les familles avant de les recommander régulièrement. Les décisions concernant leur utilisation en pédiatrie doivent être personnalisées et prises en concertation avec les familles.

Les fiches conseils ci-dessus ont été élaborées en recherchant les produits disponibles (non exhaustif) sur le marché français contenant les souches et posologies recommandées par les sociétés savantes. Il est important de noter que certains produits contiennent plusieurs souches, mais parfois une seule d'entre elles est reconnue par les sociétés savantes.

b) Probiotiques conseillés pour le traitement des gastroentérites aiguës (GEA) :



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

BABYBIANE Imedia®

Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801

(1.10¹⁰ UFC/sachet)

Dosage recommandé : $\geq 10^{10}$ UFC/J

pendant 5 à 7 jours



À partir de la **diversification alimentaire** (entre 4 à 6 mois)

PROBIOLOG DIA®

Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801

(6.10⁹ UFC/stick)

Dosage recommandé : $\geq 10^{10}$ UFC/J

pendant 5 à 7 jours



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

GUIGOZ Pro Bébé DIARREL®

Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801

(1.10¹⁰ UFC/9 gouttes= 1 dose)

Dosage recommandé : $\geq 10^{10}$ UFC/J

pendant 5 à 7 jours



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

ULTRA-BABY®

Saccharomyces boulardii CNCM I -745

(2.5.10⁹ UFC/stick)

Dosage recommandé : 250-750mg/Jour

pendant 5 à 7 jours



À partir de **6 ans**



À partir de **2 ans**

(sachets)

ULTRA-LEVURE®

Saccharomyces boulardii CNCM I -745

Dosage recommandé : 250-750mg/Jour

pendant 5 à 7 jours



À partir de **6 ans**

	<p>Destiné aux enfants dès la naissance</p> <p>BioGaia Gouttes®</p> <p>Lactobacillus reuteri DSM 17938</p> <p>5 gouttes = 10⁸ UFC</p> <p>Dosage recommandé :</p> <p>1.10⁸ à 4.10⁸ UFC/Jour pendant 5 jours.</p>
<p>Conseils associés :</p> <p>Anti-diarrhéiques : Lopéramide (à partir de 8 ans), Racécadotril (à partir d'un mois), Diosmectite (à partir de 2 ans) ...</p> <p>Solutions de Réhydratation Orale : ADIARIL® et adaptation du régime alimentaire</p>	

Tableau 9 :

Fiche conseil sur la prise en charge des GEA

Remarques :

- Il existe d'autres produits (SYMBIOSYS SPASMODIA®, DEFENCIA®, DEFIBABY® ; ERGYPHILUS Baby®, ERGYPHILUS GST® ; BABYBIANE Starter®, LACTIBIANE Enfant®) qui contiennent soit la souche de LGG ou *L.reuteri DSM 17938* séparées ou couplées à d'autres probiotiques. Ils ne seront pas traités par manque de données.
- Il est pertinent de noter que la posologie recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et par le laboratoire Biocodex pour ULTRA-LEVURE® est maximum 200 mg par jour, ce qui reste nettement **inférieure** aux posologies recommandées par les sociétés savantes, qui est entre 250 et 750mg par jour.
- Nous n'avons pas trouvé de produits contenant le mélange probiotique de *L. Rhamnosus 19070-2* et *L. Reuteri 12246*.

c) Probiotiques conseillés pour la prévention et traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) :



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

BABYBIANE Imedia®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(1.10^{10} UFC/sachet)

Dosage recommandé : $\geq 5.10^9$ UFC/J
pendant le traitement antibiotique



À partir de la **diversification alimentaire** (4-6 mois)

PROBIOLOG DIA®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(6.10^9 UFC/stick)

Dosage recommandé : $\geq 5.10^9$ UFC/J
pendant le traitement antibiotique



Pour les enfants à partir de **6 ans**

LACTIBIANE ATB®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(12.10^{10} UFC/gélule)

Dosage recommandé : $\geq 5.10^9$ UFC/J
pendant le traitement antibiotique



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

GUIGOZ Pro Bébé DIARREL®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(1.10^{10} UFC/9 gouttes= 1 dose)

Dosage recommandé : $\geq 5.10^9$ UFC/J
pendant le traitement antibiotique

 <p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance ULTRA-BABY® Saccharomyces boulardii CNCM I -745 (2,5.10⁹ UFC/stick) Dosage recommandé : 250-500mg/Jour pendant le traitement antibiotique</p>	 <p>À partir de 6 ans</p>	 <p>À partir de 2 ans (sachets) ULTRA-LEVURE® Saccharomyces boulardii CNCM I -745 Dosage recommandé : 250-500mg/Jour pendant le traitement antibiotique</p>	 <p>À partir de 6 ans</p>
	<p>Pour les enfants à partir de 6 ans</p> <p>ERGYPHILUS ATB® Lactiseibacillus rhamnosus GG LA801 (9.10⁹UFC/3 gélules), L. acidophilus DSM 21717, L. plantarum LMG P-21021 Dosage recommandé : ≥ 5.10⁹ UFC/J pendant le traitement antibiotique</p>		
<p><u>Conseils associés</u> :</p> <p>Anti-diarrhéiques : Lopéramide (à partir de 8 ans), Racécadotril (à partir d'un mois), Diosmectite (à partir de 2 ans)...</p> <p>Solutions de Réhydratation Orale : ADIARIL® et adaptation du régime alimentaire</p>			

Tableau 10 : Fiche conseil sur la prise en charge des DAA

Remarques :

- Nous pourrions potentiellement proposer plusieurs produits de la gamme Nuterigia® étant donné qu'ils contiennent tous la souche LGG.
- Pour la gamme ULTRA-LEVURE® les dosages recommandés ne correspondent pas aux dosages des sociétés savantes, à savoir la RCP et Biocodex recommandent maximum 200mg par jour.

d) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée à Clostridium difficile (DACD) :

