

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

Rapport d'évaluation 01-14

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(UETMIS)

MARS 2014

**Évaluation des probiotiques administrés en prévention de
l'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés**

Rapport d'évaluation 01-14

préparé par

Sylvain L'Espérance, Ph.D.

Mélissa Blouin, Ph.D.

Martin Coulombe, M.Sc., MAP

D^r Marc Rhinds, M.D., M.Sc. FRCPC

UETMIS, CHU de Québec

MARS 2014

Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique

www.chuq.qc.ca/fr/evaluation

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec.

COORDINATION

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS
Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique (DEQPS)

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Madame Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation, DEQPS

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682
Courriel : francine.daudelin@chuq.qc.ca

Comment citer ce document :

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'entérocolite nécrosante 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.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte.

Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2014 UETMIS - CHU de Québec.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport d'évaluation en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL DU CHU DE QUÉBEC

- M^{me} Marie-Hélène Audet, infirmière clinicienne spécialisée en pédiatrie
- M^{me} Cynthia Beaudry, nutritionniste en néonatalogie
- Dr Marc Beltempo, *fellow* en néonatalogie
- Dr^e Sylvie Cayer, gastro-entérologue pédiatrique
- M^{me} Annie Pellerin, pharmacienne en néonatalogie
- Dr^e Geneviève Piuze, néonatalogiste
- Dr^e Roseline Thibeault, infectiologue pédiatrique

AUTRES COLLABORATEURS

- Dr Christoph Bühner, néonatalogiste en chef, Charité – Universitätsmedizin, Berlin (Allemagne)
- Dr Girish Deshpande, néonatalogiste, Nepean Hospital Sydney (Australie)
- M^{me} Sophie Gravel, infirmière-chef, unité de néonatalogie, CHU Ste-Justine
- M^{me} Josianne Malo, pharmacienne, unité de néonatalogie, CHU Ste-Justine

RÉVISION DU DOCUMENT

- Dr Marc Beltempo, *fellow* en néonatalogie

FINANCEMENT

Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.

AVANT-PROPOS

L'UETMIS du CHU de Québec a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

Conseil scientifique de l'UETMIS

D^{re} Régine Blackburn, directrice adjointe, Direction des services professionnels
M^{me} Katia Boivin, représentante du Conseil multidisciplinaire
M^{me} Rose-Anne Buteau, représentante de la Direction des soins infirmiers
M. Robert J. Côté, représentant du Comité des usagers
D^{re} Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé
M^{me} Martine Lachance, directrice, Direction clientèle - Médecine
M. Daniel La Roche, directeur, Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
D^{re} Isabelle Marc, représentante du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
M. Luc Ménard, représentant du Conseil des infirmières et des infirmiers
M^{me} Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M^{me} Karen Samson, représentante du Service-conseil de génie biomédical
M. Stéphane Tremblay, adjoint à la directrice, représentant de la Direction des services multidisciplinaires

Équipe de l'UETMIS

M^{me} Geneviève Asselin, agente de recherche
M^{me} Mélissa Blouin, agente de recherche
M. Martin Bussièrès, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, DEQPS
M^{me} Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation, DEQPS
M^{me} Brigitte Larocque, agente de recherche
M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche
D^r Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce document présente les informations répertoriées au 10 décembre 2013 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité du CHU de Québec, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, le CHU de Québec, les membres du groupe de travail de même que les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

Malgré les avancées importantes des dernières années en lien avec les soins apportés aux nouveau-nés prématurés, l'incidence de l'entérococolite nécrosante (ECN) ainsi que le taux de mortalité associée demeurent préoccupants. Pour le système de santé, les coûts associés à un diagnostic d'ECN sont élevés en raison de la nécessité d'une prise en charge intensive du nouveau-né prématuré. L'administration de probiotiques pourrait constituer une avenue intéressante à instaurer à l'unité néonatale afin diminuer le taux d'ECN. Un projet d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) a été entrepris afin de réviser les preuves relatives à l'efficacité et l'innocuité de l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN.

Dans l'ensemble, les données probantes démontrent que l'administration de probiotiques permet de diminuer le risque d'ECN et de mortalité toutes causes, mais n'a aucun effet sur l'incidence des septicémies et la mortalité spécifique à l'ECN. Les résultats d'une analyse complémentaire effectuée par l'UETMIS, limitée aux études pertinentes et de bonne qualité méthodologique, sont cohérents avec ceux déjà rapportés dans la littérature, mais l'ampleur de l'effet sur la réduction des cas d'ECN serait moindre. La présence d'hétérogénéité clinique, notamment au niveau des populations étudiées et des régimes thérapeutiques, limite la portée des conclusions. Bien que relativement rares, des cas de septicémies causées par l'administration d'un probiotique ont été rapportés chez des nouveau-nés prématurés rappelant ainsi le potentiel de transmission de microorganismes dans cette population vulnérable.

En appréciant l'ensemble des données probantes, l'UETMIS recommande au CHU de Québec que l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN soit introduite à l'unité néonatale, mais de façon encadrée et documentée notamment quant à son efficacité, son innocuité, sa sécurité et ses impacts organisationnels. Différents paramètres d'implantation et d'encadrement sont proposés par l'UETMIS à cet effet. Aussi, l'UETMIS recommande au CHU de Québec d'encourager la recherche et la publication d'études en néonatalogie concernant les mesures préventives de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	II
AVANT-PROPOS.....	III
SOMMAIRE	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	VII
RÉSUMÉ.....	VIII
1. INTRODUCTION	1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION	2
2.1. Question décisionnelle	2
2.2. Questions d'évaluation	2
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION	3
3.1. Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité	3
3.1.1. Recherche documentaire	3
3.1.2. Sélection des études	3
3.1.3. Évaluation de la qualité et extraction des données	3
3.2. Analyses complémentaires à la recherche documentaire	4
3.3. Contextualisation.....	4
3.4. Portrait des pratiques opérationnelles dans les établissements qui administrent des probiotiques en prévention de l'ECN	5
3.5. Révision	5
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES	6
4.1. L'ECN.....	6
4.2. Les probiotiques.....	8
4.3. L'ECN au CHU de Québec	9
5. RÉSULTATS	10
5.1. Efficacité des probiotiques en prévention l'ECN	10
5.1.1. Guide de pratique.....	10
5.1.2. Études de synthèse.....	11
5.1.3. Résumé de l'effet des probiotiques sur les indicateurs d'efficacité selon les méta-analyses retenues	13
5.1.4. Effets sur les indicateurs globaux d'efficacité.....	13
5.1.5. Appréciation des données probantes.....	14
5.2. Analyses statistiques complémentaires	15
5.2.1. Efficacité des probiotiques en prévention de l'ECN	19
5.2.2. Efficacité des probiotiques en prévention de la mortalité néonatale toutes causes	22
5.2.3. Efficacité des probiotiques en prévention de la mortalité néonatale spécifique à l'ECN	23
5.2.4. Efficacité des probiotiques en prévention des septicémies	24
5.2.5. Biais de publication	24
5.2.6. Comparaison des résultats obtenus avec ceux des méta-analyses retenues.....	25
5.2.7. Synthèse des données probantes portant sur l'efficacité des probiotiques en prévention de l'ECN.....	25
5.3. Innocuité des probiotiques en prévention de l'ECN	27

