

Probiotiques et prébiotiques

Février 2017



WGO Review Team

Francisco Guarner (Chair, Espagne), Mary Ellen Sanders (Co-Chair, Etats-Unis),
Rami Eliakim (Israël), Richard Fedorak (Canada), Alfred Gangl (Autriche),
James Garisch (Afrique du Sud), Pedro Kaufmann (Uruguay), Tarkan Karakan (République
turque), Aamir G. Khan (Pakistan), Nayoung Kim (Corée du Sud),
Juan Andrés De Paula (Argentine), Balakrishnan Ramakrishna (Inde),
Fergus Shanahan (Irlande), Hania Szajewska (Pologne), Alan Thomson (Canada),
Anton Le Mair (Pays Bas), Jean-Jacques Gonvers (Suisse)

Invités

Dan Merenstein (Etats-Unis)
Seppo Salminen (Finlande)

Tables des matières

Tables des matières.....	2
<i>Liste des tableaux.....</i>	<i>3</i>
<i>Liste des figures.....</i>	<i>3</i>
1 Probiotiques et prébiotiques—le concept.....	4
1.1 <i>Histoire et définitions</i>	<i>4</i>
1.2 <i>Prébiotiques et synbiotiques</i>	<i>5</i>
1.3 <i>Genres, espèces et souches de probiotiques</i>	<i>6</i>
1.4 <i>Microbiote colonisateur</i>	<i>7</i>
1.5 <i>Mécanismes d'action des probiotiques</i>	<i>8</i>
2 Produits, affirmations d'effets bénéfiques sur la santé et aspect commercial	10
2.1 <i>Marché potentiel</i>	<i>10</i>
2.2 <i>Produits: dosages et qualité.....</i>	<i>12</i>
2.3 <i>Sécurité du produit.....</i>	<i>12</i>
3 Applications cliniques.....	13
3.1 <i>Prévention du cancer colorectal</i>	<i>13</i>
3.2 <i>Traitement et prévention de la diarrhée</i>	<i>13</i>
3.2.1 <i>Traitement de la diarrhée aiguë.....</i>	<i>13</i>
3.2.2 <i>Prévention de la diarrhée aiguë</i>	<i>13</i>
3.2.3 <i>Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques.....</i>	<i>13</i>
3.2.4 <i>Prévention de la diarrhée à Clostridium difficile</i>	<i>14</i>
3.2.5 <i>Prévention de la diarrhée induite par les radiations.....</i>	<i>14</i>
3.3 <i>Eradication de Helicobacter pylori.....</i>	<i>14</i>
3.4 <i>Prévention et traitement de l'encéphalopathie hépatique</i>	<i>14</i>
3.5 <i>Réponse immunitaire</i>	<i>14</i>
3.6 <i>Maladies inflammatoires chroniques intestinales (IBD/MICI)</i>	<i>14</i>
3.6.1 <i>Pouchite</i>	<i>14</i>
3.6.2 <i>Colite ulcéreuse</i>	<i>15</i>
3.6.3 <i>Maladie de Crohn</i>	<i>15</i>
3.7 <i>Syndrome de l'intestin irritable (IBS)</i>	<i>15</i>
3.8 <i>Colique</i>	<i>15</i>
3.9 <i>Intolérance au lactose</i>	<i>15</i>
3.10 <i>Entérocolite nécrosante</i>	<i>15</i>
3.11 <i>Stéatose hépatique non alcoolique</i>	<i>15</i>
3.12 <i>Prévention des infections systématiques</i>	<i>16</i>
4 Probiotiques et prébiotiques : ensemble globale de l'évidence chez les adultes et chez les enfants.....	16
5 Références	31
5.1 <i>Références générales</i>	<i>31</i>
5.2 <i>Références citées dans le texte</i>	<i>32</i>

Liste des tableaux

Tableau 1	Définitions	5
Tableau 2	Nomenclature pour les microorganismes probiotiques	6
Tableau 3	Le microbiote intestinal humain. Le microbiote intestinal forme un écosystème diversifié et dynamique incluant des bactéries, des archaea, des eucaryotes et des virus qui se sont adaptés à vivre à la surface de la muqueuse intestinale ou dans l'intestin humain	8
Tableau 4	Mécanismes des interactions probiotiques et prébiotiques/hôte. La symbiose entre le microbiote et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques ou des prébiotiques	10
Tableau 5	Gamme de produits contenant des probiotiques	11
Tableau 6	Liste basée sur les preuves de produits probiotiques et des bénéfices qui y sont associés (both lists have been funded by unrestricted grants from commercial entities)	12
Tableau 7	Niveaux d'évidence selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine en ce qui concerne les bénéfices d'un traitement par rapport à la question « Est-ce que cette intervention est utile ? »	17
Tableau 8	Indications chez les adultes basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie. * Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)	18
Tableau 9	Indications chez les enfants basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie. * Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)	27

Liste des figures

Fig. 1	Photographie de microscopie électronique de <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 adhérant à des cellules Caco-2. Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.	5
Fig. 2	Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte. Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immune de l'hôte et préviennent la colonisation par des micro-organismes et des pathogènes.	9

1 Probiotiques et prébiotiques—le concept

1.1 Histoire et définitions

Il y a plus d'un siècle, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) a postulé que les bactéries produisant de l'acide lactique (LAB) offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il a suggéré que "l'auto intoxication intestinale" et le vieillissement qui en résultait pouvait être supprimé en modifiant la flore microbienne de l'intestin et en remplaçant les microbes protéolytiques—qui produisent des substances toxiques comme les phénols, les indoles et l'ammonium à partir des protéines de la digestion—par des microbes utiles. Il développa un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela "Bacille bulgare."

D'autres développements de ce concept se sont suivis. Les troubles du tractus intestinal étaient fréquemment traités par des bactéries viables non pathogènes pour modifier ou remplacer la flore microbienne intestinale. En 1917, avant la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming, le scientifique allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé l'entérococolite lors d'une épidémie sévère de shigellose. La souche d'*Escherichia coli* isolé par Nissle en 1917 est un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique.

Henry Tissier (de l'Institut Pasteur) isola un *Bifidobacterium* à partir d'un enfant nourri au sein avec l'intention de l'administrer aux enfants souffrant de diarrhée. Il a postulé que la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée. Au Japon, le Dr Minoru Shirota isola la souche *Lactobacillus casei* Shirota afin de l'utiliser pour combattre les épidémies de diarrhée et un produit probiotique utilisant cette souche a été commercialisé depuis 1935.