 <p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p> <p>ULTRA-BABY®</p> <p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745 (2,5.10⁹ UFC/stick)</p> <p>Dosage recommandé : 250-500mg/Jour</p>	 <p>À partir de 6 ans</p> <p>ULTRA-LEVURE®</p> <p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745</p> <p>Dosage recommandé : 250-500mg/Jour</p>	 <p>À partir de 2 ans (sachets)</p> <p>ULTRA-LEVURE®</p> <p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745</p> <p>Dosage recommandé : 250-500mg/Jour</p>	 <p>À partir de 6 ans</p> <p>ULTRA-LEVURE®</p> <p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745</p> <p>Dosage recommandé : 250-500mg/Jour</p>
<p><u>Conseils associés :</u></p> <p>Anti-diarrhéiques : Lopéramide (à partir de 8 ans), Racécadotril (à partir d'un mois), Diosmectite (à partir de 2 ans)...</p> <p>Solutions de Réhydratation Orale : ADIARIL® et adaptation du régime alimentaire</p>			

Tableau 11 : Fiche conseil sur la prise en charge des DACD

Remarques :

- Aucune notion de durée a été mentionnée.

e) Probiotiques conseillés en prévention de la diarrhée d'origine nosocomiale :

 <p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p> <p>BABYBIANE Imedia®</p> <p><i>Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(1.10¹⁰ UFC/sachet)</p> <p>Dosage recommandé : $\geq 10^9$ UFC/J pendant toute la durée de l'hospitalisation</p>	 <p>À partir de la diversification alimentaire (entre 4 à 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG DIA®</p> <p><i>Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(6.10⁹ UFC/stick)</p> <p>Dosage recommandé : $\geq 10^9$ UFC/J pendant toute la durée de l'hospitalisation</p>
 <p>ERGYPHILUS® Enfants</p> <p>Probiotiques</p> <p>• Défenses naturelles* L. rhamnosus GG L. fermentum B. infantis</p> <p>Sachets doux neutres</p> <p>Nutergia LABORATOIRE</p> <p>10 sachets</p>	<p>ERGYPHILUS® Enfants</p> <p>Dès la naissance et jusqu'à 8 ans</p> <p><i>Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(1.10⁹ UFC/sachet)</p> <p><i>L. fermentem AGAL NM02/31704, Bifidobactérium bifidum infantis DSM 24687</i></p> <p>Dosage recommandé : $\geq 10^9$ UFC/J pendant toute la durée de l'hospitalisation</p>
 <p>LABORATOIRES Guigoz Pro BÉBÉ</p> <p>DIARREL L.rhamnosus GG</p> <p>POUR LES BÉBÉS NUTRITIONNELS DES ENFANTS DÈS LA NAISSANCE EN CAS DE DIARRHÉE CŒCITALE AIGÛE OU CHRONIQUE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES</p> <p>9 gouttes par jour</p> <p>10 jours de 10 jours</p> <p>5ml (10ml, 33ml)</p> <p>L. rhamnosus, dose à 10¹⁰ UFC par dose</p> <p>* Lactobififorme® Colonic</p>	<p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p> <p>GUIGOZ Pro Bébé DIARREL®</p> <p><i>Lactaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(1.10¹⁰ UFC/9 gouttes= 1 dose)</p> <p>Dosage recommandé : $\geq 10^9$ UFC/J pendant toute la durée de l'hospitalisation</p>

Tableau 12 :

Fiche conseil sur la prise en charge de la diarrhée d'origine nosocomiale

Remarques :

- Un grand nombre de produits pourraient être conseillés tels que Babybiane Starter®, Lactibiane ATB®, Enfant® de chez Pileje. Ergyphilus Confort®, Plus®, ATB® chez Nutergia...
- Beaucoup de gammes contiennent la souche *LGG* cependant nous ne pouvons pas les conseiller en raison d'une concentration inférieure à celle recommandée par les sociétés savantes.

f) Probiotiques conseillés dans la prévention et traitement de la colique infantile :

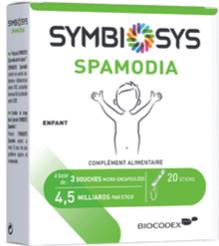
	<p>Destiné aux enfants dès la naissance</p>
	<p>BioGaia Gouttes®</p>
	<p><i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i></p>
	<p><i>5 gouttes = 10⁸ UFC</i></p>
	<p>Dosage recommandé en prévention : 10⁸ UFC/Jour jusqu'à l'âge de 3 mois Dosage recommandé en traitement : 10⁸ UFC/Jour pendant au moins 21 jours</p>
	<p>Destiné aux enfants dès 6 mois</p>
	<p>Symbiosys Spasmodia®</p>
	<p><i>Lactobacillus reuteri DSM 23878 (1.10⁹ UFC/Stick),</i></p>
	<p><i>LGG, Bifidobacterium infantis DSM 24687</i></p>
	<p>Dosage recommandé :</p>
	<p>10⁸ UFC/Jour pendant au moins 21 jours</p>
	<p>Destiné aux enfants dès la naissance</p>
	<p>Ergyphilus Baby®</p>
	<p><i>Lactobacillus reuteri DSM 23878 (0,75.10⁸ UFC/Stick),</i></p>
	<p><i>LGG, Bifidobacterium infantis DSM 24687, Bifidobacterium breve DSM16604</i></p>
	<p>Dosage recommandé :</p>
	<p>10⁸ UFC/Jour pendant au moins 21 jours</p>
<p>Conseils associés :</p>	
<p>Divers types de lait infantiles :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Laits sans lactose</u> : NOVALAC Allernova®, NOVALAC Riz®, GUIGOZ Sans Lactose®, ... - <u>Laits Anti-Colique</u> : GUIGOZ Galliagest®, MODILAC Actigest®, NOVALAC AC® 	

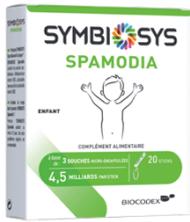
Tableau 13 : Fiche conseil sur la prise en charge de la colique infantile