5.3.1. Données d'innocuité issues des ECR	27
5.3.2. Recherche documentaire complémentaire.....	27
5.3.2.1 Revue de synthèse	27
5.3.2.2 Études de cas	28
5.3.4. Synthèse des données probantes sur l'innocuité des probiotiques pour la prévention de l'ECN	29
5.4. Études pertinentes en cours ou non publiées	30
5.5. Portrait des pratiques opérationnelles d'établissements qui administrent des probiotiques en prévention de l'ECN	31
6. DISCUSSION.....	33
7. RECOMMANDATIONS	37
8. CONCLUSION	39
ANNEXES	40
ANNEXE 1 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE : LITTÉRATURE GRISE ET PROTOCOLES PUBLIÉS	40
ANNEXE 2 – STRATÉGIES D'INTERROGATION DES BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44
ANNEXE 3 – LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSION	46
ANNEXE 4 – CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES.....	48
ANNEXE 5 – RÉPARTITION DES ECR INCLUS DANS LES PUBLICATIONS RETENUES ET ISSUS DE LA MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES	54
ANNEXE 6 – CARACTÉRISTIQUES DES ECR INCLUS DANS LES PUBLICATIONS RETENUES ET ISSUS DE LA MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES	56
ANNEXE 7 – GRAPHIQUES EN ENTONNOIR ÉVALUANT LA PRÉSENCE D'UN BIAIS DE PUBLICATION.....	90
ANNEXE 8 – QUESTIONNAIRE UTILISÉ AFIN DE DOCUMENTER LES PRATIQUES OPÉRATIONNELLES EN LIEN AVEC L'ADMINISTRATION DE PROBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS AUPRÈS DES ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES SONDÉS	91
ANNEXE 9 – PORTRAIT DES PRATIQUES OPÉRATIONNELLES EN LIEN AVEC L'ADMINISTRATION DE PROBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS – RÉPONSES OBTENUES DES ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES SONDÉS.....	101
RÉFÉRENCES	103

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

<i>B.</i>	<i>Bifidobacterium</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
DR	différence de risque
ECN	entérocolite nécrosante
IC 95 %	intervalle de confiance à 95 %
<i>L.</i>	<i>Lactobacillus</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NR	information non rapportée
PCR	réaction de polymérisation en chaîne
RR	risque relatif
<i>spp.</i>	<i>sous-espèces (traduction de subspecies)</i>
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
UFC	unité formatrice de colonie

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

L'entérocolite nécrosante (ECN) est une complication gastro-intestinale majeure communément acquise chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids et qui peut conduire à la mort. Au CHU de Québec, environ 7 % des prématurés de moins de 1000 g à la naissance ou de moins de 29 semaines d'âge gestationnel développent cette maladie. L'étiologie de cette pathologie n'est pas encore bien définie et les interventions possibles sont limitées. Différentes mesures de prévention des infections telles que les mesures d'hygiène de base, la promotion de l'allaitement et la mise en œuvre d'un protocole d'alimentation progressive ont été mises en place sur les unités néonatales afin de diminuer l'ECN. L'ajout des probiotiques à l'alimentation du nouveau-né est également une mesure de prévention suggérée. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec avait déterminé, dans son rapport de 2010, que les données probantes disponibles ne supportaient pas l'introduction de cette mesure en néonatalogie. En raison de nouvelles données plus récentes sur le sujet, les cliniciens de l'unité néonatale ont demandé une mise à jour de cette recommandation.

QUESTION DÉCISIONNELLE

À la lumière des plus récentes données probantes, le CHU de Québec doit-il introduire l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ?

QUESTIONS CLINIQUES

1. Quelle est l'efficacité des probiotiques administrés en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ?
2. Quels sont les effets indésirables associés à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ?
3. Si les données probantes soutiennent l'administration de probiotiques pour cette indication, quels seraient les impacts budgétaires et organisationnels de ce changement de pratique pour le CHU de Québec ?

MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

Une recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données spécialisées *PubMed*, *Embase*, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) et la bibliothèque *Cochrane* ainsi qu'à travers la littérature grise. Les types de documents recherchés incluaient des rapports d'évaluation, des études de synthèse, des guides de pratique clinique, des essais cliniques randomisés (ECR) ou des rapports de cas portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'administration des probiotiques en prévention de l'ECN grave (stade Bell ≥ 2) chez les nouveau-nés prématurés. Les documents publiés en français ou en anglais entre le 15 juillet 2010 (date de la dernière recherche documentaire du rapport de l'UETMIS de 2010) et le 10 décembre 2013 ont été considérés. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références pertinentes. Deux évaluateurs ont effectué de façon indépendante la sélection, l'évaluation de l'éligibilité et de la qualité méthodologique des documents ainsi que l'extraction des données des études retenues. Un troisième évaluateur était impliqué dans la résolution des désaccords. Un groupe interdisciplinaire d'experts impliqués dans les soins aux nouveau-nés prématurés a été constitué et a participé au processus d'évaluation. Une enquête a été menée afin de décrire les pratiques opérationnelles en cours dans des établissements de santé où des probiotiques sont administrés en prévention de l'ECN. Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail interdisciplinaire ainsi que par le Conseil scientifique de l'UETMIS du CHU de Québec.

RESULTATS PORTANT SUR L'EFFICACITE

Suivant l'évaluation de la qualité méthodologique, trois revues de synthèse (totalisant 26 ECR) et un guide de pratique clinique ont été retenus et analysés. De plus, six nouveaux ECR ont été inclus suite une mise à jour de ces revues de synthèse. Une analyse complémentaire réalisée à partir des ECR pertinents et de meilleure qualité méthodologique (n=15)

a été menée par l'UETMIS. Les résultats de cette analyse ainsi qu'une comparaison des résultats obtenus avec ceux des revues de synthèse retenues sont présentés.

Effet de l'administration de probiotiques sur l'incidence de l'ECN

Une diminution significative de l'incidence de l'ECN suivant l'administration de probiotiques a été observée dans trois des 15 ECR inclus dans l'analyse complémentaire. Le taux d'incidence d'ECN variait entre 0 % et 8 % dans le groupe intervention puis entre 2 % et 16 % dans le groupe sans probiotiques. L'agrégation des résultats de l'ensemble des études montre que l'administration de probiotiques chez les prématurés (principalement de moins de 1500 g) serait associée à une réduction significative du risque de développer une ECN en comparaison avec ceux n'ayant pas reçu de probiotiques (RR = 0,55 [0,41 à 0,73]). En moyenne, on observe une diminution de 2 % de l'incidence d'ECN entre le groupe intervention et le groupe de comparaison. Une hétérogénéité clinique importante est présente entre les ECR notamment en ce qui concerne les paramètres du régime thérapeutique (souches de probiotiques, dose, durée du traitement, moment de l'introduction, etc.). Les résultats agrégés de la présente analyse sont comparables à ceux des autres études de synthèse incluses à l'exception que l'effet observé est de moindre ampleur. Les analyses de sensibilité suggèrent que d'autres facteurs de risque de l'ECN (lait maternel, accouchement par voies naturelles, prise anténatale de corticostéroïdes) pourraient possiblement exercer un effet protecteur.

Effet de l'administration de probiotiques sur le taux de mortalité toutes causes

Une diminution significative du taux de mortalité toutes causes suivant l'administration de probiotiques a été observée dans deux des 13 ECR inclus dans l'analyse complémentaire. Le taux de mortalité néonatale globale était en moyenne de 5,4 % (étendue de 0,9 % à 21,8 %) chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 7,3 % (étendue de 1,1 % à 24,1 %) chez les témoins. La mesure de l'effet global sur l'ensemble des résultats des études montre que l'administration de probiotiques chez les prématurés (principalement de moins de 1500 g) serait associée à une réduction significative du risque de mortalité toutes causes en comparaison avec ceux n'ayant pas reçu de probiotiques (RR = 0,77 [0,62 à 0,97]). En moyenne, on observe une diminution de 2 % du taux de mortalité toutes causes entre le groupe intervention et le groupe de comparaison. Les résultats agrégés de la présente analyse sont comparables à ceux des autres études de synthèse incluses à l'exception que l'effet observé est de moindre ampleur et à la limite de la significativité statistique.

Effet de l'administration de probiotiques sur le taux de mortalité spécifique à l'ECN

L'effet des probiotiques sur le taux de mortalité spécifique à l'ECN a été regardé dans huit ECR dont quatre qui n'ont recensé aucun cas de décès dans l'un ou l'autre des groupes. La prise de probiotiques dans ces études n'a pas été associée significativement à une diminution du taux de mortalité spécifique à l'ECN. L'agrégation des résultats de l'ensemble des études suggère également que l'administration de probiotiques chez les prématurés ne serait pas associée à une réduction significative du taux de mortalité spécifique à l'ECN (RR = 0,63 [0,33 à 1,20]). La rareté de l'évènement liée à un manque de puissance statistique des études pourrait être à l'origine de cette absence de relation.