Ceux-ci étaient des prédécesseurs précoces dans un domaine scientifique qui s'est épanoui par la suite. A nos jours, une recherche d'études cliniques sur les humains sur PubMed révèle que >1500 études sur les probiotiques ont été publiées ainsi que près de 350 sur les prébiotiques. Ces études sont hétérogènes quant aux souches utilisées, aux prébiotiques testés et aux populations étudiées mais les preuves ainsi accumulées confirment l'hypothèse que les bienfaits sont mesurables dans beaucoup de contextes différents.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé de l'hôte a été démontré lors de leur administration en doses adéquates [1] (Tableau 1). Les espèces de *Lactobacillus* (Fig. 1) et de *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces boulardii* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées. Parmi les nouveaux venus, on peut également compter le *Clostridium butyricum*, récemment autorisé comme aliment nouveau par l'Union européenne. Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d'années, peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et potentiellement comme agents bénéfiques pour la santé. Stricto sensu, cependant, le terme "probiotique" devrait être réservé aux microbes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé a été démontré dans des études contrôlées chez les humains. La fermentation concerne globalement la préservation d'un vaste ensemble de produits agricoles (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait, viande, poissons, etc.).

Tableau 1 Définitions

Concept	Définition
Probiotiques	Microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte
Prébiotiques	Ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte
Synbiotiques	Produits qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques, et qui produisent un effet bénéfique sur la santé
Bactéries lactiques (LAB)	Classification fonctionnelle de bactéries non pathogènes, non toxigènes, Gram positives tout à fait utiles pour la fermentation alimentaire par production d'acide lactique à partir des hydrates de carbone. Des espèces de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , et <i>Streptococcus thermophilus</i> sont incluses dans ce groupe. De nombreux probiotiques sont aussi des bactéries de l'acide lactique, mais quelques-uns (comme certaines souches de <i>E. coli</i> , de bactéries formant des spores et des levures utilisées comme probiotiques) ne le sont pas
Fermentation	Processus par lequel un microorganisme transforme la nourriture en d'autres produits, habituellement par la production d'acide lactique, d'éthanol et d'autres produits finaux du métabolisme

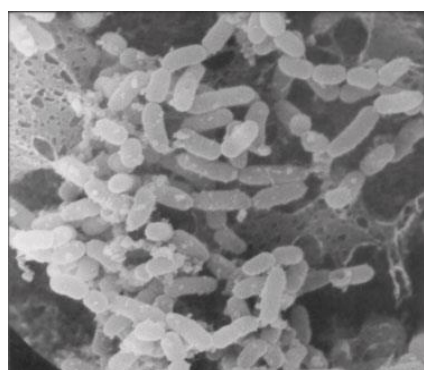


Fig. 1 Photographie de microscopie électronique de *Lactobacillus salivarius* UCC118 adhérant à des cellules Caco-2. Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.

1.2 Prébiotiques et synbiotiques

Le concept des prébiotiques est plus récent que celui des probiotiques et a été proposé pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid [2]. Les aspects clés d'un prébiotique consistent dans le fait qu'il n'est pas facile à assimiler par l'hôte et qu'il confère un effet bénéfique sur la santé de l'individu en ayant une influence positive sur les microbes bénéfiques natifs. L'administration ou l'utilisation de prébiotiques ou de probiotiques vise à influencer l'environnement intestinal, lui-même dominé par des billions de microbes commensaux, afin de permettre d'améliorer la santé chez les humains. Un bénéfice pour la santé qui s'étend en dehors du contexte digestif a été démontré pour les probiotiques et pour les prébiotiques, mais ce guideline se limite uniquement aux effets sur l'intestin.

Les prébiotiques sont des substances alimentaires (consistant surtout en polysaccharides, à l'exclusion de l'amidon, et en oligosaccharides). La plupart des prébiotiques sont utilisés comme ingrédients alimentaires—dans les biscuits, les céréales, le chocolat, la pâte à tartiner et les produits laitiers, par exemple. Les prébiotiques les plus communs sont:

- L'oligofructose
- L'inuline
- Les galacto-oligosaccharides
- Le lactulose
- Les oligosaccharides du lait maternel

Le lactulose est un disaccharide de synthèse utilisé comme médicament dans le traitement de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique. L'oligofructose prébiotique se trouve naturellement dans de nombreux aliments tels le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux. Il peut aussi être isolé à partir de la racine de la chicorée ou être synthétisé par des enzymes à partir du sucrose.

La fermentation de l'oligofructose dans le côlon génère un grand nombre d'effets physiologiques qui incluent:

- Une augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon
- Un accroissement de l'absorption de calcium
- Une augmentation du poids des selles
- Un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal
- Eventuellement, une diminution du taux de lipides sanguins

Il a été supposé que l'accroissement des bifidobactéries dans le côlon était bénéfique pour la santé par la production de composés qui inhibent des agents pathogènes potentiels en diminuant la teneur du sang en ammoniac et en produisant des vitamines et des enzymes digestifs.

Les synbiotiques sont des combinaisons appropriées de prébiotiques et de probiotiques. Un produit synbiotique exerce un effet pré- et probiotique.

1.3 Genres, espèces et souches de probiotiques

Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, sa sous-espèce (s'il y a lieu) et par des caractères alphanumériques qui permet d'identifier sa souche spécifique. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes—par exemple, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Il n'existe pas de réglementation par la communauté scientifique en ce qui concerne le marketing et les noms commerciaux. En accord avec les guidelines de la WHO/FAO (<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), les fabricants de probiotique sont tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre international. Une désignation supplémentaire des souches est conférée par les dépositaires eux-mêmes. Le tableau 2 montre quelques exemples de souches commercialisées et les noms commerciaux qui y sont associés.

Tableau 2 Nomenclature pour les microorganismes probiotiques

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogourt Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, American Type Culture Collection; CNCM, National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB, National Collection of Industrial and Marine Bacteria.

Il est important de désigner les différentes souches de probiotiques car l'approche la plus robuste en ce qui concerne l'évidence est d'associer les effets bénéfiques (tels que sur les cibles

spécifiques sur le point de vue gastro-intestinal décrits dans ce guideline) aux souches spécifiques ou aux différentes combinaisons de souches de probiotiques à la dose efficace.

Recommander l'usage de probiotiques, en particulier en milieu clinique, devrait consister à établir une relation entre des souches spécifiques et les bénéfices rapportés par des études humaines. Certaines souches ont des propriétés uniques qui sont responsables de certaines de leurs activités neurologiques, immunologiques et antimicrobiennes. Il est cependant apparu récemment dans le domaine des probiotiques qu'il faut reconnaître que certains des mécanismes de l'activité probiotique sont probablement partagés entre les différentes souches, espèces ou même genres. Beaucoup de probiotiques peuvent agir d'une manière similaire en ce qui concerne leurs capacité de favoriser la résistance à la colonisation, de régulariser le transit intestinal ou de normaliser un microbiote perturbé. Par exemple, il se peut que plusieurs souches différentes de probiotiques puissent contribuer à améliorer la production d'acides gras à chaîne courte ou à diminuer le pH luminal dans le côlon. Certains effets bénéfiques des probiotiques peuvent ainsi être fournis par plusieurs souches d'une espèce bien étudiée comme le *Lactobacillus* et le *Bifidobacterium*. Si on considère que le but de la consommation de probiotiques est de favoriser la santé intestinale, il se peut que beaucoup de différentes préparations probiotiques contenant un nombre suffisant d'espèces bien étudiées suffisent.