Remarques :

- En 1^{ère} intention nous conseillerons Biogaia® car la souche est celle recommandée par les sociétés savantes. Tandis que dans les gammes d'Ergyphilus Baby® et Symbiosys Spasmodia® **la souche n'est pas la même (*Lactobacillus reuteri* DSM 23878).**
- D'autres études ont été menées, en particulier sur la souche *Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bb-12* (BS01 ou LMG p-21384), à une dose supérieure à 10⁸ UFC/jour pendant 3 à 4 semaines. Cette souche se trouve dans les produits **Symbiosys (Defencia Enfant® et Defibaby®).**

g) Probiotiques conseillés pour le traitement des douleurs abdominales associées aux troubles gastro-intestinaux fonctionnels et au syndrome du côlon irritable (SCI) :

	<p>Destiné aux enfants dès la naissance</p> <p>BioGaia Gouttes®</p> <p><i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i></p> <p>5 gouttes = 10⁸ UFC</p> <p>Dosage recommandé : 10⁸ - 2.10⁸ UFC/Jour</p>
 <p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p> <p>BABYBIANE Imedia®</p> <p><i>Lactacaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(1.10¹⁰ UFC/sachet)</p> <p>Dosage recommandé : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour</p>	 <p>À partir de la diversification alimentaire (entre 4 à 6 mois)</p> <p>PROBIOLOG DIA®</p> <p><i>Lactacaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(6.10⁹ UFC/stick)</p> <p>Dosage recommandé : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour</p>
 <p>Pour les enfants à partir de 6 ans</p> <p>LACTIBIANE ATB®</p> <p><i>Lactacaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(12.10¹⁰ UFC/gélule)</p> <p>Dosage recommandé : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour</p>	 <p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p> <p>GUIGOZ Pro Bébé DIARREL®</p> <p><i>Lactacaseibacillus rhamnosus GG LA801</i></p> <p>(1.10¹⁰ UFC/9 gouttes = 1 dose)</p> <p>Dosage recommandé : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour</p>



Destiné aux enfants **dès 6 mois**

Symbiosys Spasmodia®

Lactobacillus reuteri DSM 23878 (1.10⁹ UFC/Stick),
Lactiseibacillus rhamnosus GG LA801 2,5.10⁹UFC/stick),
Bifidobacterium infantis DSM 24687

Dosage recommandé *L. Reuteri* : 10⁸ -2.10⁸ UFC/Jour

Dosage recommandé LGG : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour

Destiné aux enfants **à partir de 6 ans**

Ergyphilus GST®



Lactobacillus reuteri DSM 23878 (2,4.10⁹ UFC/gélule),
Lactiseibacillus rhamnosus GG LA801 (2,4.10⁹ UFC/gélule),
Lactobacillus acidophilus DSM 21717, Lactobacillus Pentosus DSM 21980,
Bifidobacterium bifidum DSM 22892

Dosage recommandé *L. Reuteri* : 10⁸ -2.10⁸ UFC/Jour

Dosage recommandé LGG : 10⁹ à 3.10⁹ UFC deux prises par jour

Tableau 14 : Fiche conseil sur la prise en charge des troubles gastro-intestinaux fonctionnels et du SCI

Remarques :

- Aucun produit existe contenant les deux souches *L. Rhamnosus ATCC 51303* et *L. Reuteri DSM 17938*, *seulement une autre souche (L. Reuteri DSM 23878)*.
- Nous ne pouvons conseiller Ergyphilus Baby® étant donné que les dosages des souches ne correspondent pas aux dosages recommandés par les sociétés savantes.

h) Probiotiques conseillés en association avec la thérapie adjuvante dans l'éradication de l'*Helicobacter pylori* :

			
<p>Spécialement conçue pour les enfants dès la naissance</p>	<p>À partir de 6 ans</p>	<p>À partir de 2 ans (sachets)</p>	<p>À partir de 6 ans</p>
<p>ULTRA-BABY® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745 (2,5.10⁹ UFC/stick)</p>		<p>ULTRA-LEVURE® <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I -745</p>	

Tableau 15 : Fiche conseil sur la prise en charge de l'*Helicobacter pylori*

Remarques :

- Pas de notion de dosage ni durée.
- Plusieurs études récentes ont montré que l'utilisation combinée de la thérapie adjuvante et des probiotiques augmente le taux d'éradication de 8 à 15 %, sans toutefois atteindre le taux recommandé de 90 %.

i) Probiotiques conseillés dans le traitement de l'entérocolite ulcero-nécrosante (ECUN) :



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

BABYBIANE Imedia®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(1.10^{10} UFC/sachet)

Dosage recommandé : 1 à 6.10^9 UFC



À partir de la **diversification alimentaire** (entre 4 à 6 mois)

PROBIOLOG DIA®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(6.10^9 UFC/stick)

Dosage recommandé : 1 à 6.10^9 UFC



Pour les enfants à partir de **6 ans**

LACTIBIANE ATB®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(12.10^{10} UFC/gélule)

Dosage recommandé : 1 à 6.10^9 UFC



Spécialement conçue pour les enfants **dès la naissance**

GUIGOZ Pro Bébè DIARREL®

Lactobacillus rhamnosus GG LA801
(1.10^{10} UFC/9 gouttes= 1 dose)

Dosage recommandé : 1 à 6.10^9 UFC

Tableau 16 :

Fiche conseil sur la prise en charge de l'ECUN

Remarques :

- Dans la revue de l'ESPGHAN publiée en 2023, en plus de recommander le *LGG* pour le traitement de l'ECUN, ils préconisent également la combinaison de *Bifidobacterium Bb-02* (DSM 33361), *Bifidobacterium lactis Bb-12*, et *Staphylococcus thermophilus TH-4*. Malheureusement, aucun produit disponible sur le marché français n'offre cette formulation. Toutefois, cette combinaison est présente dans le produit suédois **ProPrams**[®].

