

ÉVALUATION DES PROBIOTIQUES EN PRÉVENTION DE L'ENTÉROCOLITE NÉCROSANTE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (03-16)

Sylvain L'Espérance, Ph. D.
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

En 2014, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a publié un rapport d'évaluation portant sur l'efficacité et la sécurité de l'administration de probiotiques en prévention de l'entérocolite nécrosante (ECN) chez les nouveau-nés prématurés [1]. Il s'agissait d'une mise à jour d'un rapport publié en 2010 par l'UETMIS [2]. À la lumière des données probantes disponibles en 2014, l'UETMIS a recommandé au CHU de Québec d'introduire l'usage des probiotiques pour la prévention de l'ECN à l'unité néonatale, mais de façon encadrée et en documentant, notamment, son efficacité, son innocuité, sa sécurité et ses impacts organisationnels. Des paramètres d'encadrement précis pour l'implantation de cette nouvelle pratique ont été suggérés par l'UETMIS.

Une veille scientifique réalisée depuis la publication du rapport d'évaluation de 2014 a permis d'identifier quatre études de synthèse [3-6] et deux nouveaux essais cliniques randomisés (ECR) [7, 8].

ÉTUDES DE SYNTHÈSE

Les principaux résultats des études de synthèse sont présentés au Tableau 1.

Alfaleh *et al.* (2014)

Une mise à jour de la revue Cochrane portant sur l'utilisation des probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés a été publiée en 2014 [3]. Huit nouveaux ECR ont été inclus dans cette mise à jour, dont les résultats (Tableau 1) montrent que :

- ✓ l'administration de probiotiques réduit significativement l'incidence d'ECN grave de stade Bell II-III et la mortalité néonatale toutes causes et spécifique à l'ECN;
- ✓ l'administration de probiotiques n'a pas d'impact significatif sur le taux de septicémie;

- ✓ des résultats similaires ont été observés chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance (< 1500 g) mais pas chez les prématurés de poids extrêmement faible à la naissance (< 1000 g).

Suivant l'ajout des résultats de ces nouvelles études, les auteurs maintiennent leurs conclusions que l'administration entérale de probiotiques aux nouveau-nés prématurés est associée à une réduction de l'ECN grave et de la mortalité et que les données actuelles sont suffisantes pour justifier un changement de pratique.

Yang *et al.* (2014)

L'étude de synthèse de Yang *et al.* avait pour objectif global d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés [4]. Une méta-analyse a été effectuée à partir d'ECR évaluant l'incidence de l'ECN chez des prématurés ayant reçu ou non des probiotiques. Au total, 27 études ont été incluses dans cette méta-analyse. Toutes ces études ont été jugées de bonne qualité méthodologique (Jadad ≥ 3) selon les auteurs. Les résultats (Tableau 1) montrent que, comparativement à un placebo :

- ✓ l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés mène à une diminution significative du risque d'ECN grave (stade Bell \geq II) et de la mortalité néonatale toutes causes;
- ✓ aucun impact significatif des probiotiques n'a été observé sur l'incidence des septicémies.

Suivant l'analyse de ces résultats, les auteurs de cette publication concluent que l'administration de probiotiques aux nouveau-nés prématurés pourrait être bénéfique pour prévenir l'ECN et la mortalité néonatale. Ils mentionnent également que les études à venir devraient porter davantage sur les paramètres du régime thérapeutique (dosage, durée optimale du traitement, population cible) que sur les bénéfices généraux des probiotiques.

Aceti *et al.* (2015)

L'étude de synthèse d'Aceti *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés [5]. Au total, 26 ECR ont été analysés afin de déterminer l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN grave de stade Bell \geq II. Des analyses en fonction du type de probiotiques administrés ont aussi été effectuées. La qualité méthodologique de la majorité des études incluses variait de faible à modérée (selon la méthode Cochrane). Les auteurs ont également jugé que l'information rapportée dans les études concernant les caractéristiques microbiologiques des probiotiques étaient généralement limitée au regard de l'identification de la souche microbienne utilisée et de la persistance du microorganisme dans l'organisme. Les résultats (Tableau 1) montrent que, comparativement à un placebo :



- ✓ l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés mène à une diminution significative du risque d'ECN grave (stade Bell \geq II);
- ✓ seule l'administration de *Bifidobacterium*, en combinaison ou non avec d'autres probiotiques, mène à une réduction significative de l'incidence de l'ECN. Aucun effet significatif n'a été rapporté spécifiquement pour les autres genres bactériens retrouvés dans la littérature (*Lactobacillus*, *Saccharomyces*).