Il est maintenant courant dans le domaine des probiotiques que les études systématiques et les méta-analyses étudient de multiples souches. Une telle approche est valable si les mécanismes d'action partagés par les différentes souches étudiées démontrent que celles-ci soient effectivement responsables de l'effet bénéfique décrit.

1.4 Microbiote colonisateur

La fonction des probiotiques et des prébiotiques sont entremêlées avec les microbes qui colonisent l'intestin chez les humains. Les prébiotiques servent de source alimentaire pour les microbes intestinaux commensaux bénéfiques et favorisent ainsi la santé. L'intermodulation entre les probiotiques et les cellules hôtes ou entre les probiotiques et les microbes locaux peut constituer un élément clé pour influencer la santé de l'hôte.

L'intestin contient un microbiote extrêmement important, situé surtout dans le côlon et contenant plusieurs centaines d'espèces de bactéries (Tableau 3). Il est estimé que plus de 40 billions de bactéries se trouvent dans le côlon d'un adulte humain (y compris une petite proportion d'archaea (microorganisme unicellulaire procaryote) de <1%). Des champignons et des protistes (microorganisme unicellulaire caractérisé par la présence d'un ou plusieurs noyaux) s'y trouvent également, mais dans une proportion moindre en termes de nombre de cellules, tandis que les virus et les phages peuvent s'avérer plus nombreux que les cellules bactériennes. En tout, les microbes intestinaux fournissent en moyenne 600'000 gènes par être humain.

Au niveau des espèces et des souches, la diversité microbienne entre individus est très étonnante: chaque individu héberge sa propre composition bactérienne, déterminée en partie par le génotype de l'hôte, par la colonisation initiale à la naissance par une transmission verticale et par ses propres habitudes alimentaires.

Chez l'adulte en bonne santé, la composition fécale reste stable au cours du temps. Dans l'écosystème de l'intestin humain, deux groupes bactériens dominant—les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*—qui représentent >90% des microbes, les autres étant représentés par les *Actinobacteria*, les *Proteobacteria*, les *Verrucomicrobia* et les *Fusobacteria*.

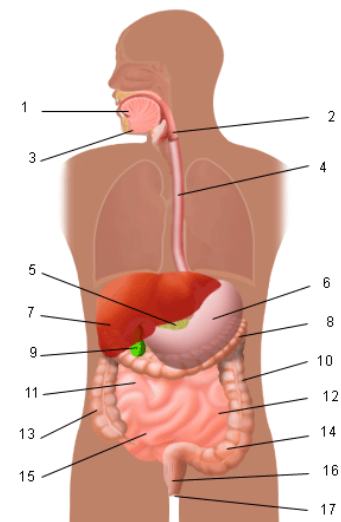
L'interaction normale entre les bactéries de l'intestin et leur hôte est une relation de symbiose. Une influence importante des bactéries intestinales sur la fonction immunitaire est suggérée par un grand nombre de structures lymphoïdes organisées dans la muqueuse de l'intestin grêle (plaques de Peyer) et dans celle du gros intestin (follicules lymphoïdes isolés). Leur épithélium est spécialisé dans l'absorption et l'échantillonnage des antigènes et elles contiennent des centres lymphoïdes germinatifs pour l'induction de réponses immunitaires

adaptées. Dans le côlon, les microorganismes peuvent proliférer par fermentation de substrats disponibles à partir des résidus alimentaires ou des sécrétions endogènes et ainsi contribuer à la nutrition de l'hôte.

Plusieurs études ont démontré des différences entre les populations de microbes colonisateurs chez les individus sains et chez ceux qui sont malades ou qui ne jouissent pas d'une bonne santé. Les chercheurs ne sont cependant pas en mesure de définir avec exactitude la composition du microbiote humain sain. Certaines bactéries commensales (telles le *Roseburia*, l'*Akkermansia*, le *Bifidobacterium*, et le *Faecalibacterium prausnitzii*) semblent plutôt être associées à un bon état de santé, mais les recherches sont actuellement en cours afin de déterminer si une supplémentation avec ces bactéries peut contribuer à améliorer la santé ou même inverser le cours d'une maladie.

Tableau 3 Le microbiote intestinal humain. Le microbiote intestinal forme un écosystème diversifié et dynamique incluant des bactéries, des archaea, des eucaryotes et des virus qui se sont adaptés à vivre à la surface de la muqueuse intestinale ou dans l'intestin humain

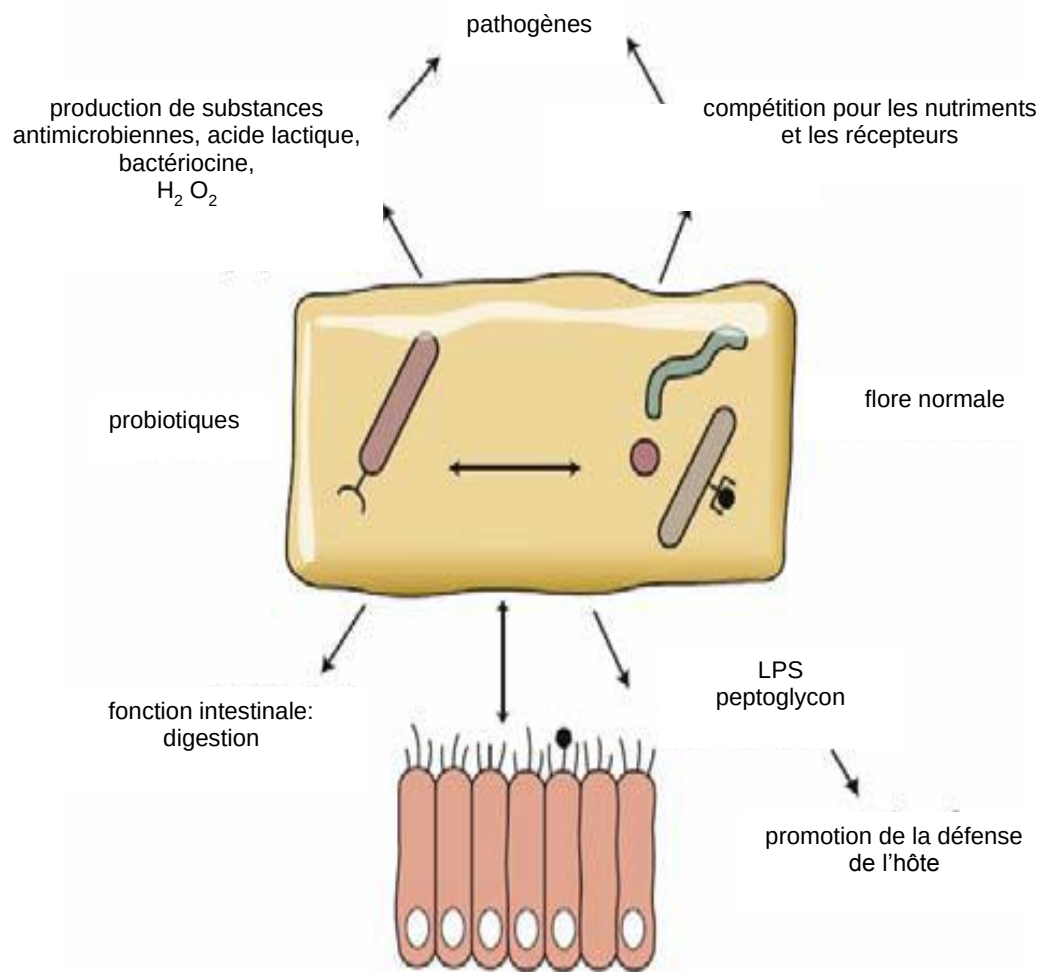
Estomac et duodénum	• Hébergent de très petites quantités de micro-organismes : $< 10^3$ cellules par gramme de contenu • Surtout des lactobacilles et des streptocoques • L'acide, la bile et les sécrétions pancréatiques suppriment la plupart des microbes ingérés • L'activité motrice phasique propulsive empêche une colonisation stable dans la lumière (également valable pour l'intestin grêle)
Jéjunum et iléon	• Le nombre de bactéries augmente progressivement de 10^4 dans le jéjunum à 10^7 cellules par gramme de contenu dans l'iléon distal
Gros intestin	• Forte population d'anaérobies : jusqu'à 10^{12} cellules par gramme de contenu luminal