Conclusion

L'utilisation des probiotiques dans la population pédiatrique représente un domaine de recherche en pleine expansion, avec des résultats prometteurs qui suggèrent un potentiel réel pour améliorer la santé digestive et immunitaire des enfants. Les études existantes mettent en évidence des bénéfices potentiels, notamment dans la prévention et le traitement de divers affections gastro-intestinales courantes, telles que les gastro-entérites aiguës et les coliques infantiles. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient s'intégrer efficacement dans la pratique pédiatrique.

Cependant, malgré les avancées significatives, il subsiste un manque de données robustes et systématiques qui limitent la capacité à formuler des recommandations claires. Les études actuelles sont souvent hétérogènes, avec des variations dans les protocoles selon les pays, les souches probiotiques et les doses utilisées, et les populations étudiées, ce qui rend difficile l'établissement de conclusions définitives. Ainsi, bien que l'usage des probiotiques soit prometteur, il reste nécessaire d'approfondir les recherches pour valider leur efficacité et leur sécurité à long terme, particulièrement dans des groupes spécifiques d'enfants.

En conclusion, bien que nous ne disposions pas encore de preuves suffisantes pour recommander les probiotiques de manière systématique en pédiatrie, leur potentiel reste indéniable dans certaines situations cliniques. Le pharmacien joue un rôle clé dans l'accompagnement des parents, en les orientant vers le produit le plus adapté et le plus sûr. Des études plus rigoureuses avec des méthodologies standardisées sont indispensables pour confirmer ces observations encourageantes et permettre une intégration sûre et efficace des probiotiques dans les protocoles de soins pédiatriques. Ils pourraient éventuellement jouer un rôle préventif dans les affections courantes chez les nouveau-nés et jeunes enfants, réduisant ainsi le recours aux antibiotiques,

Bibliographie

- [1] L. G. Bermúdez-Humarán et P. Langella, « Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux », *Rev Francoph Lab*, vol. 2009, n° 417, p. 79-89, déc. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70312-0.
- [2] K. Tiihonen, A. C. Ouwehand, et N. Rautonen, « Human intestinal microbiota and healthy ageing », *Ageing Res Rev*, vol. 9, n° 2, p. 107-116, avr. 2010, doi: 10.1016/j.arr.2009.10.004.
- [3] « Early microbiota, antibiotics and health - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988290/>
- [4] P. Marteau et J. Doré, *Le microbiote intestinal: un organe à part entière*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2017.
- [5] T. T. B. Ho *et al.*, « Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants », *Microbiome*, vol. 6, n° 1, p. 157, sept. 2018, doi: 10.1186/s40168-018-0547-8.
- [6] M. Fallani *et al.*, « Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 51, n° 1, p. 77-84, juill. 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.
- [7] F. Bäckhed *et al.*, « Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life », *Cell Host Microbe*, vol. 17, n° 5, p. 690-703, mai 2015, doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
- [8] Y. Liu *et al.*, « The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding », *Front Microbiol*, vol. 10, p. 598, mars 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00598.
- [9] M. M. Grönlund, O. P. Lehtonen, E. Eerola, et P. Kero, « Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 28, n° 1, p. 19-25, janv. 1999, doi: 10.1097/00005176-199901000-00007.
- [10] « Une nouvelle étude de l'OMS préconise de mettre fin au marketing agressif des substituts du lait maternel qui décourage l'allaitement maternel ». Consulté le: 1 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/23-02-2022-new-who-research-urges-an-end-to-aggressive-formula-milk-marketing-that-discourages-breastfeeding>
- [11] P. S. Pannaraj *et al.*, « Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome », *JAMA Pediatr*, vol. 171, n° 7, p. 647-654, juill. 2017, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.

- [12] J. C. Torrey, « The Regulation of the Intestinal Flora of Dogs through Diet », *J Med Res*, vol. 39, n° 3, p. 415-447, janv. 1919.
- [13] C. De Filippo *et al.*, « Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, n° 33, p. 14691-14696, août 2010, doi: 10.1073/pnas.1005963107.
- [14] R. Pieper *et al.*, « Fermentable fiber ameliorates fermentable protein-induced changes in microbial ecology, but not the mucosal response, in the colon of piglets », *J Nutr*, vol. 142, n° 4, p. 661-667, avr. 2012, doi: 10.3945/jn.111.156190.
- [15] P. J. Turnbaugh, F. Bäckhed, L. Fulton, et J. I. Gordon, « Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome », *Cell Host Microbe*, vol. 3, n° 4, p. 213-223, avr. 2008, doi: 10.1016/j.chom.2008.02.015.
- [16] Y. Wan *et al.*, « Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial », *Gut*, vol. 68, n° 8, p. 1417-1429, août 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-317609.
- [17] R. E. Ley, F. Bäckhed, P. Turnbaugh, C. A. Lozupone, R. D. Knight, et J. I. Gordon, « Obesity alters gut microbial ecology », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 102, n° 31, p. 11070-11075, août 2005, doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- [18] G. D. Wu *et al.*, « Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes », *Science*, vol. 334, n° 6052, p. 105-108, oct. 2011, doi: 10.1126/science.1208344.
- [19] C. Haro *et al.*, « Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, n° 1, p. 233-242, janv. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-3351.
- [20] A. Tomova *et al.*, « The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota », *Front Nutr*, vol. 6, p. 47, 2019, doi: 10.3389/fnut.2019.00047.
- [21] S. R. K. Sidhu, C. W. Kok, T. Kunasegaran, et A. Ramadas, « Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies », *Nutrients*, vol. 15, n° 6, p. 1510, mars 2023, doi: 10.3390/nu15061510.
- [22] G. De Palma, I. Nadal, M. C. Collado, et Y. Sanz, « Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects », *Br J Nutr*, vol. 102, n° 8, p. 1154-1160, oct. 2009, doi: 10.1017/S0007114509371767.
- [23] S. A. Bingham *et al.*, « Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study », *Lancet*, vol. 361, n° 9368, p. 1496-1501, mai 2003, doi: 10.1016/s0140-6736(03)13174-1.