Effet de l'administration de probiotiques sur l'incidence des septicémies

Une variation significative (augmentation ou diminution) de l'incidence des septicémies suivant l'administration de probiotiques a été observée dans deux des 15 ECR inclus dans l'analyse complémentaire. L'incidence moyenne de septicémies est de 15,7 % (étendue de 0 % à 56 %) chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 17,4 % (étendue de 4,1 % à 58,7 %) dans le groupe témoin. L'agrégation des résultats indique que l'administration de probiotiques chez les prématurés (principalement de moins de 1500 g) ne serait pas associée à une réduction significative du risque de septicémie (RR = 0,92 [0,80 à 1,04]). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les méta-analyses recensées.

RÉSULTATS PORTANT SUR L'INNOCUITÉ

Les données probantes issues des ECR suggèrent que l'administration par voie orale des probiotiques chez des nouveau-nés prématurés est généralement associée à peu d'évènements indésirables. Néanmoins, des cas de septicémies reliées à la prise de probiotiques (*L. rhamnosus GG*, *S. boulardii*) ont été rapportés chez des enfants de moins d'un an (n=7) incluant quatre prématurés. Pour tous ces cas, une méthode de confirmation a été utilisée pour établir le lien entre le microorganisme retrouvé dans le sang et le probiotique. Même si les analyses de cas n'ont pas permis de

déterminer la voie d'entrée de ces microorganismes chez les prématurés, la gravité de l'incident soulève des questions quant à la sécurité de l'administration des probiotiques lorsqu'ils sont utilisés auprès d'une clientèle vulnérable.

GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE

Un seul guide de pratique clinique de bonne qualité méthodologique a été répertorié depuis la publication du rapport de 2010 de l'UETMIS. Il s'agit de celui de l'*American Society for Parenteral & Enteral Nutrition* (ASPEN) qui avait pour objectif principal d'établir des recommandations quant aux pratiques nutritionnelles à observer chez les nouveau-nés à risque élevé ou ayant développé une ECN. Selon les auteurs, les données probantes sont insuffisantes pour recommander l'usage de probiotiques chez les nouveau-nés à risque de développer l'ECN et des études supplémentaires sont requises afin de définir les paramètres optimaux du régime thérapeutique.

PORTRAIT DES PRATIQUES OPÉRATIONNELLES D'ÉTABLISSEMENTS QUI ADMINISTRENT DES PROBIOTIQUES EN PRÉVENTION DE L'ECN

Les pratiques opérationnelles en matière d'administration de probiotiques aux nouveau-nés prématurés ont été documentées. Trois des cinq établissements de santé sondés ont accepté d'y participer dont le seul centre hospitalier canadien à avoir introduit cette pratique ainsi que deux autres situés en Allemagne et en Australie. La population ciblée varie d'un établissement à l'autre mais correspond généralement aux nouveau-nés prématurés dont l'âge gestationnel varie entre 31 et 33 semaines ou dont le poids à la naissance est de moins de 1500 g. Le type de probiotiques administré varie également d'un établissement à l'autre. Dans tous les centres, les probiotiques sont préparés au chevet de l'enfant et administrés par gavage. Un seul des établissements sondés requiert le consentement des parents avant l'administration de probiotiques aux nouveau-nés.

DISCUSSION

Le présent rapport visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés. De l'analyse des données probantes publiées, de l'analyse statistique complémentaire effectuée par l'UETMIS, de l'enquête auprès des établissements universitaires de santé ainsi que des discussions avec le groupe de travail interdisciplinaire, se dégagent les constats suivants :

Une pratique qui semble efficace en prévention de l'ECN :

- L'administration de probiotiques aux nouveau-nés prématurés en prévention de l'ECN constitue une pratique innovante et prometteuse mais qui contient plusieurs incertitudes, notamment en ce qui a trait aux paramètres du régime thérapeutique à respecter (type de probiotiques, dose, mode d'administration, moment d'initiation, durée du traitement). De plus, l'effet observé avec les probiotiques sur l'incidence d'ECN pourrait en partie être modulé par d'autres facteurs tels que la consommation de lait maternel, le mode d'accouchement par voie vaginale et la prise anténatale de corticostéroïdes. Généralement, ces cofacteurs ne sont pas contrôlés adéquatement dans les études primaires.

Une pratique qui n'est pas sans risque pour la santé :

- Bien que la fréquence rapportée d'événements en lien avec l'administration de probiotiques soit faible, des cas de septicémies causées par des microorganismes retrouvés dans les probiotiques ont été documentés chez des nouveau-nés prématurés. Bien que le nombre puisse sembler négligeable, il importe de souligner que ces événements indésirables sont généralement peu déclarés aux autorités et encore moins publiés dans la littérature scientifique. À ce phénomène s'ajoutent la capacité des laboratoires de microbiologie des centres hospitaliers à détecter les différentes souches de probiotiques de même que le risque de contamination croisée qui pourrait exister sur une unité de soins.

Des incertitudes persistent :

- Cette pratique constitue l'une des pratiques les mieux documentées dans le domaine de la néonatalogie. Malgré cela, de l'incertitude persiste quant aux éléments nécessaires permettant d'évaluer la valeur ajoutée de cette intervention notamment en ce qui concerne les effets à long terme, les événements indésirables, les coûts et les autres impacts organisationnels associés à son implantation. De plus, aucun produit contenant des probiotiques n'a reçu à ce jour l'aval de Santé Canada pour la prévention de l'ECN. Ces incertitudes s'ajoutent à celles issues

de la littérature scientifique, notamment en ce qui a trait à la population à privilégier, aux paramètres du régime thérapeutique à respecter et aux pratiques opérationnelles à employer afin que cette pratique soit efficace et sécuritaire.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant les éléments suivants :

- Le CHU de Québec a pour mission de répondre aux besoins en santé de la personne, d'une manière individualisée et attentive, dans toutes les étapes de sa vie et de questionner constamment les pratiques professionnelles quant à leur pertinence, leurs objectifs et leurs résultats.
- Chez les nouveau-nés prématurés, l'ECN constitue une complication rare mais potentiellement mortelle.
- Il existe peu d'interventions efficaces en néonatalogie permettant de réduire significativement l'incidence de l'ECN.
- L'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés semble efficace.
- L'analyse des données probantes pertinentes au sujet et dont la qualité méthodologique est satisfaisante soutient les bénéfices observés en lien avec cette pratique dans les revues systématiques récentes.
- Les paramètres optimaux du régime thérapeutique associé à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ne sont pas définis (caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement).
- L'administration de probiotiques n'est pas une pratique sans risque pour la santé des nouveau-nés prématurés en ce qui a trait au risque de septicémies.
- Les mesures opérationnelles à mettre en place afin d'en faire une pratique sécuritaire sont peu définies.
- La prévention de l'ECN repose sur un ensemble de mesures comme la promotion de l'allaitement, l'élaboration et la mise en œuvre d'un protocole d'alimentation progressive, l'administration anténatale d'une médication et l'implantation d'un plan d'intervention spécifique à la prévention et au contrôle des infections.

Il est recommandé au CHU de Québec que l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN soit introduite à l'unité néonatale mais de façon encadrée et documentée notamment quant à son efficacité, son innocuité, sa sécurité et ses impacts organisationnels.

L'UETMIS recommande également que les paramètres d'implantation suivants soient respectés :

- L'administration d'un probiotique doit être concomitante à l'utilisation des autres mesures liées à la prévention de l'ECN (p. ex. : promotion de l'allaitement maternel, alimentation progressive, médication anténatale, prévention et contrôle des infections).
- Le probiotique
 - doit être administré à des nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance
 - doit être homologué par Santé Canada pour une utilisation en pédiatrie
 - doit être disponible en tout temps (sept jours par semaine, 24 heures par jour).
 - ne doit pas être reconstitué au chevet de l'enfant mais dans un endroit sécuritaire et adjacent à l'unité néonatale par du personnel qualifié (p. ex. : un laboratoire de lait).
- Les paramètres du régime thérapeutique doivent être décrits et circonscrits dans un protocole (probiotique choisi et ses caractéristiques, dose, moment de l'introduction, durée du traitement, voie d'administration).
- Le médecin traitant doit être le seul responsable d'inscrire le probiotique au plan de traitement du nouveau-né.
- Les informations ajoutées au dossier médical doivent être consignées sur un formulaire d'administration des médicaments (FADM).