Suivant l'analyse des résultats, les auteurs de cette publication concluent que l'administration de probiotiques aux nouveau-nés prématurés semble être bénéfique pour prévenir l'ECN. Ils mentionnent cependant que plusieurs éléments restent à être élucidés avant d'envisager un changement radical de la pratique clinique. Entre autres, ils suggèrent que des études soient menées pour déterminer l'efficacité des probiotiques chez des populations à haut risque d'ECN et pour spécifier les paramètres du régime thérapeutique (type de probiotiques, dosage, durée optimale du traitement, population cible).

Olsen *et al.* (2016)

L'étude de synthèse d'Olsen *et al.* avait pour objectif d'explorer les effets bénéfiques possibles de l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés par l'entremise d'une méta-analyse d'études observationnelles [6]. Au total, 12 études observationnelles (pour un total de 10 800 nouveau-nés prématurés) ont été analysées afin de déterminer l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN grave de stade Bell \geq II. D'autres indicateurs, tels que la mortalité néonatale toutes causes et l'incidence des septicémies, ont également été évalués. La qualité méthodologique des études incluses variait de modérée à forte (selon l'échelle Newcastle - Ottawa). Les résultats (Tableau 1) montrent que, comparativement à une prise en charge usuelle sans probiotique :

- ✓ l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés est associée à une diminution significative du risque d'ECN grave (stade Bell \geq II) et de mortalité néonatale toutes causes;
- ✓ aucun impact significatif des probiotiques n'a été observé sur l'incidence des septicémies.

À la lumière des résultats de leur méta-analyse, combinés avec l'information disponible issue des autres méta-analyses d'ECR, les auteurs de cette étude concluent qu'il semble pertinent de considérer l'administration de probiotiques aux nouveau-nés prématurés afin de prévenir l'ECN. Toutefois, ils mentionnent qu'il y a toujours peu de données probantes disponibles afin de guider le choix d'un type de probiotiques en particulier ou d'un protocole d'administration spécifique.

ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

Dilli *et al.* (2015)

L'ECR multicentrique *ProPre-Save* de Dilli *et al.* visait à tester l'efficacité des probiotiques et des prébiotiques, administrés seuls ou en combinaison, à prévenir l'ECN chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance [7]. Au total, 400 nouveau-nés prématurés (âge gestationnel < 32 semaines et poids à la naissance < 1500 g) ont été randomisés pour recevoir pendant huit semaines un probiotique (*B. lactis*; n =

100), un prébiotique (inuline; n = 100), un symbiotique (*B. lactis* + inuline; n = 100) ou un placebo (n = 100). L'indicateur principal de cet ECR était l'incidence de l'ECN grave (stade Bell \geq II) et les indicateurs secondaires étaient le délai avant l'alimentation entérale complète, l'incidence des septicémies tardives, la durée du séjour à l'unité de soins intensifs néonataux et la mortalité. Les résultats portant spécifiquement sur la comparaison entre les groupes probiotiques seuls et placebo indiquent:

- ✓ une diminution statistiquement significative du taux d'ECN grave chez les enfants ayant pris un probiotique (2 % dans le groupe probiotique versus 18 % dans le groupe placebo; $p = 0,001$);
- ✓ une diminution statistiquement significative du taux de mortalité chez les enfants ayant pris un probiotique (3 % dans le groupe probiotique versus 12 % dans le groupe placebo; $p = 0,01$);
- ✓ aucun impact significatif de la prise de probiotiques sur le taux de septicémies tardives (8 % dans le groupe probiotique versus 13 % dans le groupe placebo; $p = 0,24$).

Suivant l'analyse des résultats, les auteurs de cet ECR concluent que la prise de *B. lactis*, seule ou en combinaison avec de l'inuline, peut réduire l'incidence d'ECN grave chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance.