1, bouche; 2, pharynx; 3, langue; 4, oesophage; 5, pancréas; 6, estomac; 7, foie; 8, côlon transverse; 9, vésicule biliaire; 10, côlon descendant; 11, duodénum; 12, jéjunum; 13, côlon ascendant; 14, sigmoïde; 15, iléon; 16, rectum; 17, anus.

1.5 Mécanismes d'action des probiotiques

Les prébiotiques influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des microorganismes potentiellement pathogènes. Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux, par une interaction avec des microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels les acides gras à chaîne courte et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques (Fig. 2; Tableau 4). Ces mécanismes peuvent induire un antagonisme envers des pathogènes potentiels, améliorer l'environnement intestinal, renforcer la barrière intestinale, diminuer l'inflammation et renforcer la réponse immune contre la stimulation antigénique. On pense que ces phénomènes induisent la plupart des effets positifs, y compris la réduction de l'incidence et de la sévérité des diarrhées. Il s'agit là de l'utilisation la plus largement reconnue des probiotiques.



0

Fig. 2 Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte. Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immunitaire de l'hôte et préviennent la colonisation par des micro-organismes et des pathogènes.

Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.

Tableau 4 Mécanismes des interactions probiotiques et prébiotiques/hôte. La symbiose entre le microbiote et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques ou des prébiotiques

Probiotiques	
Effets immunologiques positifs	• Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées A (IgA) à la fois sur un plan local et systémique • Modulation du profil des cytokines • Induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires
Effets non immunologiques positifs	• Digestion de la nourriture et compétition avec les pathogènes pour les nutriments • Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes • Production de bactériocines pour inhiber les pathogènes • Éliminer les radicaux superoxydes • Stimulation de la production de mucus par l'épithélium • Amélioration de la fonction de la barrière intestinale • Compétition pour l'adhésion avec les pathogènes • Modification des toxines dérivées des pathogènes
Prébiotiques	
• Effets métaboliques: production d'acides gras à chaîne courte, absorption de ions (Ca, Fe, Mg) • Renforcement de l'immunité de l'hôte (production d'IgA, modulation des cytokines, etc.)	

2 Produits, affirmations d'effets bénéfiques sur la santé et aspect commercial

2.1 Marché potentiel

Les produits contenant des probiotiques ont connu un succès important dans de nombreuses régions du monde. Toute une gamme de produits—allant des produits alimentaires conventionnels jusqu'aux médicaments délivrés sur ordonnance—est disponible dans le commerce (Tableau 5).

Tableau 5 Gamme de produits contenant des probiotiques

Type de produit	Aliment	Remplacement de repas	Supplément diététique *	Produit dit « de santé »	Médicament disponible sans ordonnance	Médicament disponible sous ordonnance
Population ciblée	Généralement saine	Personnes aux besoins nutritionnels spécifiques	Population générale	Généralement saine ou avec des maladies peu sévères	Utilisation pour la prévention ou le traitement d'une maladie	Utilisation pour la prévention ou le traitement d'une maladie
Type d'affirmation	Améliorer ou préserver la santé	Alimentation saine pour l'utilisateur cible	Améliorer ou préserver la santé	Améliorer ou préserver la santé ou soigner les maladies légères	Soigner les maladies légères	Traiter ou prévenir la maladie

* Typically tablets, capsules, and sachets containing the bacteria in freeze-dried form.

† This category is specific to Canada.

Les affirmations sur le bénéfice apporté par les probiotiques varient selon le degré de contrôle réglementaire propre à la région concernée. Le plus souvent, les probiotiques et les prébiotiques sont commercialisés en tant qu'aliments ou comme des suppléments alimentaires. Typiquement, il est interdit qu'ils portent une mention d'une maladie quelconque, les affirmations sont plutôt d'ordre général et les produits visent une population généralement saine. "Produits de santé naturels" représentent une catégorie spécifique de produits au Canada où les autorités réglementaires approuvent les demandes d'autorisation et où l'utilisation de tels produits pour traiter les maladies est autorisée.

Du point de vue scientifique, l'étiquetage des produits probiotiques devrait comprendre les éléments:

- Le genre et l'espèce, en utilisant une nomenclature conforme aux noms scientifiques actuellement généralement en vigueur
- La désignation de la souche
- Le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique ainsi que la date de péremption du produit
- Des conseils quant aux conditions de stockage
- Le degré de sécurité sous les conditions d'utilisation recommandées
- La dose recommandée, basée sur l'induction de l'effet physiologique souhaité
- Une description précise de l'effet physiologique, dans les limites légalement admises
- Les informations de contact pour les besoins d'une surveillance post-commercialisation

En 2013, le marché global pour les probiotiques a été estimé à US \$32.06 milliards, selon le 2015 « Grand View Research report ». Se retrouver dans la multitude d'aliments, de suppléments alimentaires et de produits pharmaceutiques disponibles sur le marché n'est pas chose facile et le Tableau 6 tente de donner quelques éclaircissements.

Tableau 6 Liste basée sur les preuves de produits probiotiques et des bénéfices qui y sont associés (both lists have been funded by unrestricted grants from commercial entities)

Organisation	Titre	Référence
European Society of Primary Care Gastroenterology	<i>Consensus Guidelines on Probiotics</i>	http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf
Global Alliance for Probiotics	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada</i>	http://www.probioticchart.ca/
	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in the United States</i>	http://usprobioticguide.com/

2.2 Produits: dosages et qualité

La qualité des produits probiotiques repose sur le fabricant concerné. Comme la plupart des produits ne sont pas fabriqués selon les normes pharmaceutiques, les autorités de surveillance ne peuvent surveiller l'adhérence aux normes de qualité. Les facteurs qui sont spécifiquement importants en ce qui concerne la qualité des produits probiotiques sont, entre autres, le maintien de la viabilité (telle qu'indiquée par le nombre d'unités formant des colonies (CFO/UFC) jusqu'à la fin de la durée de conservation et une utilisation correcte de la nomenclature actuelle en ce qui concerne le genre, l'espèce et la souche de chaque organisme contenu dans le produit.