- [24] « label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.sfpediatric.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf
- [25] R. D. Zwittink *et al.*, « Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 37, n° 3, p. 475-483, mars 2018, doi: 10.1007/s10096-018-3193-y.
- [26] J. W. Fjalstad, E. Esaiassen, L. K. Juvet, J. N. van den Anker, et C. Klingenberg, « Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review », *J Antimicrob Chemother*, vol. 73, n° 3, p. 569-580, mars 2018, doi: 10.1093/jac/dkx426.
- [27] CDC, « National Infection & Death Estimates for AR », Centers for Disease Control and Prevention. Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://www.cdc.gov/drugresistance/national-estimates.html>
- [28] J. B. Cantey, A. K. Pyle, P. S. Wozniak, L. S. Hynan, et P. J. Sánchez, « Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants », *J Pediatr*, vol. 203, p. 62-67, déc. 2018, doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.036.
- [29] J.-C. Rozé *et al.*, « Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants », *Am J Clin Nutr*, vol. 106, n° 3, p. 821-830, sept. 2017, doi: 10.3945/ajcn.117.152967.
- [30] C. A. Thaiss *et al.*, « Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis », *Cell*, vol. 159, n° 3, p. 514-529, oct. 2014, doi: 10.1016/j.cell.2014.09.048.
- [31] S. N. Archer *et al.*, « Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 111, n° 6, p. E682-691, févr. 2014, doi: 10.1073/pnas.1316335111.
- [32] « [Fermentative metabolism by the human gut microbiota] - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20889000/>
- [33] L. A. David *et al.*, « Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome », *Nature*, vol. 505, n° 7484, p. 559-563, janv. 2014, doi: 10.1038/nature12820.
- [34] N. Reichardt *et al.*, « Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota », *ISME J*, vol. 8, n° 6, p. 1323-1335, juin 2014, doi: 10.1038/ismej.2014.14.
- [35] « Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16299351/>
- [36] S. Baron et P. Hylemon, « Biotransformation of bile acids, cholesterol and steroids. Chapter 13 In: The ecology and physiology of gastrointestinal microbes. Vol. 1, New York, Chapman and Hall. »,

- Biology Faculty Scholarship*, janv. 1995, [En ligne]. Disponible sur: https://digitalcommons.bridgewater.edu/biology_faculty_scholarship/2
- [37] T. K. Noah, B. Donahue, et N. F. Shroyer, « Intestinal development and differentiation », *Exp Cell Res*, vol. 317, n° 19, p. 2702-2710, nov. 2011, doi: 10.1016/j.yexcr.2011.09.006.
- [38] « Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075718/>
- [39] « Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757757/>
- [40] P. Larraufie *et al.*, « SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells », *Sci Rep*, vol. 8, n° 1, p. 74, janv. 2018, doi: 10.1038/s41598-017-18259-0.
- [41] P. D. Cani, S. Hoste, Y. Guiot, et N. M. Delzenne, « Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats », *Br J Nutr*, vol. 98, n° 1, p. 32-37, juill. 2007, doi: 10.1017/S0007114507691648.
- [42] E. W. Sun *et al.*, « Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine », *Diabetes*, vol. 66, n° 8, p. 2144-2149, août 2017, doi: 10.2337/db17-0058.
- [43] A. M. Martin, E. W. Sun, G. B. Rogers, et D. J. Keating, « The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release », *Front. Physiol.*, vol. 10, p. 428, avr. 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00428.
- [44] « Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition - PubMed ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21568707/>
- [45] « Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 », *Rev Med Suisse*, vol. 206, n° 22, p. 1260-1265, juin 2009.
- [46] G. Tolhurst *et al.*, « Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 », *Diabetes*, vol. 61, n° 2, p. 364-371, févr. 2012, doi: 10.2337/db11-1019.
- [47] L. Brooks *et al.*, « Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety », *Mol Metab*, vol. 6, n° 1, p. 48-60, janv. 2017, doi: 10.1016/j.molmet.2016.10.011.
- [48] R. L. Young *et al.*, « Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity », *Int J Obes (Lond)*, vol. 42, n° 11, p. 1880-1889, nov. 2018, doi: 10.1038/s41366-018-0047-8.
- [49] J.-M. Lecerf et N. Delzenne, *Microbiote intestinale et santé humaine*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2021.

- [50] M. Van der Sluis *et al.*, « Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection », *Gastroenterology*, vol. 131, n° 1, p. 117-129, juill. 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.020.
- [51] L. W. Peterson et D. Artis, « Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis », *Nat Rev Immunol*, vol. 14, n° 3, p. 141-153, mars 2014, doi: 10.1038/nri3608.
- [52] « Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon - PMC ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1727811/>
- [53] A. J. Macpherson, D. Gatto, E. Sainsbury, G. R. Harriman, H. Hengartner, et R. M. Zinkernagel, « A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria », *Science*, vol. 288, n° 5474, p. 2222-2226, juin 2000, doi: 10.1126/science.288.5474.2222.
- [54] D. Czerucka, S. Dahan, B. Mograbi, B. Rossi, et P. Rampal, « *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells », *Infect Immun*, vol. 68, n° 10, p. 5998-6004, oct. 2000, doi: 10.1128/IAI.68.10.5998-6004.2000.
- [55] D. C. Savage, J. E. Siegel, J. E. Snellen, et D. D. Whitt, « Transit time of epithelial cells in the small intestines of germfree mice and ex-germfree mice associated with indigenous microorganisms », *Appl Environ Microbiol*, vol. 42, n° 6, p. 996-1001, déc. 1981, doi: 10.1128/aem.42.6.996-1001.1981.
- [56] « Microbial Pathogenesis and Host Immune Response | PPT ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/QIAGENscience/microbial-pathogenesis-and-host-immune-response?smtNoRedir=1>
- [57] V. Liévin-Le Moal et A. L. Servin, « The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota », *Clin Microbiol Rev*, vol. 19, n° 2, p. 315-337, avr. 2006, doi: 10.1128/CMR.19.2.315-337.2006.
- [58] M. L. Sprouse, N. A. Bates, K. M. Felix, et H.-J. J. Wu, « Impact of gut microbiota on gut-distal autoimmunity: a focus on T cells », *Immunology*, vol. 156, n° 4, p. 305-318, avr. 2019, doi: 10.1111/imm.13037.
- [59] « ReflOrir ou faire flOrir 🌸💧 : C'est quoi les probiotiques et les prébiotiques ? · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 3 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/reflorir-ou-faire-florir-c-est-quoi-probiotiques-et-prebiotiques/>