Costeloe *et al.* (2015)

L'ECR multicentrique *PIPs* de Costeloe *et al.* visait à tester l'efficacité de l'administration de *Bifidobacterium breve* (*B. breve*) *BBG-001* chez les nouveau-nés prématurés pour la réduction de l'ECN, des septicémies et de la mortalité néonatale [8]. Au total, 1315 nouveau-nés prématurés (âge gestationnel entre 23 et 31 semaines, sans malformation congénitale et ayant des chances de survie à long terme) ont été randomisés pour recevoir une préparation de *B. breve* *BBG-001* (n = 650) ou une préparation placebo (n = 660) une fois par jour jusqu'à un âge de 36 semaines post-menstruation ou jusqu'au congé d'hospitalisation. Les indicateurs principaux de cet ECR étaient l'incidence de l'ECN grave (stade Bell \geq II), l'incidence des septicémies et la mortalité néonatale. Spécifiquement pour les indicateurs d'intérêt, les résultats de cet ECR montrent:

- ✓ aucune diminution statistiquement significative du taux d'ECN grave chez les nouveau-nés ayant pris le probiotique (9 % dans le groupe *B. breve* *BBG-001* versus 10 % dans le groupe placebo; RR = 0,93 [IC 95 % : 0,68 à 1,27]);
- ✓ aucune diminution statistiquement significative du taux de mortalité néonatale chez les nouveau-nés ayant pris le probiotique (8 % dans le groupe *B. breve* *BBG-001* versus 19 % dans le groupe placebo; RR = 0,93 [IC 95 % : 0,67 à 1,30]);
- ✓ aucun impact significatif de la prise de probiotiques sur le taux de septicémies (11 % dans le groupe *B. breve* *BBG-001* versus 12 % dans le groupe placebo; RR = 0,97 [IC 95 % : 0,73 à 1,29]).



Bien que cet ECR constitue une des études ayant été effectuées à ce jour sur ce sujet ayant la plus grande taille d'échantillon, les auteurs concluent qu'il ne semble pas y avoir de bénéfice à administrer une préparation de *B. breve* BBG-001 chez la population testée. Ils expliquent l'absence de bénéfice par la présence de contamination croisée avec le probiotique dans le groupe placebo, et ce, malgré un encadrement rigoureux et le maintien des procédures de contrôle des infections, par l'absence de méthodes standardisées pour l'alimentation entérale et par la collecte de données. Selon les auteurs, bien que les résultats de cet ECR soient négatifs, l'information recueillie demeure importante dans le contexte où cette intervention est recommandée en assumant que le type de probiotiques à administrer n'est pas important. Conséquemment, à la lumière des résultats obtenus, les auteurs ne supportent pas l'administration routinière de probiotiques aux nouveau-nés prématurés et questionnent la validité des méta-analyses combinant les résultats d'études utilisant différents types de probiotiques.

COMMENTAIRES

Dans son rapport publié en 2014, l'appréciation des données probantes a permis à l'UETMIS de conclure que l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN aux nouveau-nés prématurés pourrait constituer une pratique innovante et prometteuse pour cette clientèle spécifique, mais que plusieurs incertitudes persistent, notamment en ce qui a trait aux paramètres du régime thérapeutique [1]. Ce point de vue est notamment partagé par les auteurs de trois des quatre revues de synthèse répertoriées depuis la publication du rapport d'évaluation de l'UETMIS [4-6]. De plus, bien que les nouvelles données disponibles soient majoritairement en faveur de cette pratique pour réduire l'incidence de l'ECN, ces dernières ne permettent pas d'apporter un éclairage supplémentaire sur les paramètres optimaux à rencontrer pour introduire l'usage des probiotiques en pratique clinique (effets à long terme, sécurité et événements indésirables, coûts et autres impacts organisationnels associés à l'utilisation des probiotiques à l'unité néonatale). L'ensemble des incertitudes énumérées soulève également la question de légitimité d'agrèger les résultats de toutes ces études, un questionnement également soulevé par les auteurs d'un des nouveaux ECR répertoriés [8].

Depuis la publication du rapport de l'UETMIS, aucun nouvel organisme n'a émis de recommandation de pratique clinique spécifique à l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'ECN. Dans le même esprit, il doit être rappelé qu'aucun probiotique n'a été approuvé à ce jour par Santé Canada pour cette indication. Toutefois, il n'est pas rare d'observer l'usage d'interventions en néonatalogie n'ayant pas reçu une approbation officielle d'organismes réglementaires.