- La gestion du probiotique doit être réalisée par le Département de pharmacie (commande, maintien de l'inventaire). Le probiotique pourra être conservé à l'unité néonatale selon les besoins et avec l'approbation du responsable d'unité.
- Les mesures de prévention des infections doivent être révisées et adaptées à la présence de probiotiques sur l'unité néonatale. Le cas échéant, tous changements dans ces mesures doivent être documentés.
- La création d'un comité de planification, d'implantation et de surveillance de l'introduction des probiotiques à l'unité néonatale composé de pharmaciens, d'infirmières, de néonatalogistes, de nutritionnistes et d'un membre du comité de préventions des infections
- Les laboratoires de microbiologie doivent être aptes à détecter chacun des probiotiques qui pourraient être administrés aux nouveau-nés prématurés, et ce, en prévention d'éventuelles septicémies ou autres événements indésirables.
- Le consentement éclairé des parents doit être obtenu avant d'administrer tout probiotique au nouveau-né et consigné dans le dossier médical de l'enfant.

Recommandation 2

Considérant les éléments suivants :

- Le CHU de Québec a pour mission d'explorer de nouvelles hypothèses dans la lutte aux maladies et aux souffrances humaines, et ce, dans une démarche hautement scientifique et intègre.
- Les paramètres optimaux du régime thérapeutique associé à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ne sont pas définis (caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement).

Il est recommandé au CHU de Québec d'encourager la recherche et la publication d'études en néonatalogie concernant les mesures préventives de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés.

Concernant l'administration des probiotiques en prévention de l'ECN, l'UETMIS suggère que des études soit réalisées afin de définir les paramètres optimaux de ce régime thérapeutique (p. ex. : caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, viabilité des probiotiques, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement et concomitance avec d'autres modes d'interventions en prévention de l'ECN).

1. INTRODUCTION

Les probiotiques sont des microorganismes non pathogènes reconnus pour exercer une influence bénéfique sur la santé intestinale de l'hôte, et ce, lorsque la quantité ingérée est adéquate. Administrés en prophylaxie chez les nouveau-nés prématurés, les probiotiques permettraient de réduire l'incidence de l'entéocolite nécrosante (ECN) et des complications qui y sont associées [1]. L'ECN, une nécrose inflammatoire aigüe des voies digestives, est une complication gastro-intestinale majeure survenant plus fréquemment chez les bébés nés prématurément [2]. Elle se caractérise par l'apparition de lésions à la muqueuse intestinale qui sont susceptibles d'évoluer vers une perforation, voire même une péritonite. Une septicémie surviendrait dans 33 % des cas et le décès dans 20 % à 30 % des cas [3].

En octobre 2010, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) publiait un rapport d'évaluation concernant l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier. Cinq indications avaient été évaluées, dont la prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés. Considérant les données disponibles sur ce sujet, une recommandation négative avait été formulée pour cette indication. À cette époque, les données ne permettaient pas de statuer sur l'efficacité des différentes souches de probiotiques, le régime thérapeutique à privilégier ainsi que sur le ratio risques/bénéfices en fonction du risque de septicémie. Une veille scientifique a été effectuée entre 2010 et 2012 et a mené à la publication d'un rapport de veille en 2012 dans lequel, suivant l'analyse des nouvelles études publiées, l'UETMIS maintenait sa recommandation initiale.

Depuis, des cliniciens du service de néonatalogie du CHU de Québec ont rapporté leurs préoccupations à l'effet que des données probantes semblaient pointer vers des recommandations plus positives. Ils ont demandé à l'UETMIS de faire une mise à jour de l'évaluation de l'utilisation des probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1. Question décisionnelle

À la lumière des plus récentes données probantes, le CHU de Québec doit-il introduire l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés?

2.2. Questions d'évaluation

- Quelle est l'efficacité des probiotiques administrés en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés?
- Quels sont les effets indésirables associés à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés?
- Si les données probantes soutiennent l'administration de probiotiques pour cette indication, quels seraient les impacts budgétaires et organisationnels de ce changement de pratique pour le CHU de Québec?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1. Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1. Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères d'inclusion et d'exclusion, les limites ainsi que les indicateurs retenus pour effectuer la recherche documentaire permettant de répondre aux questions d'évaluation. Une recension des publications scientifiques a été effectuée dans les bases de données *PubMed*, *Embase* ainsi que celles du *Center for Reviews and Dissemination* et de la bibliothèque *Cochrane*. En ce qui a trait à la littérature grise, d'autres moteurs de recherche, des sites internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents. La recherche de protocoles publiés a été effectuée en consultant les registres spécialisés. Les bibliographies des études retenues ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. La liste des organismes, des associations professionnelles et des bases de données considérées est présentée l'Annexe 1. Les stratégies de recherche documentaire utilisées dans *PubMed* et *Embase* pour l'évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité sont présentées à l'Annexe 2.

La recherche documentaire s'est limitée aux rapports d'ETMIS, aux revues systématiques (avec ou sans méta-analyse), aux guides de pratique fondés sur des données probantes et aux essais cliniques randomisés (ECR). Les études observationnelles ainsi que les séries de cas ont également été considérées pour l'évaluation de l'innocuité. Seuls les études de synthèse publiées après la date de la dernière recherche documentaire effectuée dans le cadre du rapport initial de l'UETMIS portant sur l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier (15 juillet 2010) ont été considérées. Une recherche complémentaire a été effectuée pour identifier les ECR publiés à la suite de la revue systématique la plus récente. Les auteurs des études originales ont été contactés au besoin.

3.1.2. Sélection des études

Suivant l'application de la stratégie de recherche, la sélection des documents a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (S.L. et M.B.) à partir du titre, du résumé et, au besoin, du texte original de l'article. La conformité des documents avec les critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 1) a par la suite été évaluée indépendamment par ces deux mêmes évaluateurs à partir du texte original. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité en cas de désaccord afin de parvenir à un consensus.

3.1.3. Évaluation de la qualité et extraction des données

La qualité des études a d'abord été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (S.L. et M.B.). L'évaluation des revues systématiques et des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles AMSTAR [6] et AGREE II [7], respectivement. La qualité des autres types de publications a été évaluée avec les grilles d'analyse adaptées du « Guide méthodologique de recherche et analyse documentaire de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUQ ». L'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) a été sollicité lors d'un désaccord afin de parvenir à un consensus. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs indépendants (S.L. et M.B.) à l'aide d'une grille standardisée.

Tableau 1 : Critères d'éligibilité, limites et indicateurs retenus

Critères d'inclusion	
Participants	Nouveau-nés prématurés (âge gestationnel \leq 37 semaines ou poids à la naissance \leq 2500 g)
Intervention	Administration de probiotiques en prophylaxie (indépendamment du régime thérapeutique)
Comparateurs	Absence de traitement avec un probiotique Placebo
Résultats (outcomes)	Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> Indicateur primaire : incidence de l'ECN modérée à grave (stade Bell \geq 2) Indicateurs secondaires : taux de mortalité néonatale globale ou causée par l'ECN Innocuité : <ul style="list-style-type: none"> Indicateurs primaires : incidence globale des septicémies (confirmées par culture bactérienne) ou causées par l'utilisation d'un probiotique Indicateurs secondaires : autres effets indésirables documentés
Types de documents	i. Rapports d'ETMIS, revues systématiques avec ou sans méta-analyse ii. Guides de pratique fondés sur des données probantes iii. ECR iv. Études observationnelles (au besoin)
Limites	
Langue : français et anglais Période : du 15 juillet 2010 au 10 décembre 2013	Critère d'exclusion Administration de prébiotiques Résumé de congrès

3.2. Analyses complémentaires à la recherche documentaire

La pertinence et la qualité méthodologique des ECR inclus dans les revues systématiques retenues de même que ceux identifiés lors de la mise à jour des revues systématiques ont été vérifiées par deux évaluateurs indépendants (S.L. et M.B.). La qualité a été évaluée à l'aide de critères prédéterminés : la méthode de randomisation, l'insu, la similarité des groupes expérimentaux, l'identification des objectifs et des indicateurs d'efficacité ainsi que les méthodes employées pour mesurer les indicateurs.