- [60] « World Gastroenterology Organisation (WGO) », World Gastroenterology Organisation (WGO). Consulté le: 3 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org>
- [61] P. Markowiak et K. Śliżewska, « Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health », *Nutrients*, vol. 9, n° 9, p. 1021, sept. 2017, doi: 10.3390/nu9091021.
- [62] A. Guarino *et al.*, « European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 59, n° 1, p. 132-152, juill. 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- [63] S. J. Allen, E. G. Martinez, G. V. Gregorio, et L. F. Dans, « Probiotics for treating acute infectious diarrhoea », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2010, n° 11, p. CD003048, nov. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
- [64] H. Szajewska *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*, vol. 58, n° 4, p. 531-539, avr. 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000320.
- [65] H. Szajewska, A. Skórka, M. Ruszczyński, et D. Gieruszczak-Białek, « Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 38, n° 5, p. 467-476, sept. 2013, doi: 10.1111/apt.12403.
- [66] H. Szajewska, M. Kołodziej, et B. M. Zalewski, « Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 51, n° 7, p. 678-688, avr. 2020, doi: 10.1111/apt.15659.
- [67] M. Urbańska et H. Szajewska, « The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence », *Eur J Pediatr*, vol. 173, n° 10, p. 1327-1337, oct. 2014, doi: 10.1007/s00431-014-2328-0.
- [68] B. Patro-Gołąb et H. Szajewska, « Systematic Review with Meta-Analysis: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update », *Nutrients*, vol. 11, n° 11, p. 2762, nov. 2019, doi: 10.3390/nu11112762.
- [69] M. Urbańska et H. Szajewska, « The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence », *Eur J Pediatr*, vol. 173, n° 10, p. 1327-1337, oct. 2014, doi: 10.1007/s00431-014-2328-0.
- [70] H. Szajewska, M. Wanke, et B. Patro, « Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 34, n° 9, p. 1079-1087, nov. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04837.x.

- [71] Q. Guo, J. Z. Goldenberg, C. Humphrey, R. El Dib, et B. C. Johnston, « Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, n° 4, p. CD004827, avr. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
- [72] H. Szajewska et M. Kołodziej, « Systematic review with meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 42, n° 10, p. 1149-1157, 2015, doi: 10.1111/apt.13404.
- [73] H. Szajewska et M. Kołodziej, « Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 42, n° 7, p. 793-801, 2015, doi: 10.1111/apt.13344.
- [74] J. Z. Goldenberg *et al.*, « Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, n° 12, p. CD006095, déc. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- [75] G. L. Su *et al.*, « AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders », *Gastroenterology*, vol. 159, n° 2, p. 697-705, août 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
- [76] L. Depoorter et Y. Vandenplas, « Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide », *Nutrients*, vol. 13, n° 7, p. 2176, juin 2021, doi: 10.3390/nu13072176.
- [77] E. Bruzzese *et al.*, « Randomised clinical trial: a Lactobacillus GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 44, n° 6, p. 568-575, sept. 2016, doi: 10.1111/apt.13740.
- [78] S. Jm, B. Na, O. I, P. Ja, et Y. Rh, « Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus », *Lancet (London, England)*, vol. 344, n° 8929, oct. 1994, doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
- [79] « Colique du nourrisson - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL ». Consulté le: 6 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/colique-nourrisson.html>
- [80] T. Harb, M. Matsuyama, M. David, et R. J. Hill, « Infant Colic-What works: A Systematic Review of Interventions for Breast-fed Infants », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 62, n° 5, p. 668-686, mai 2016, doi: 10.1097/MPG.0000000000001075.
- [81] V. Sung *et al.*, « Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis », *Pediatrics*, vol. 141, n° 1, p. e20171811, janv. 2018, doi: 10.1542/peds.2017-1811.
- [82] S. B. A, G. Pj, J. Ma, R. C. Z, et H. Dj, « Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review », *Journal of pharmacy practice*, vol. 30, n° 3, juin 2017, doi: 10.1177/0897190016634516.

- [83] F. Indrio *et al.*, « Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial », *JAMA Pediatr*, vol. 168, n° 3, p. 228-233, mars 2014, doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
- [84] T. G. Ong, M. Gordon, S. S. Banks, M. R. Thomas, et A. K. Akobeng, « Probiotics to prevent infantile colic », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, n° 3, p. CD012473, mars 2019, doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.
- [85] H. Szajewska, E. Gyrczuk, et A. Horvath, « Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *J Pediatr*, vol. 162, n° 2, p. 257-262, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.004.
- [86] F. Savino *et al.*, « Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *Pediatrics*, vol. 126, n° 3, p. e526-533, sept. 2010, doi: 10.1542/peds.2010-0433.
- [87] E. Masson, *Les référentiels des collèges : Pédiatrie 9ème édition*.
- [88] F. Indrio *et al.*, « Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants », *Eur J Clin Invest*, vol. 41, n° 4, p. 417-422, avr. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
- [89] « Syndrome du côlon irritable - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. Consulté le: 7 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/syndrome-colon-irritable.html>
- [90] M. Maragkoudaki, G. Chouliaras, R. Orel, A. Horvath, H. Szajewska, et A. Papadopoulou, « Lactobacillus reuteri DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain », *Acta Paediatr*, vol. 106, n° 11, p. 1857-1862, nov. 2017, doi: 10.1111/apa.13992.
- [91] C. Romano *et al.*, « Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP) », *J Paediatr Child Health*, vol. 50, n° 10, p. E68-71, oct. 2014, doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
- [92] R. Francavilla *et al.*, « A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain », *Pediatrics*, vol. 126, n° 6, p. e1445-1452, déc. 2010, doi: 10.1542/peds.2010-0467.
- [93] S. Guandalini *et al.*, « VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 51, n° 1, p. 24-30, juill. 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.