Les doses de probiotiques nécessaires varient considérablement selon la souche et le produit. Bien que beaucoup de produits vendus sans ordonnance contiennent 1–10 milliards de CFU/UFC par dose, certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en nécessitent des plus élevées. Il n'est pas possible d'établir en général la dose nécessaire pour tous les probiotiques ; la dose nécessaire devrait s'appuyer sur des études sur l'humain démontrant un bénéfice pour la santé.

Comme les probiotiques sont des organismes vivants, ils sont susceptibles d'extinction pendant le temps de stockage. Les fabricants responsables intègrent un petit surplus afin qu'à la fin de la durée de conservation du produit, celui-ci ne tombe pas en-dessous du degré de puissance mentionné sur l'étiquetage. Les souches de probiotiques produisant des spores, bien que moins bien étudiées que d'autres, ont l'avantage d'être plus résistantes au stress environnemental pendant leur durée de conservation. Il a été démontré dans certains cas que des produits probiotiques actuellement sur le marché ne respectent plus les allégations mentionnées sur les étiquettes en ce qui concerne le nombre et les types de microbes viables contenus dans le produit.

Note: Il serait peut-être nécessaire de préciser une plage spécifique de CFU/UFC admissible afin de minimiser les risques de toxicité ainsi que les risques de perte d'efficacité entre le moment de la fabrication et la fin de leur durée de conservation [3,4].

2.3 Sécurité du produit

La plupart des probiotiques utilisés actuellement sont produits à partir d'aliments fermentés ou à partir des microbes qui se trouvent dans l'intestin humain sain et ont été utilisés déjà depuis des décennies. Sur la base de la prévalence de lactobacilles dans une nourriture fermentée, du fait qu'il s'agit de colonisateurs normaux du corps humain et sur la base du faible niveau

d'infections qui leur est attribué, leur potentiel pathogène est jugé très bas par les experts dans le domaine. L'espèce *Bifidobacterium* jouit d'un niveau de sécurité similaire. La plupart des produits probiotiques sont destinés à une population généralement saine. Chez les personnes avec une fonction immunitaire compromise ou souffrant d'une maladie grave l'utilisation de probiotiques devrait être limitée aux souches et aux indications dont l'efficacité a été prouvée (cf section 4). Les normes de qualité microbiologiques devraient répondre aux besoins des patients à risque, comme décrit par Sanders et al. [4]. Les essais ou l'utilisation de nouveaux probiotiques dans de nouvelles indications n'est acceptable qu'après avoir été approuvé par des comités d'éthique indépendants. Les bactéries lactiques traditionnelles, depuis longtemps associées à la fermentation alimentaire, sont en général considérées comme étant sans danger en consommation orale lorsqu'elles font partie d'aliments et de suppléments chez une population en bonne santé et au dosage habituel.

3 Applications cliniques

Les aperçus actuels concernant les applications cliniques pour les différents probiotiques et prébiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie sont résumés ci-après. Les recommandations spécifiques pour les différentes indications se basent sur des niveaux de preuves (Tableau 7) et sont résumées dans les tableaux 8 et 9.

3.1 Prévention du cancer colorectal

- Bien que l'on estime que l'alimentation contribue à l'apparition du cancer colorectal et qu'il a été démontré que les probiotiques et les prébiotiques peuvent améliorer les marqueurs biologiques associés à un tel cancer, il n'existe que très peu de preuves venant d'études sur les humains qui montrent un bénéfice quelconque dans la prévention du cancer colorectal.

3.2 Traitement et prévention de la diarrhée

3.2.1 Traitement de la diarrhée aiguë

- Différentes souches de probiotiques ont prouvé leur utilité dans la réduction de la sévérité et de la durée des diarrhées infectieuses aiguës chez l'enfant. L'administration orale de probiotiques réduit la durée de la maladie diarrhéique aiguë chez l'enfant d'environ un jour. Plusieurs méta-analyses d'essais cliniques contrôlés testant d'autres souches de probiotiques ont été publiées et montrent des résultats homogènes suggérant l'innocuité et l'efficacité des probiotiques. Les mécanismes d'action peuvent cependant être liés aux souches.

3.2.2 Prévention de la diarrhée aiguë

- Dans la prévention de la diarrhée chez l'enfant et l'adulte, il existe des preuves que certains probiotiques sont efficaces dans quelques cas spécifiques.

3.2.3 Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques

- Dans la prévention de diarrhée associée aux antibiotiques, il y a une forte évidence en faveur de l'efficacité des probiotiques chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique.

3.2.4 Prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*

- Une méta-analyse en 2016 [5] a montré que les probiotiques peuvent diminuer le risque de développer une diarrhée à *C. difficile* chez les patients sous traitement antibiotique mais les auteurs indiquent que d'autres études seraient nécessaires afin de déterminer le dosage optimal et la souche.

3.2.5 Prévention de la diarrhée induite par les radiations

- Il est probable que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la diarrhée induite par les radiations en renforçant la fonction de la barrière intestinale, en améliorant l'immunité innée et en stimulant les mécanismes de réparation de l'intestin. Un méta-analyse en 2013 [6] a conclu que les probiotiques peuvent être bénéfiques dans la prévention et peut-être également dans le traitement de la diarrhée induite par les radiations.

3.3 Eradication de *Helicobacter pylori*

- Le rapport de Consensus Maastricht V/Florence sur le traitement de l'infection à *H. pylori* a conclu que les probiotiques et les prébiotiques sont prometteurs dans la diminution des effets secondaires lors d'un traitement pour *H. pylori*. La qualité de l'évidence et le degré des recommandations étaient cependant bas. Un méta-analyse d'études randomisées en 2014 [7] a suggéré que l'adjonction de certains probiotiques aux traitements antibiotiques anti-*H. pylori* peut également être efficace en augmentant le taux d'éradication et pourrait être utile chez les patients chez qui l'éradication n'a pas réussi. Il n'existe pas d'évidence pour soutenir le concept qu'un probiotique seul, sans aucun traitement antibiotique concomitant, pourrait être efficace.

3.4 Prévention et traitement de l'encéphalopathie hépatique

- Des prébiotiques comme le lactulose sont communément utilisés dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Il existe des preuves qu'un probiotique en particulier peut traiter une encéphalopathie hépatique minime.

3.5 Réponse immunitaire

- Il existe des preuves qui suggèrent que plusieurs souches de probiotiques et que le prébiotique oligofructose sont utiles afin d'améliorer la réponse immunitaire. Une évidence suggérant une réponse immunitaire augmentée a été obtenue dans des études visant à prévenir une maladie infectieuse aiguë (diarrhée nosocomiale chez l'enfant, épisodes de grippe en hiver) et dans d'autres études qui ont testé la réponse d'anticorps aux vaccins.