Les analyses statistiques complémentaires ont été réalisées à partir des données issues des ECR dont la qualité méthodologique a été jugée satisfaisante. De plus, l'objectif primaire ou secondaire des ECR devait porter sur l'impact des probiotiques au regard de l'un des indicateurs suivants : incidence de l'ECN, taux de mortalité néonatale, incidence des septicémies (indicateurs définis *a priori*). Aussi, la méthode utilisée pour évaluer l'indicateur devait être spécifiée (p. ex. : échelle de Bell pour l'ECN et culture bactérienne pour les septicémies). En somme, les données disponibles ont été agrégées afin d'évaluer l'impact des probiotiques sur les paramètres d'efficacité et d'innocuité présentés au Tableau 1.

L'agrégation des données a été réalisée en utilisant un modèle à effet aléatoire (méthode statistique Mantel-Haenszel). Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel RevMan 5.2 (version 5.2.4; Copenhague: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2012). Une mesure de risque relatif a été calculée pour chaque indicateur. Une différence de risque a aussi été calculée afin d'évaluer l'ampleur de l'effet des probiotiques. La présence de biais de publication a été évaluée visuellement à l'aide d'un graphique en entonnoir pour les études concernant l'incidence de l'ECN, le taux de mortalité néonatale globale et l'incidence des septicémies. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées afin de déterminer l'impact du genre bactérien, du type d'alimentation, du type d'accouchement et de la prise anténatale de corticostéroïdes sur le risque de développer une ECN.

3.3. Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire du CHU de Québec. Sa composition est présentée à la page iii. Les membres du groupe de travail ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations, à l'identification de répondants potentiels pour l'enquête sur les pratiques opérationnelles ainsi qu'à la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation. Ces échanges ont également contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer et à l'élaboration des recommandations.

3.4. Portrait des pratiques opérationnelles dans les établissements qui administrent des probiotiques en prévention de l'ECN

Afin de documenter les pratiques opérationnelles en lien avec l'administration de probiotiques en prophylaxie de l'ECN au Québec, au Canada et ailleurs dans le monde, une enquête a été menée auprès de cinq centres hospitaliers (CHU Ste-Justine (Canada), Hôpital Charité – *Universitätsmedizin* (Allemagne), *Nepean Hospital Sydney* (Australie), *King Edward Memorial Hospital for Women* (Australie), Centre hospitalier universitaire vaudois (Suisse)). Ces centres hospitaliers ont été proposés par des membres du groupe de travail interdisciplinaire. Les données ont été obtenues par une entrevue téléphonique ou par l'envoi par courriel d'un questionnaire. Un évaluateur a compilé et résumé les résultats obtenus (S.L.). Une version anglaise du questionnaire était disponible pour les répondants anglophones.

3.5. Révision

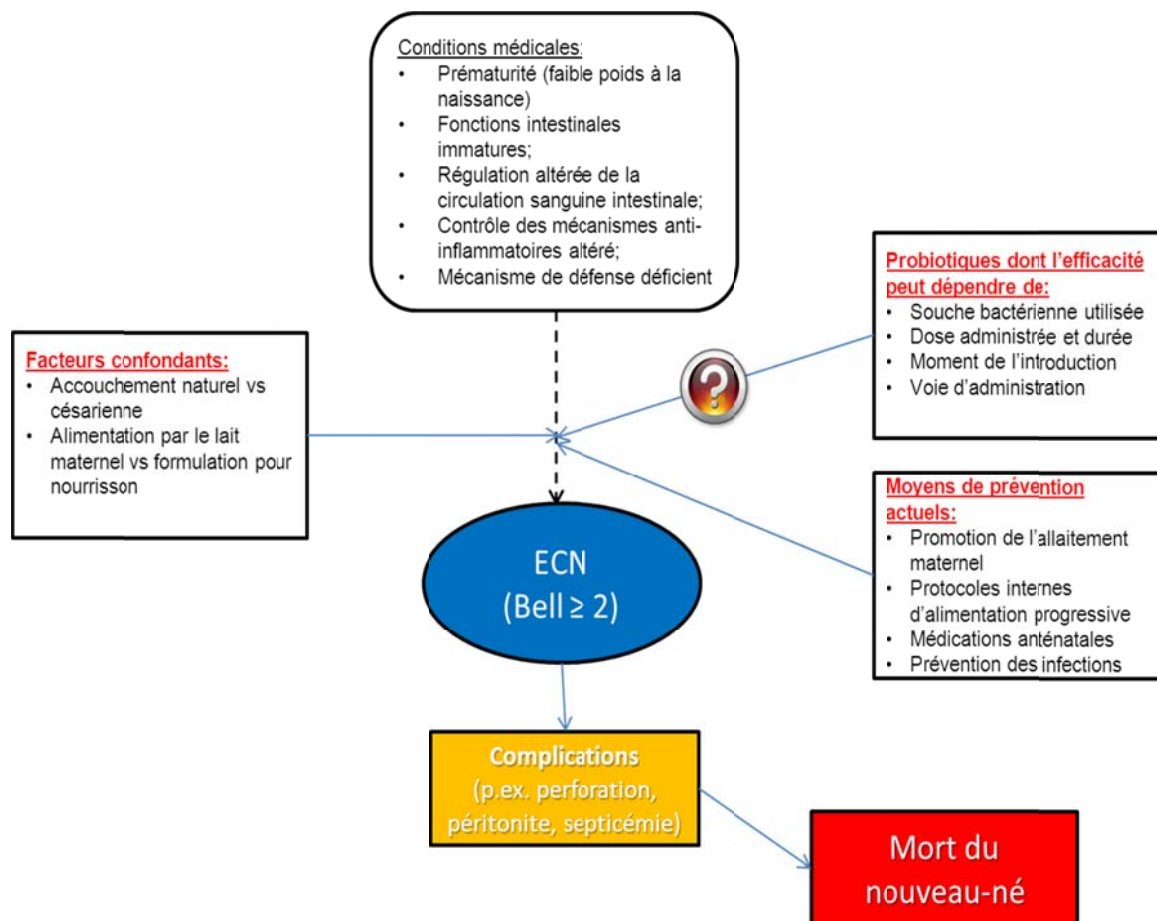
Le rapport d'évaluation a été révisé par des membres du groupe de travail. Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 11 mars 2014.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

4.1. L'ECN

L'ECN est un processus pathologique d'ulcération et de nécrose de l'iléon et du côlon qui survient chez les enfants en bas âge [3]. Elle se caractérise par l'apparition de lésions à la muqueuse intestinale qui sont susceptibles d'évoluer vers une perforation voire même une péritonite. Les connaissances relatives à la prévention et au traitement de l'ECN sont modestes [1]. La Figure 1 présente une vue d'ensemble de cette problématique.

Figure 1. Vue d'ensemble de la problématique de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés



Malgré les avancées importantes des dernières années en lien avec les soins apportés aux nouveau-nés prématurés, l'incidence de l'ECN ainsi que le taux de mortalité associé demeurent préoccupants. Pour le système de santé, les coûts associés à un diagnostic d'ECN sont élevés en raison de la nécessité d'une prise en charge intensive du nouveau-né prématuré pouvant inclure un support respiratoire ou circulatoire, une intervention chirurgicale et la prolongation de la durée de l'hospitalisation. À cet effet, une étude économique américaine réalisée en 2012 a porté sur 2560 nouveau-nés prématurés de très faible poids (< 1250 g). Ses résultats suggèrent que la prise en charge médicale et chirurgicale d'un nouveau-né prématuré atteint d'ECN est associée à une augmentation respective de l'ordre de 74 004 \$ et de 198 040 \$ des coûts de soins de santé comparativement à un même nouveau-né prématuré sans diagnostic d'ECN [9].

Parmi les nouveau-nés admis dans une unité de soins intensifs en néonatalogie, la prévalence de l'ECN varie entre 1 % et 8 % [3]. Toutefois, c'est dans cette population que la majorité des cas d'ECN (85 %) surviennent. Une septicémie surviendrait dans 33 % des cas d'ECN et le décès, dans 20 % à 30 % [3]. Le taux de mortalité peut grimper entre 30 % et 50 % lorsqu'une perforation intestinale survient [10]. Chez les nouveau-nés prématurés de faible poids, l'incidence de l'ECN et le risque de mortalité associé sont inversement proportionnels au poids du nouveau-né à la naissance (Tableau 2) [11, 12].