En somme, malgré l'apport des nouveaux résultats publiés à ce jour et qui ont été répertoriés dans le présent rapport de veille scientifique, des incertitudes persistent quant à la documentation d'éléments pertinents du régime thérapeutique afin d'évaluer la valeur ajoutée réelle de l'usage systématique des probiotiques en néonatalogie.

CONCLUSION

À la lumière des nouvelles données publiées, l'UETMIS maintient sa recommandation d'autoriser l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN à titre de pratique innovante à l'unité néonatale du CHU de Québec – Université Laval. L'UETMIS maintient également sa position selon laquelle cette introduction doit se faire de manière encadrée et documentée en respectant les paramètres d'implantation formulés dans son rapport de 2014.

RÉFÉRENCES

- [1] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (UETMIS-CHU de Québec). Évaluation des probiotiques administrés en prévention de l'entérococolite nécosante chez les nouveau-nés prématurés – Rapport d'évaluation préparé par Sylvain L'Espérance, Mélissa Blouin, Martin Coulombe et Marc Rhainds (UETMIS 01-14) Québec, 2014, XII- 108 p.
- [2] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ). L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier - Rapport d'évaluation. Rapport préparé par Martin Bussières, Brigitte Larocque, Martin Coulombe, et Marc Rhainds, (UETMIS 02-10) Québec, 2010, xiii-91 p.
- [3] AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evidence-based child health : a Cochrane review journal*. 2014; 9(3): 584-671.
- [4] Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li Y. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2014; 47(9): 804-10.
- [5] Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2015; 41(1): 89.
- [6] Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology*. 2015: 105-12.
- [7] Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Ozyazici E, Beken S, Zenciroglu A, et al. The propre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2015; 166(3): 545-51.e1.
- [8] Costeloe K, Hardy P, Juszcak E, Wilks M, Millar MR. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2015.

L'UETMIS du CHU de Québec – Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles au lien suivant :

http://www.chuq.qc.ca/fr/evaluation/uetmis/publications_uetmis/

Tableau 1. Comparaison des principaux résultats observés dans les nouvelles études de synthèse et ceux de l'UETMIS

Indicateurs	UETMIS (2014) [1]		Alfaleh <i>et al.</i> (2014) [3]		Yang <i>et al.</i> (2014) [4]		Aceti <i>et al.</i> (2015) [5]		Olsen <i>et al.</i> (2016) [6]*	
	N	RR [IC à 95 %]; valeur <i>p</i>	N	RR [IC à 95 %]; valeur <i>p</i>	N	RR [IC à 95 %]; valeur <i>p</i>	N	RR [IC à 95 %]; valeur <i>p</i>	N	RR [IC à 95 %]; valeur <i>p</i>
Incidence de l'ECN (Bell II-III)	15	0,55 [0,41 à 0,73]; <i>p</i> < 0,0001	20	0,43 [0,33 à 0,56]; <i>p</i> < 0,00001	17	0,34 [0,25 à 0,48]; <i>p</i> < 0,00001	26	0,47 [0,36 à 0,60]; <i>p</i> < 0,00001	12	0,55 [0,39 à 0,78]; <i>p</i> = 0,0006
Taux de mortalité néonatale toutes causes	13	0,77 [0,62 à 0,97]; <i>p</i> = 0,03	17	0,65 [0,52 à 0,81]; <i>p</i> = 0,00017	14	0,58 [0,46 à 0,75]; <i>p</i> < 0,0001	----	----	9	0,72 [0,61 à 0,85]; <i>p</i> < 0,0001
Taux de mortalité néonatale spécifique à l'ECN	8	0,63 [0,33 à 1,20]; <i>p</i> = 0,16	7	0,39 [0,18 à 0,82]; <i>p</i> = 0,013	----	----	----	----	----	----
Incidence des septicémies	15	0,92 [0,80 à 1,04]; <i>p</i> = 0,19	19	0,91 [0,80 à 1,03]; <i>p</i> = 0,12	17	0,94 [0,83 à 1,06]; <i>p</i> = 0,31	----	----	7	0,86 [0,74 à 1,00]; <i>p</i> = 0,05

*Méta-analyse d'études observationnelles

RR : risque relatif, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %, N : nombre d'études incluses dans l'analyse