3.6 Maladies inflammatoires chroniques intestinales (IBD/MICI)

3.6.1 Pouchite

- Il existe une bonne évidence que certains probiotiques sont utiles dans la prévention d'une attaque de pouchite et dans la prévention de rechutes ultérieures après induction d'une rémission par antibiotiques. Les probiotiques peuvent être recommandés chez les patients avec pouchite légère ou comme traitement d'entretien chez les patients en rémission.

3.6.2 Colite ulcéreuse

- Certains probiotiques se sont révélés sûrs et aussi efficaces que les traitements conventionnels en induisant des taux de réponse et de rémission plus élevés dans la colite ulcéreuse légère et modérée chez les adultes et chez les enfants.

3.6.3 Maladie de Crohn

- Les études menées dans le cadre de la maladie de Crohn ont conclu qu'il n'existe aucune évidence en faveur d'un effet bénéfique des probiotiques dans le maintien de la rémission d'une maladie de Crohn.

3.7 Syndrome de l'intestin irritable (IBS)

- Une réduction des ballonnements intestinaux et des flatulences comme résultat d'un traitement par probiotiques est une observation conséquente dans les études publiées; quelques souches peuvent en outre soulager la douleur et fournir un soulagement global. Il existe une littérature suggérant que certains probiotiques peuvent améliorer les symptômes et la qualité de vie chez les patients souffrant de douleurs abdominales fonctionnelles.

3.8 Colique

- Certaines souches de probiotiques ont montré leur efficacité pour diminuer les pleurs dus à la colique chez le nourrisson allaité.

3.9 Intolérance au lactose

- *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus* améliorent la digestion du lactose et réduisent les symptômes liés à l'intolérance au lactose. Ceci a été confirmé dans un grand nombre d'études contrôlées portant chez des individus consommant des yaourts avec des organismes vivants.

3.10 Entérocolite nécrosante

- Une supplémentation en probiotiques réduit le risque d'entérocolite nécrosante chez les prématurés. Des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ont aussi montré une réduction du risque de décès dans les groupes traités par probiotiques, mais toutes les préparations testées ne se sont pas révélées efficaces. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir un décès par un traitement de probiotiques est de 20.

3.11 Stéatose hépatique non alcoolique

- L'utilité de certains probiotiques comme options de traitement pour atténuer la stéatose hépatique a été démontrée par plusieurs études cliniques randomisées chez les adultes et chez les enfants. Les probiotiques ont permis des améliorations dans les scores de l'index HOMA (Homeostatis Model Assessment), dans les taux de cholestérol sanguin, de TNF- α et dans les tests de la fonction hépatique—l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT). D'autres études seraient nécessaires afin de confirmer les bénéfices à long-terme.

3.12 Prévention des infections systématiques

- Les preuves en faveur de l'utilisation des probiotiques et des synbiotiques chez les patients gravement malades en soins intensifs sont insuffisantes.

Bien qu'il ne soit pas du ressort de ce guideline, il serait peut-être utile de noter qu'il a été démontré que les probiotiques et les prébiotiques se sont montrés efficaces dans plusieurs situations cliniques en dehors du domaine des maladies gastro-intestinales. De nouvelles données suggèrent que le microbiote intestinal peut exercer un effet sur plusieurs maladies non gastro-intestinales, démontrant ainsi un lien entre ces maladies et le tube digestif. De nombreuses études ont démontré que les probiotiques peuvent améliorer la vaginite bactérienne, prévenir la dermatite atopique chez les enfants, diminuer les pathogènes oraux et les caries dentaires, ainsi que diminuer l'incidence et la durée des infections des voies respiratoires supérieures courantes. Le bénéfice net de l'utilisation des probiotiques durant la période périnatale afin de prévenir des maladies allergiques a incité le World Allergy Organization à recommander l'utilisation de probiotiques pendant la grossesse, la période d'allaitement et la période de sevrage dans les familles avec un risque élevé de développer une maladie allergique. Les probiotiques et les prébiotiques sont également actuellement en train d'être évalués pour la prévention de certaines manifestations du syndrome métabolique, y compris l'obésité, le diabète de type 2 et la dyslipidémie.

4 Probiotiques et prébiotiques : ensemble globale de l'évidence chez les adultes et chez les enfants

Les tableaux 8 et 9 résument un certain nombre d'affections gastro-intestinales pour lesquelles il existe une évidence, provenant d'au moins un essai clinique bien conçu, que l'administration orale d'une souche probiotique spécifique ou d'un prébiotique s'est révélée efficace. Le but de ces tableaux est d'informer le lecteur sur l'existence d'études qui soutiennent l'efficacité et la sécurité des produits mentionnés, certains autres produits sur le marché n'ayant pas été soumis à évaluation.

Il est possible que la liste ne soit pas complète étant donné que la publication de nouvelles études est en voie de publication. Le niveau d'évidence peut varier entre les différentes indications. Les dosages mentionnés sont ceux utilisés dans les études randomisées contrôlées. L'ordre dans la liste des produits est aléatoire.

L'évidence des études comparatives est actuellement insuffisante pour pouvoir classer les produits selon leur efficacité. Les tableaux ne comportent pas de degré de recommandation, mais uniquement les niveaux d'évidence selon les critères de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Tableau 7). Les recommandations émises par des associations médicales font également partie de la liste.

Tableau 7 Niveaux d'évidence selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine en ce qui concerne les bénéfices d'un traitement par rapport à la question « Est-ce que cette intervention est utile ? »

Niveau d'évidence	Type d'étude
1*	Revue systématique d'études randomisées ou 1 ^{ère} étude
2*	Etude randomisée ou observationnelle montrant un effet tout à fait spectaculaire
3*	Etude de cohorte non randomisée, contrôlée/étude de suivi †
4*	Etude de cas, études de cas contrôlées, étude de cas avec des contrôles historiques †
5	Raisonnement fondé sur les mécanismes d'action

Source: "2011 Levels of Evidence," Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

* The level may be downgraded on the basis of study quality, imprecision, indirectness—the study's population, intervention, comparison, and outcome (PICO) criteria do not match the question's PICO; because of inconsistency between studies; or because the absolute effect size is very small. The level may be upgraded if there is a large or very large effect size.

† As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Tableau 8 Indications chez les adultes basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie.

* Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
Diarrhée					
Traitement de la diarrhée aiguë chez les adultes	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 ou <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ CFU, 2x par jour	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, souche de <i>S. cerevisiae</i>	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	2	[9,10]	–
Diarrhée associée aux antibiotiques	Yaourt avec <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , et <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ CFU par jour	1	[11]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques dans diverses situations cliniques (patients hospitalisés ou ambulatoires)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 et <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ CFU par jour	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ CFU/capsule 2 x par jour	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ CFU 2x par jour	3	[13]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients hospitalisés
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	1.70 ¹⁰ CFU	2	[14]	

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 and W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, and <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ CFU/g (5 g 2x par jour)	2	[15]	–
Prévention de la diarrhée à <i>Clostridium difficile</i> (ou prévention de la rechute)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 et <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ CFU par jour et 4–10 × 10 ¹⁰ CFU par jour	2	[16]	–
	Yaourt avec <i>Lactobacillus casei</i> DN114 et <i>L. bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ CFU 2x par jour	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ CFU 1x par jour	3	[18]	Diminution de <i>Clostridium difficile</i> dans les selles chez les patients âgés sains sans diarrhée
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches Cultech)	2 × 10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	3	[19]	–
	Oligofructose	4 g, 3x par jour	3	[20]	–
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Thérapie adjuvante pour l'éradication de <i>H. pylori</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ 2x par jour	2	[7]	Réduction d'effets secondaires en relation avec la thérapie de première intention

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ bactéries vivantes 2x par jour	2	[21]	Réduction d'effets secondaires en relation avec la thérapie
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , CFU 3x par jour	2	[22]	Réduction d'effets secondaires en relation avec un traitement de lévofloxacine de seconde intention
	Mélange de <i>Lactobacillus acidophilus</i> et de <i>L. bulgaricus</i> et de <i>Bifidobacterium bifidum</i> et de <i>Streptococcus thermophilus</i> et de galacto-oligosaccharides	5 × 10 ⁸ + 1 × 10 ⁹ , cellules vivantes 2x par jour	2	[23]	Permet d'améliorer la compliance au traitement en séquence
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ , 2.5 × 10 ⁶ , 5 × 10 ³	3	[24]	Amélioration du taux d'éradication en thérapie de première intention
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg, 2x par jour	1	[7]	Réduction d'effets secondaires en relation avec le traitement
	Kefir	250 mL 2x par jour	3	[25]	
	<i>Bacillus clausii</i> (souches d'Enterogermina)	2 × 10 ⁹ de spores, 3x par jour	2	[26]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 et <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 × 10 ⁸ CFU de chaque souche, 2x par jour	2	[27,28]	–

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
Maladie hépatique					
Encéphalopathie hépatique	Disaccharides non résorbables (lactulose)	45–90 g/par jour	1	[29]	–
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU 3x par jour	2	[30]	Prophylaxie primaire de l'encéphalopathie hépatique
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ CFU 3x par jour	2	[31,32]	Prophylaxie secondaire de l'encéphalopathie hépatique
	Yaourt avec <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobacteria, et <i>L. casei</i>	environ 300 g par jour	2	[33]	Amélioration d'une encéphalopathie hépatique minime
Stéatose hépatique non alcoolique	Yaourt (avec <i>Lactobacillus bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>) enrichi de <i>L. acidophilus</i> La5 et <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g par jour	3	[34]	Amélioration des aminotransférases
	Mixture of <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , and <i>L. bulgaricus</i> + fructo-oligosaccharides	Au minimum 10 ⁷ CFU 2x par jour	3	[35,36]	Amélioration des aminotransférases, ainsi que de HOMA-IR et du fibroscan
Stéatose hépatique non alcoolique	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	Un comprimé de 500 millions, 1x par jour	3	[37]	Amélioration des aminotransférases
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5'000 millions de bactéries vivantes 1x par jour	2	[38]	Amélioration des aminotransférases et le score d'activité histologique SHNA

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
Syndrome de l'intestin irritable					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ CFU 1x par jour	3	[39]	Amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 milliards CFU 1x par jour	2	[40,41]	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ CFU 3x par jour	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, et <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 milliards de bactéries	2	[42]	Amélioration des scores du syndrome de l'intestin irritable, principalement en ce qui concerne la douleur et la fréquence des selles
	<i>Bacillus coagulans</i> et fructo-oligosaccharides	15 × 10 ⁷ , 3x par jour	2	[43]	Diminution de la douleur, amélioration de la constipation
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 milliards CFU, 2x par jour	3	[44]	Amélioration de la douleur abdominale et du ballonnement
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/capsule ou 250 mg 2x par jour	2	[45]	Amélioration du score de la qualité de vie
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ CFU, 1x par jour	2	[46,47]	Amélioration de la perception globale des symptômes

ADULTE		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique				
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 dans du lait fermenté (avec <i>Streptococcus thermophilus</i> et <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ CFU, 2x par jour	2	[48,49]	Amélioration du score de qualité de vie dans le syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	3	[41,50]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2	[41,51]	–
	Fructo-oligosaccharides à chaîne courte	5 g/par jour	3	[52]	–
	Galacto-oligosaccharides	3.5 g/par jour	2	[53]	–
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ CFU, 1x par jour	3	[54]	–
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFUs/capsule, 1x par jour	3	[55]	–
Constipation fonctionnelle					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP), and <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2.5 × 10 ⁸ de cellules viables 1x par jour	3	[56]	Amélioration chez les personnes âgées en maison de retraite
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , CFU 2x par jour	3	[57]	Amélioration de la fréquence des selles par semaine
	Lactulose	20–40 g/jour	2	[58]	–

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	Oligofructose	20 g/jour		3 [59]	–
	Fructo-oligosaccharide (FOS) et <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) et <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + 10^8 – 10^9 CFU 1x par jour		3 [60]	–
Maladie diverticulaire non compliquée symptomatique					
	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	24 milliards de bactéries lyophilisées viables par jour	2	[61]	Amélioration de la symptomatologie dans la maladie diverticulaire non compliquée
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5×10^9 CFU par jour	3	[62]	Amélioration de la symptomatologie dans la maladie diverticulaire non compliquée
Septicémie post opératoire après chirurgie gastro-intestinale élective					
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , et <i>Bifidobacterium longum</i> 88	2.6×10^{14} CFU par jour	1	[63]	–
Lésion sur le grêle sur AINS					
	<i>Lactobacillus casei</i> souche Shirota	45×10^8 à 63×10^9 CFU, 1x par jour	3	[64]	Diminution de l'incidence et la sévérité de lésions du grêle associées à l'aspirine à faible dose
MICI—pouchite					

ADULTE			Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique					
Traitement d'une pouchite active	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	900 milliards de bactéries par jour	2	[65]	–	
Maintien de la rémission clinique	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1800 milliards de bactéries par jour	1	[66]	–	
MICI—colite ulcéreuse						
Induction de la rémission	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	1800 milliards de bactéries 2x par jour	3	[67]	–	
Maintien de la rémission clinique	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ de bactéries viables 2x par jour	2	[68,69]	–	

ADULTE					
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique		Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs. Commentaire
Intolérance au lactose—diminution de la symptomatologie associée					
	Yaourt avec des cultures vivantes de <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	Au moins 10 ⁸ CFU de chaque souche par gram du produit	1	[70]	–
Population saine—réduction de l'incidence de selles dures ou grumeleuses					
	<i>Lactobacillus casei</i> souche Shirota	6.5 × 10 ⁹ dans du lait fermenté, 1x par jour	3	[71]	–

AAD, antibiotic-associated diarrhea; CFU, colony-forming unit(s); HE, hepatic encephalopathy; HRQOL, Health-Related Quality of Life (score); IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; QOL, quality of life.

Tableau 9 Indications chez les enfants basées sur les preuves pour les probiotiques, les prébiotiques et les synbiotiques dans le domaine de la gastro-entérologie.

* Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (see Table 7)

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	10^8 to 4×10^8 CFU (typiquement 5–7 jours)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire une recommandation (méthodologie)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10×10^9 CFU	3	[72,77]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (pas d'information spécifique quant aux souches étudiées)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3×10^9 CFU, pendant 5 jours	3	[72,78]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>	3×10^9 CFU de chaque organisme pendant 4 jours	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2×10^{10} CFU 2x par jour pendant 5 jours— uniquement d'effet dans la diarrhée RV	2	[72,80]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (seulement une étude randomisée contrôlée)
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	
	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, and LMG-P 17500)	10^9 CFU, 10^9 CFU, 10^9 CFU, et 5×10^8 CFU	2	[72,82]	

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	<i>Bacillus mesentericus</i> et <i>Clostridium butyricum</i> et <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1×10^7 CFU) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0×10^7 CFU) et <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17×10^8 CFU)	3	[72,83]	
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation (une seule étude randomisée contrôlée, pas d'identification de la souche)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques	LGG	$1-2 \times 10^{10}$ CFU	1	[86,87]	ESPGHAN Working Group on Probiotics
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prévention de la diarrhée nosocomiale	LGG	10^{10} – 10^{11} CFU, 2x par jour	1	[12]	Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infections chez les enfants en garderie	LGG		1	[89–91]	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients hospitalisés
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 CFU/jour pendant 3 mois	2	[92,93]	
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10^{10} CFU, 1x par jour	2	[94–96]	

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU, 1x par jour	2	[97]	–
Prévention d'eczéma	(Probiotiques) Il n'existe pas encore d'indication claire quant aux probiotiques à utiliser.			[98,99]	WAO suggèrent d'utiliser les probiotiques dans les populations à risque afin de diminuer le risque d'eczéma
Prévention d'une entérocolite nécrosante	(Probiotiques) Pas d'indication claire de la part des sociétés scientifiques quant aux souches à recommander. Les souches suivantes se sont révélées inefficaces: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			[100,101]	Diminution du risque d'une entérocolite nécrosante et de mortalité chez les enfants avec un poids de < 1500 g à la naissance
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	[102]	–
Infection à <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (en deux doses pendant 2–4 semaines)	2	[103]	Diminution du risque d'effets secondaires et amélioration du taux d'éradication
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ CFU par jour, pendant 14 jours	2	[104]	–
Traitement de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, pendant 21 jours	1	[105–110]	Diminution des pleurs (principalement documentée chez les enfants allaités). Méta-analyse d'études randomisées contrôlées
Prévention de la colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU, 1x par jour, jusqu'à l'âge de 3 mois	1	[111]	–
Douleurs abdominales liées aux maladies	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ CFU, 2x par jour	1	[112]	Méta-analyse d'études randomisées contrôlées

ENFANT Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique/synbiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence*	Réfs.	Commentaire
gastro-intestinales fonctionnelles	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 sachet (1x par jour chez les enfants de 4–11 ans ; 2x par jour chez les enfants de 12–18 ans)	3	[113]	–
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ CFU/jour pendant 4 semaines	1	[114,115]	–
Induction de la rémission dans la colite ulcéreuse	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	[116,117]	ESPGHAN/ECCO: l'évidence très limitée à disposition suggère que les probiotiques peuvent conférer un effet bénéfique quand ajoutés aux thérapies standards
	Mélange contenant des souches de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	4 à 9 × 10 ¹¹ CFU, 2x par jour	2	[118,119]	–

AAD, antibiotic-associated diarrhea; CFU, colony-forming unit(s) ECCO, European Crohn's and Colitis Organization; ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; ESPID, European Society for Paediatric Infectious Diseases; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG ; NEC, necrotizing enterocolitis; RCT, randomized controlled trial.

5 Références

5.1 Références générales

1. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
2. Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
3. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. doi: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
4. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
5. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
6. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
7. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
8. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*–associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
9. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
10. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. doi: 10.1111/apt.12460. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
11. Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
12. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 24997786.
13. Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. doi: 10.1159/000441274. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26624488.
14. Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S28–32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.

15. Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.
16. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
17. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.
18. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692; PubMed Central PMCID: PMC4991899.
19. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
20. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2562. doi: 10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.

5.2 Références citées dans le texte

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
2. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
3. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1(3):164–85.
4. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2016 Dec;56(6):680–6.
5. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
6. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Jun;32(3):353–60.
7. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030.
8. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.
9. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
10. Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–192.
11. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.
12. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.

13. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):785–9.
14. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63.
15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):178–89.
16. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786–792.
17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth*. 2012 Feb;34(1):133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol*. 2004 Mar;7(1):59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 May;3(5):442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011 Apr;14(4):344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;48(5):407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014 Jan;7(1):4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;5:CD003044.

30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Jun;12(6):1003–1008.e1.
31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Dec;39(6):674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):662–71.
34. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014 Dec;97(12):7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):535–42.
36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53.
39. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1123–32.
40. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.
42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):51–62.
43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):156–63.
44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70.
45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):679–83.
46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1581–90.

47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar;59(3):325–32.
48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):475–86.
49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jan;29(1):104–14.
50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2008 Oct;53(10):2714–8.
51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 1;27(1):48–57.
52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr*. 2008 Feb;99(2):311–8.
53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):508–18.
54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009 Dec;31(10):655–9.
55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8709–16.
56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res*. 2015 Jul;38(7):1345–50.
57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2014 Dec;23(4):387–91.
58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr*. 2002 Nov;41 Suppl 1:117–25.
59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*. 2002 May;87 Suppl 2:S163–168.
60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Feb;32(1):27–33.
61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):741–51.
62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MCD, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 7;18(41):5918–24.
63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2016 Jun;20(6):1123–31.

64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7):894–905.
65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2075–2082; discussion 2082–2084.
66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539–46.
68. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1617–23.
69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 21;354(9179):635–9.
70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010 Oct 1;8(10):n/a-n/a.
71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423–30.
72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531–9.
73. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):467–76.
74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):960–1.
75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1025–34.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):285–93.
77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci*. 2008;2(1):13–8.
78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistanian A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Klanifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci*. 2009;34(3):204–207.
79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2001 Oct;42(5):301–5.
80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):247–53.

81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé*. 2005;(3):25–8.
82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007 Aug 18;335(7615):340.
83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jan;48(1):37–42.
84. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S126-129.
85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010 Aug 25;10:253.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149–57.
87. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):495–506.
88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl*. 1994 Oct 15;344(8929):1046–9.
89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013 Apr;50(4):377–81.
90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001 Jun 2;322(7298):1327.
91. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010 Jun;29(3):312–6.
92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1155-1164.
93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014 Mar 1;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999 May;53(3):179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):919–26.

98. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 10;(4):CD005496.
101. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1508–19.
102. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Aug;40(6):783–94.
103. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(12):1237–45.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, 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. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):692–8.
105. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e526–533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015 Jan;166(1):74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Jun;107(6):1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014 Apr 1;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Mar;168(3):228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun 1;33(12):1302–10.
113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, 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*. 2010 Jul;51(1):24–30.
114. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:160–164.e1.

115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014 Oct;50(10):E68-71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008 Sep;46(9):874-5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):760-8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437-43.