Tableau 2 : Incidence de l'ECN et risque de mortalité associé selon le poids à la naissance du nouveau-né prématuré

Poids à la naissance	Incidence de l'ECN	Risque de mortalité causée par l'ECN
401 à 750 g	11,5 % à 12 %	42 %
751 à 1000 g	9 %	29 %
1001 à 1250 g	6 %	21 %
1251 à 1500 g	3 à 4 %	16 %

L'étiologie précise de l'ECN n'est pas connue bien qu'une cause infectieuse soit présumée. Il a été suggéré que certains déterminants tels que l'immaturation des fonctions intestinales ou une altération des mécanismes anti-inflammatoires et immunologiques pourraient contribuer à la pathogénicité de l'ECN [1]. Les éléments suivants seraient également à l'origine de cette maladie : 1) une lésion ischémique à l'intestin, 2) une colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes et 3) un excès de protéines dans la lumière intestinale. Les principaux facteurs de risque associés à l'ECN sont la prématurité et le faible poids à la naissance, l'asphyxie néonatale, les malformations cardiaques congénitales, la rupture prolongée des membranes et l'accouchement par césarienne. Les sources de colonisation du tractus digestif des nouveau-nés sont importantes à prendre en considération puisqu'elles modulent le développement des ECN. Ces sources sont en premier lieu la flore vaginale maternelle, le type d'alimentation de même que l'environnement néonatal. Par exemple, la colonisation de l'intestin par les bifidobactéries se produirait plus rapidement chez les nouveau-nés nourris au lait maternel comparativement à ceux nourris avec des préparations commerciales pour nourrissons [13].

Chez les nouveau-nés prématurés, l'ECN est suspectée en présence d'une distension abdominale, d'air dans la veine cave portale, d'une pneumatose, de vomissements ou de saignements rectaux confirmés radiologiquement [1, 13]. L'augmentation du volume résiduel gastrique constituerait également un signe clinique, potentiellement le plus précoce. Cependant, il ne doit pas être confondu avec d'autres conditions médicales telles qu'une septicémie, une entérite virale ou une intolérance aux protéines bovines [1]. Une fois l'ECN suspectée, des mesures de soutien doivent être amorcées le plus rapidement possible afin de limiter la progression de la maladie. Ces dernières peuvent inclure un arrêt de l'alimentation par la voie entérale, une décompression gastrointestinale par suctions nasogastriques intermittentes ou une antibiothérapie [1]. La prise en charge de l'ECN chez le nouveau-né prématuré est modulée en fonction de la gravité de la pathologie. Une classification des ECN basée sur les signes cliniques et radiologiques a été proposée par Bell *et al.* (1978) et est présentée au Tableau 3.

Tableau 3 : Classification des ECN selon les critères de Bell

Stade	Signes cliniques	Signes digestifs	Signes radiologiques
I : ECN suspectée	Température instable, apnée, bradycardie, léthargie	Faible alimentation, résidus gastriques, sang dans les selles	Aucun
IIA : ECN légère	Idem à I	Idem à I + sensibilité à la palpation possible	Dilatation intestinale et pneumatose
IIB : ECN modérée	Idem à I + acidose modérée et thrombocytopénie	IIA + sensibilité à la palpation	Pneumatose importante et ascites possibles
IIIA : ECN grave	IIB + hypotension, neutropénie et acidose respiratoire	IIB + péritonite et distension abdominale marquée	Idem à IIB + ascites définies
IIIB : ECN grave	Idem à IIIA	Idem à IIIA	Idem à IIIA + signes de perforation

Adapté de Firman *et al.*, 2009. [14].

Une intervention chirurgicale peut être requise si une perforation intestinale est constatée. Lorsque l'ECN n'est pas adéquatement prise en charge, celle-ci peut mener à des complications potentiellement mortelles telles qu'une septicémie, une méningite, une péritonite, la formation d'abcès ou l'insuffisance rénale ou respiratoire [1]. Plusieurs approches préventives de l'ECN ont été développées. Cependant, seul l'allaitement maternel semble faire consensus au sein de la communauté médicale [15].

4.2. Les probiotiques

Le tractus gastro-intestinal chez l'humain est peuplé d'une multitude de microorganismes de 300 à 500 espèces différentes [16]. Chez le nouveau-né, la colonisation du tractus débute dès sa naissance et elle se poursuit pendant les premiers jours de vie [16]. La flore intestinale de l'enfant deviendra similaire à celle de l'adulte vers l'âge de deux ans et elle demeurera relativement stable pour le restant de sa vie [17]. Chez un adulte en santé, la flore intestinale est composée d'environ 10^{14} bactéries [18]. En général, un équilibre se produit dans le tractus gastro-intestinal entre les microorganismes bénéfiques pour la santé et ceux qui sont pathogènes. Toutefois, lorsque cet équilibre est perturbé par des facteurs environnementaux ou physiologiques, la susceptibilité aux infections et aux maladies inflammatoires est accrue. Des études suggèrent que l'usage des probiotiques permettrait d'optimiser la flore intestinale, de prévenir et de traiter certaines maladies en rétablissant cet équilibre [16, 17].

Santé Canada définit les probiotiques comme « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » [19, 20]. Pour qu'un microorganisme soit considéré comme un probiotique, il doit respecter un certain nombre de critères. Premièrement, la souche doit être identifiée par des méthodes phénotypiques et génotypiques [21]. De plus, le microorganisme doit demeurer vivant à la suite de son passage dans le tractus gastro-intestinal. Enfin, des études contrôlées réalisées chez l'humain doivent démontrer son efficacité et son innocuité [22].

Les mécanismes d'action des probiotiques ne sont pas connus avec certitude. Toutefois, ces bactéries pourraient avoir des effets bénéfiques sur la maturation des fonctions de la barrière intestinale [23] ainsi que sur la régulation des mécanismes d'apoptose [24]. De plus, elles contribueraient à une diminution de l'adhésion et de la prolifération de microorganismes pathogènes [25], favoriseraient la production de facteurs pro-inflammatoires [26, 27], atténueraient la production d'oxyde nitrique [28] et amélioreraient l'activité anti-oxydante [29].

Selon la littérature, l'ECN pourrait être associée à la colonisation du tractus digestif par des microorganismes pathogènes. Dans ce contexte, il a été suggéré que l'utilisation de substances permettant d'optimiser la flore bactérienne constituerait une approche préventive efficace [13]. Ainsi, étant donné les caractéristiques des probiotiques, l'administration de ces derniers chez les nouveau-nés prématurés pourrait contribuer au renforcement de la flore bactérienne, leur procurant ainsi une défense inflammatoire [30]. Parmi l'ensemble des probiotiques existants, deux genres semblent être préconisés pour la clientèle pédiatrique, soit *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Leurs principaux avantages et caractéristiques sont présentés au Tableau 4.

Depuis l'entrée en vigueur en 2004 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, les probiotiques doivent obligatoirement être homologués par Santé Canada. Ce règlement vise à régir la vente, la fabrication, la distribution et l'entreposage des produits de santé naturels. Pour obtenir une licence de mise en marché, la compagnie doit présenter des preuves attestant de l'efficacité et de l'innocuité du probiotique. Les données doivent démontrer l'efficacité d'au moins une des souches de probiotiques présentes dans le produit. La voie d'administration et la posologie recommandées doivent correspondre à celles des études fournies. Pour un produit composé de plus d'une souche, le demandeur doit expliquer les raisons pour lesquelles la combinaison des ingrédients médicinaux, dans leurs quantités respectives, est présumée sécuritaire et efficace dans les conditions d'utilisation recommandées. Les titulaires d'une homologation sont tenus de garder un registre qui contient la liste de tous les ingrédients contenus dans chaque lot du produit. Les renseignements consignés doivent être suffisants pour permettre le retrait du marché du produit qui a été mis en vente. Ils sont également tenus de déclarer les effets indésirables. Par ailleurs, notons qu'à ce jour, aucun probiotique n'a reçu d'indication de la part de Santé Canada pour une utilisation en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés.