- [94] R. Huang et J. Hu, « Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials », *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 7, p. 153, 2017, doi: 10.3389/fcimb.2017.00153.
- [95] K. Wojtyniak et H. Szajewska, « Systematic review: probiotics for functional constipation in children », *Eur J Pediatr*, vol. 176, n° 9, p. 1155-1162, sept. 2017, doi: 10.1007/s00431-017-2972-2.
- [96] M. M. Tabbers *et al.*, « Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 58, n° 2, p. 258-274, févr. 2014, doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.
- [97] « Maladie inflammatoire de l'intestin (MII) | CHU de Québec-Université Laval ». Consulté le: 7 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies-soins-et-services/m-informer-sur-ma-maladie-ou-ma-condition/maladie-inflammatoire-de-l%E2%80%99intestin-mii.aspx>
- [98] « Rectocolite hémorragique - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL ». Consulté le: 7 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique.html>
- [99] J. Henker, S. Müller, M. W. Laass, A. Schreiner, et J. Schulze, « Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study », *Z Gastroenterol*, vol. 46, n° 9, p. 874-875, sept. 2008, doi: 10.1055/s-2008-1027463.
- [100] E. Miele, F. Pascarella, E. Giannetti, L. Quaglietta, R. N. Baldassano, et A. Staiano, « Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis », *Am J Gastroenterol*, vol. 104, n° 2, p. 437-443, févr. 2009, doi: 10.1038/ajg.2008.118.
- [101] H. Q. Huynh *et al.*, « Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study », *Inflamm Bowel Dis*, vol. 15, n° 5, p. 760-768, mai 2009, doi: 10.1002/ibd.20816.
- [102] S. Oliva *et al.*, « Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 35, n° 3, p. 327-334, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x.
- [103] A. Bousvaros *et al.*, « A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease », *Inflamm Bowel Dis*, vol. 11, n° 9, p. 833-839, sept. 2005, doi: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c.

- [104] J. Shen, H. Z. Ran, M. H. Yin, T. X. Zhou, et D. S. Xiao, « Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease », *Intern Med J*, vol. 39, n° 2, p. 103-109, févr. 2009, doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01791.x.
- [105] A. Bourreille *et al.*, « Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease », *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 11, n° 8, p. 982-987, août 2013, doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.021.
- [106] « Haute Autorité de Santé - Helicobacter pylori : recherche et traitement ». Consulté le: 7 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911396/fr/helicobacter-pylori-recherche-et-traitement
- [107] H.-R. Fang, G.-Q. Zhang, J.-Y. Cheng, et Z.-Y. Li, « Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials », *Eur J Pediatr*, vol. 178, n° 1, p. 7-16, janv. 2019, doi: 10.1007/s00431-018-3282-z.
- [108] H. Szajewska, A. Horvath, et M. Kołodziej, « Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection », *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 41, n° 12, p. 1237-1245, juin 2015, doi: 10.1111/apt.13214.
- [109] J. Sýkora *et al.*, « Effects of a Specially Designed Fermented Milk Product Containing Probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the Eradication of H. pylori in Children: A Prospective Randomized Double-Blind Study », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 39, n° 8, p. 692, sept. 2005, doi: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44.
- [110] « Entérococolite nécrosante - Pédiatrie », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 7 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-gastro-intestinaux-chez-le-nouveau-né-et-chez-le-nourrisson/entérococolite-nécrosante>
- [111] C. H. P. van den Akker *et al.*, « Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 67, n° 1, p. 103-122, juill. 2018, doi: 10.1097/MPG.0000000000001897.
- [112] « Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics - PubMed ». Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332478/>
- [113] B. Poindexter et COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, « Use of Probiotics in Preterm Infants », *Pediatrics*, vol. 147, n° 6, p. e2021051485, juin 2021, doi: 10.1542/peds.2021-051485.

- [114] « Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants - PubMed ». Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058137/>
- [115] « Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
- [116] « Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - PubMed ». Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044853/>
- [117] H. Szajewska et A. Horvath, « Lactobacillus rhamnosus GG in the Primary Prevention of Eczema in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Nutrients*, vol. 10, n° 9, p. 1319, sept. 2018, doi: 10.3390/nu10091319.
- [118] K. Wickens *et al.*, « Maternal supplementation alone with Lactobacillus rhamnosus HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema », *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 29, n° 3, p. 296-302, mai 2018, doi: 10.1111/pai.12874.
- [119] L. Li *et al.*, « Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis », *Am J Clin Dermatol*, vol. 20, n° 3, p. 367-377, juin 2019, doi: 10.1007/s40257-018-0404-3.
- [120] X. Wei, P. Jiang, J. Liu, R. Sun, et L. Zhu, « Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials », *J Asthma*, vol. 57, n° 2, p. 167-178, févr. 2020, doi: 10.1080/02770903.2018.1561893.
- [121] I. Spacova *et al.*, « Intranasal administration of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model », *Allergy*, vol. 74, n° 1, p. 100-110, janv. 2019, doi: 10.1111/all.13502.
- [122] W. Feleszko *et al.*, « Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma », *Clin Exp Allergy*, vol. 37, n° 4, p. 498-505, avr. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
- [123] K. Wickens *et al.*, « Effects of Lactobacillus rhamnosus HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years », *Pediatr Allergy Immunol*, vol. 29, n° 8, p. 808-814, déc. 2018, doi: 10.1111/pai.12982.
- [124] « Probiotics as Additives on Therapy in Allergic Airway Diseases: A Systematic Review of Benefits and Risks - Das - 2013 - BioMed Research International - Wiley Online Library ».

Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2013/231979>

- [125] « Evaluation of the Effect of *Lactobacillus paracasei* (HF.A00232) in Children (6–13 years old) with Perennial Allergic Rhinitis: A 12-week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study - *Pediatrics & Neonatology* ». Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur:
[https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(13\)00178-2/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(13)00178-2/fulltext)
- [126] J. Jerzynska *et al.*, « Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy », *Allergy Asthma Proc*, vol. 37, n° 4, p. 324-334, juill. 2016, doi: 10.2500/aap.2016.37.3958.
- [127] S. canadienne de pédiatrie, « L'utilisation des probiotiques dans la population pédiatrique | Société canadienne de pédiatrie ». Consulté le: 1 juillet 2024. [En ligne]. Disponible sur:
<https://cps.ca/fr/documents/position/probiotiques-dans-la-population-pediatrique>
- [128] C. S. M. Lau et R. S. Chamberlain, « Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis », *J Pediatr Surg*, vol. 50, n° 8, p. 1405-1412, août 2015, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.05.008.
- [129] H.-Y. Chang, J.-H. Chen, J.-H. Chang, H.-C. Lin, C.-Y. Lin, et C.-C. Peng, « Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis », *PLoS One*, vol. 12, n° 2, p. e0171579, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0171579.
- [130] M. Al-Hosni *et al.*, « Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants », *J Perinatol*, vol. 32, n° 4, p. 253-259, avr. 2012, doi: 10.1038/jp.2011.51.
- [131] L. Xu *et al.*, « A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants », *J Pediatr (Rio J)*, vol. 92, n° 3, p. 296-301, 2016, doi: 10.1016/j.jpmed.2015.08.013.
- [132] M. A. Rojas *et al.*, « Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants », *Pediatrics*, vol. 130, n° 5, p. e1113-1120, nov. 2012, doi: 10.1542/peds.2011-3584.
- [133] G. Demirel, I. H. Celik, O. Erdeve, et U. Dilmen, « Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants », *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 26, n° 2, p. 215-218, janv. 2013, doi: 10.3109/14767058.2012.725115.
- [134] G. Demirel, O. Erdeve, I. H. Celik, et U. Dilmen, « *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study », *Acta Paediatr*, vol. 102, n° 12, p. e560-565, déc. 2013, doi: 10.1111/apa.12416.

- [135] M. Y. Oncel *et al.*, « Lactobacillus Reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial », *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 99, n° 2, p. F110-115, mars 2014, doi: 10.1136/archdischild-2013-304745.
- [136] G. Z. Benic *et al.*, « Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial », *J Breath Res*, vol. 13, n° 3, p. 036010, mai 2019, doi: 10.1088/1752-7163/ab1c81.
- [137] « Safety of Probiotics | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic ». Consulté le: 10 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement_2/S104/276784
- [138] R. Kumar, A. S. Tripathi, N. Sharma, G. Singh, et L. Mohapatra, « Is Regular Probiotic Practice Safe for Management of Sepsis? », *Chin J Integr Med*, vol. 28, n° 2, p. 185-192, févr. 2022, doi: 10.1007/s11655-021-3334-5.
- [139] H. Szajewska *et al.*, « Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 76, n° 2, p. 232-247, févr. 2023, doi: 10.1097/MPG.0000000000003633.
- [140] H. Szajewska *et al.*, « Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 62, n° 3, p. 495-506, mars 2016, doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
- [141] « Pastor et al. - 2022 - What We Know About Probiotics and ynbiotics in the.pdf ». Consulté le: 13 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://cloudfront.meadjohnsonsatellitesymposium.com/2022/RB2080_ESPGHAN%202022_Hot_Topic_Probiotics_v2.0_15July22.pdf
- [142] F. Guarner *et al.*, « World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 58, n° 6, p. 533-553, juill. 2024, doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
- [143] G. L. Su *et al.*, « AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders », *Gastroenterology*, vol. 159, n° 2, p. 697-705, août 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
- [144] I. Hojsak et S. Kolaček, « Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children », *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, vol. 27, n° 1, p. 1-14, janv. 2024, doi: 10.5223/pghn.2024.27.1.1.
- [145] « Place des probiotiques dans la prise en charge des troubles digestifs de l'enfant », G.F.H.G.N.P. Consulté le: 13 août 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/place-des-probiotiques-dans-la-prise-en-charge-des-troubles-digestifs-de-lenfant/>

[146] « Probiotiques - Complément alimentaire », VIDAL. Consulté le: 15 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>

Titre et résumé en Anglais :

Use of Probiotics in the Pediatric Population and Pharmacy Counseling

The intestinal microbiota is composed of microorganisms that settle in the gastrointestinal tract from birth. Its establishment and development are influenced by various intrinsic and extrinsic factors and occur gradually over the first few years of a child's life.

A growing number of literature reviews are focusing on the use of probiotics in pediatrics, aiming to evaluate their effectiveness both in common conditions and in more complex pathologies in newborns and young children. Following these studies, scientific societies have issued recommendations.

This thesis presents a non-exhaustive list of products available on the French market and in community pharmacies, based on the recommendations of scientific societies. The selected products adhere to the dosages and strains recommended by these organizations. Among these strains, *Lactobacillus rhamnosus ATCC 53103*, *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*, and *Lactobacillus reuteri DSM 17938* have particularly demonstrated their effectiveness in numerous applications.

However, several biases must be considered in these studies, which are often conducted on small sample sizes and involve a wide variety of strains, complicating the ability to draw precise conclusions. Additionally, differences in the populations studied and their lifestyles sometimes make it difficult to draw clear conclusions about the effectiveness of a single strain or a combination of strains.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : MICROBIOTE INTESTINAL, BACTÉRIE, PROBIOTIQUE, NOUVEAU-NÉ, ENFANTS, DIARRHÉE, GASTRO-ENTERITE, CONSEIL, OFFICINE, PHARMACIEN

Directeur de thèse : Dr Viard Caroline