Tableau 4 : Caractéristiques des probiotiques les plus utilisés chez les nouveau-nés prématurés

Principales espèces	Caractéristiques	Avantages suspectés
<i>Lactobacillus spp. [32]</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>L. case</i> • <i>L. acidophilus</i> • <i>L. rhamnosus GG</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bâtonnet GRAM + • Croissance en anaérobiose facultative • Métabolisme fermentaire (production d'acide lactique) • Fait partie de la flore intestinale normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidification du tractus digestif • Contrôle des microorganismes pathogènes
<i>Bifidobacterium spp. [33]</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>B. infantis</i> • <i>B. longum</i> • <i>B. bifidum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bâtonnet en branche, GRAM + • Croissance en anaérobiose exclusive • Un des premiers genres bactériens à coloniser le tractus digestif du nouveau-né 	<ul style="list-style-type: none"> • Préservation de l'homéostasie microbienne intestinale • Inhibition des pathogènes • Modulation de la réponse immunitaire • Répression de l'activité procarcinogène de la flore microbienne • Production de vitamines • Métabolisme de divers composés alimentaires

4.3. L'ECN au CHU de Québec

Au CHU de Québec, entre les années 2010 et juin 2013, 19 cas d'ECN grave (stade Bell ≥ 2) ont été diagnostiqués chez les nouveau-nés prématurés âgés de moins de 29 semaines d'âge gestationnel ou dont le poids à la naissance est inférieur à 1000 g. Ce nombre de cas se traduit par une incidence moyenne d'environ 7 % (6 sur 72 en 2010, 4 sur 72 en 2011, 3 sur 89 en 2012 et 6 sur 42 pour les six premiers mois de 2013). Un taux de mortalité de 16 % a été recensé dans cette population pour la même période.

Des mesures préventives de l'ECN sont en place au CHU de Québec. Premièrement, le taux d'allaitement global est de plus 80 %. Par ailleurs, environ 60 % des femmes admises à l'unité néonatale choisissent l'allaitement exclusif comme mode d'alimentation de leur nouveau-né¹. Outre la promotion de l'allaitement, d'autres mesures alternatives à la prévention de l'ECN ont été implantées. Ces mesures incluent l'élaboration et la mise en œuvre d'un protocole d'alimentation progressive, l'administration de médicaments anténatales et l'implantation d'un plan d'intervention spécifique à la prévention et au contrôle des infections à l'unité de néonatalogie qui comprend la promotion de l'hygiène des mains, la désinfection du matériel réutilisable et la révision de la durée de l'antibiothérapie [30].

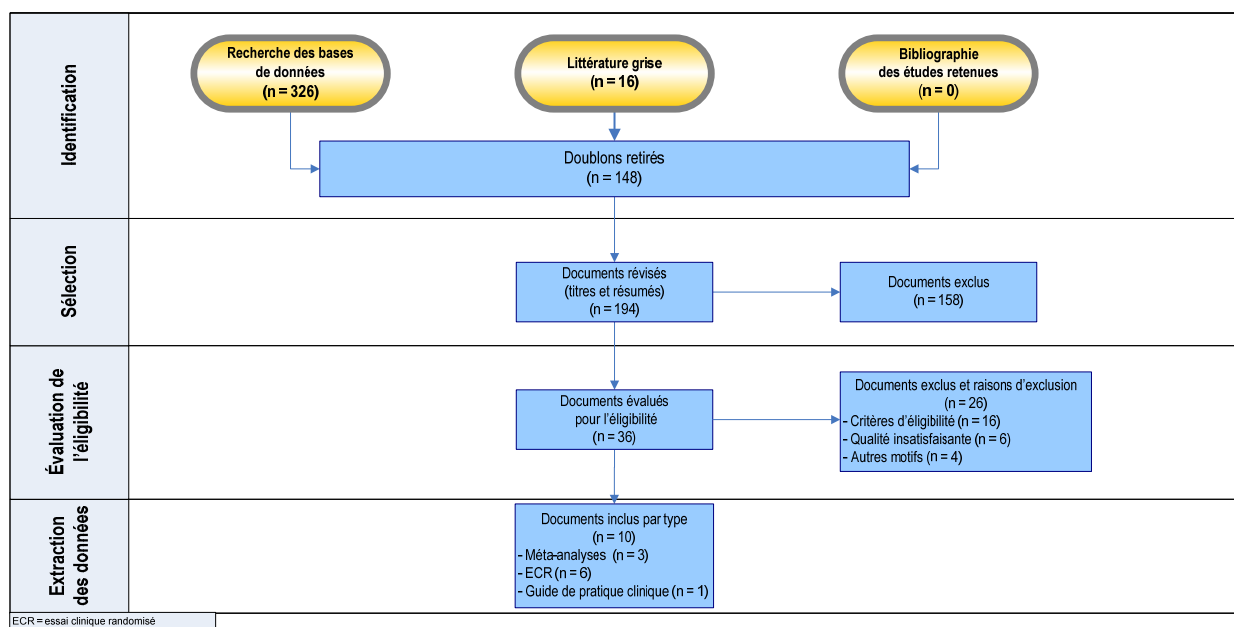
¹ Données compilées concernant l'allaitement exclusif à l'unité néonatale du CHU de Québec.

5. RÉSULTATS

5.1. Efficacité des probiotiques en prévention l'ECN

La recherche documentaire a permis d'identifier 180 documents. Au total, 27 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. De ce nombre, trois revues systématiques avec méta-analyse [34-36] ainsi qu'un guide de pratique clinique [37] ont été retenus. De plus, la mise à jour des revues systématiques a permis d'inclure six ECR supplémentaires sur un total de 12 documents recensés [38-43]. Le diagramme de processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'efficacité des probiotiques administrés en prévention de l'ECN est présenté à la Figure 2. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 3.

Figure 2 – Diagramme de processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'efficacité



5.1.1. Guide de pratique

American Society for Parenteral & Enteral Nutrition (ASPEN), 2012

L'ASPEN a publié en 2012 un guide de pratique fondé sur des données probantes dont l'objectif principal était de développer des recommandations relatives aux pratiques nutritionnelles à observer chez les nouveau-nés à risque élevé ou ayant développé une ECN [37]. Certains aspects ont été abordés dont l'introduction de l'alimentation par voie entérale, le type de lait à privilégier, l'administration de probiotiques et la supplémentation en nutriments. Une méthodologie de recherche rigoureuse a été employée et la méthode GRADE a été utilisée pour l'évaluation du niveau de preuve et la gradation des recommandations.

Selon l'ASPEN, les données probantes sont insuffisantes pour recommander l'usage de probiotiques chez les nouveau-nés à risque de développer l'ECN. Cet organisme mentionne également que des études supplémentaires sont nécessaires. Cette recommandation est basée sur l'analyse des résultats issus de sept ECR ayant évalué l'efficacité des probiotiques administrés en prophylaxie chez des nouveau-nés prématurés [44-50]. Globalement, les résultats de ces ECR suggèrent que l'incidence de l'ECN est plus faible chez les nouveau-nés prématurés ayant reçu un probiotique que chez les témoins. De plus, le niveau de preuve est jugé élevé selon l'outil GRADE. Toutefois, parmi ces études, le type de probiotiques, la dose administrée, la fréquence d'administration et la durée du traitement varient. Par ailleurs, l'ASPEN rappelle que ces produits n'ont pas reçu l'aval de la *Food and Drug Administration* (FDA) pour cette indication et que plusieurs recherches sont requises afin de définir des paramètres optimaux du régime thérapeutique.

Ce guide de pratique clinique a été jugé de bonne qualité méthodologique. Dans l'ensemble, celui-ci a employé une méthode de recherche documentaire systématique, des critères d'inclusion explicites ainsi qu'une gradation des niveaux de preuve et des recommandations claires et bien définies. Cependant, des lacunes ont été observées dont le fait que la population visée par ces recommandations est peu décrite de même que les effets indésirables et les risques en terme de santé qui n'ont pas été pris en considération dans la formulation des recommandations.

5.1.2. Études de synthèse

Trois revues systématiques avec méta-analyse ont été retenues pour ce projet d'évaluation [34-36]. Une description de leurs principales caractéristiques est présentée à l'Annexe 4. La répartition des études primaires incluses dans ces méta-analyses est présentée à l'Annexe 5 et une description de ces dernières est présentée à l'Annexe 6.

Alfaleh *et al.*, 2011

Cette méta-analyse visait principalement à comparer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques en prévention de l'ECN grave ou des septicémies chez les nouveau-nés prématurés (âge gestationnel de moins de 37 semaines ou poids à la naissance inférieur à 2500 g) [34]. Seuls les ECR ou les essais quasi-randomisés comparant l'effet de l'administration entérale de probiotiques pendant plus de sept jours à celui d'un placebo ou à l'absence de traitement chez les nouveau-nés prématurés ont été inclus dans l'analyse finale. Les indicateurs primaires d'efficacité recherchés étaient l'incidence de l'ECN grave (stade Bell ≥ 2) et des septicémies nosocomiales. Des sous-analyses chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance (< 1500 g) ont été planifiées. Des analyses de sensibilité ont aussi été effectuées afin de déterminer l'impact de la qualité méthodologique des ECR sur la mesure globale de l'effet. L'hétérogénéité des données incluses ainsi que le risque de biais de publication ont aussi été explorés.

Seize ECR, pour un total de 2747 participants, ont été inclus dans cette méta-analyse (Annexe 5). La taille des échantillons varie de 20 à 585 sujets. Bien que les critères d'éligibilité diffèrent en partie d'une étude à l'autre, tous les ECR ont été réalisés chez des nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel ou dont le poids à la naissance était inférieur à 2000 g. Les probiotiques administrés (souches et genres) ainsi que les paramètres du régime thérapeutique (p. ex. : initiation du traitement, dose, voie d'administration, durée du traitement) n'étaient pas uniformes entre les études. Seulement quatre ECR ont été considérés par les auteurs étant de bonne qualité méthodologique [47, 48, 51, 52]. Les principaux résultats de cette méta-analyse en lien avec l'incidence de l'ECN, le taux de mortalité et l'incidence des septicémies sont présentés au Tableau 5. Une diminution significative de l'incidence de l'ECN a été observée dans cinq études [45, 47, 48, 50, 52]. Aussi, un impact significatif sur la réduction du taux de mortalité néonatale globale [48, 50] ou du risque de septicémie [50, 52] a été rapporté. Alfaleh *et al.* suggèrent également que le taux de mortalité causée par l'ECN serait moins élevé lorsque des probiotiques sont administrés aux nouveau-nés prématurés (RR = 0,31 [0,10–0,94]) (Annexe 5). Par ailleurs, l'impact des cofacteurs liés au développement de l'ECN n'a pas été considéré par les auteurs de la méta-analyse. En effet, aucune sous-analyse considérant, par exemple, le type d'alimentation du nouveau-né (allaitement exclusif, préparation commerciale pour nourrisson exclusive ou alimentation mixte), le délai avant l'atteinte d'une alimentation entérale complète, la prise anténatale de corticostéroïdes ou le type d'accouchement n'a été réalisée. Cette méta-analyse rapporte également un effet protecteur des probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance (RR = 0,34 [0,23 à 0,50]).

En fonction des données probantes disponibles, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que l'administration entérale de probiotiques aux nouveau-nés prématurés prévient l'ECN grave et la mortalité. Selon ces derniers, les données actuelles sont suffisantes pour justifier un changement de pratique. Cependant, d'autres études sont requises afin d'évaluer l'efficacité des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids, de déterminer le type de probiotiques le plus approprié pour cette indication ainsi que les paramètres du régime thérapeutique à respecter.

Wang *et al.*, 2012

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques d'une supplémentation alimentaire en probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids (âge gestationnel de moins de 34 semaines ou poids à la naissance plus petit que 1500 g) [35]. Les ECR retenus devaient rapporter l'incidence de l'ECN grave (stade Bell ≥ 2) dans la population ciblée. L'administration de probiotiques par voie entérale, débutée dans les 10 premiers jours de vie du nouveau-né prématuré et poursuivie pendant au moins sept jours, constituait un autre critère d'inclusion. L'indicateur primaire d'efficacité recherché était l'incidence de l'ECN alors que le taux de mortalité et l'incidence des septicémies

confirmées par culture bactérienne étaient les indicateurs secondaires. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées selon le type de probiotiques administrés, et ce, pour chacun des indicateurs. De plus, l'hétérogénéité des données incluses ainsi que le risque de biais de publication ont été explorés. Finalement, un pointage de Jadad a été établi pour chaque ECR inclus afin d'en évaluer la qualité.

Sur les 150 études retracées, 20 ont été incluses, dont quatre publiées exclusivement en langue chinoise (Annexe 5). Tous les ECR inclus ont obtenus un pointage de Jadad supérieur ou égal à trois. La taille des échantillons des études primaires varie entre 38 et 585 sujets, pour une population totale de 3816 nouveau-nés prématurés. Bien que les populations à l'étude présentaient des caractéristiques similaires au regard du poids (< 1500 g à la naissance) et du type de probiotiques administrés, généralement des lactobacilles ou des bifidobactéries, peu d'informations supplémentaires sur les études primaires sont fournies par les auteurs. Les principaux résultats de cette méta-analyse en lien avec les indicateurs primaires et secondaires d'efficacité sont présentés au Tableau 5. Les ECR où un résultat statistiquement significatif a été rapporté étaient les mêmes que ceux de la méta-analyse précédente à l'exception de la diminution de l'incidence de l'ECN où s'ajoutent trois nouvelles études primaires [53-55]. L'impact des cofacteurs liés au développement de l'ECN n'a pas été considéré par les auteurs de la méta-analyse. On note que les auteurs ont effectué des sous-analyses en fonction du type de probiotiques administrés. Par ailleurs, à l'instar d'Alfaleh *et al.*, les auteurs n'ont pas investigué l'impact des autres paramètres du régime thérapeutique associé à l'administration de probiotiques, pas plus que l'influence des facteurs confondants liés au développement de l'ECN.

En fonction des données probantes disponibles, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu qu'une supplémentation alimentaire en probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids peut réduire le risque d'ECN. Cependant, l'optimisation du type de probiotiques à utiliser et les effets à long terme de cette utilisation demandent des études plus approfondies.

Mihatsh *et al.*, 2012

Cette étude visait à analyser systématiquement le niveau de preuve des ECR publiés concernant l'utilisation des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés, et ce, dans le but d'évaluer si les appuis scientifiques sont suffisamment robustes pour justifier leur administration systématique pour les indications suivantes : prévention de l'ECN, de la mortalité et des septicémies, amélioration de la tolérance à l'alimentation par la voie entérale [36]. Les indicateurs primaires et secondaires ne sont pas identifiés explicitement dans cette méta-analyse. Des sous-analyses ont été réalisées selon le type de probiotiques administrés, et ce, pour chacun des indicateurs. L'hétérogénéité des données incluses ainsi que le risque de biais de publication ont aussi été explorés.

Parmi les 1900 études retracées, 15 ont été incluses dans l'analyse finale pour un total de 2589 sujets (Annexe 5). Les tailles des échantillons varient entre 20 et 585 nouveau-nés prématurés. Peu d'informations sur les populations des études primaires sont présentées dans cette méta-analyse. Cependant il est observé que 10 des ECR sélectionnés incluaient des nouveau-nés dont le poids à la naissance était inférieur à 1500 g et chez qui les probiotiques administrés étaient généralement des *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* à des doses variant de 2×10^7 UFC à 6×10^9 UFC à l'exception de deux études [44, 56]. La majorité des ECR inclus (13 sur 15) ont été jugés de faible qualité méthodologique par les auteurs de cette revue. De plus, l'analyse des données a révélé un degré élevé d'hétérogénéité statistique entre les études incluses. En conséquence, les auteurs n'ont pas agrégé les données permettant d'évaluer la mesure de l'effet global des probiotiques sur l'incidence de l'ECN, le taux de mortalité et l'incidence des septicémies. Tel que présenté au Tableau 5, seules les données des sous-analyses réalisées en fonction du type de probiotiques administrés ont été agrégées. À l'instar des méta-analyses précédentes, les auteurs n'ont pas investigué l'impact des autres paramètres du régime thérapeutique associés à l'administration de probiotiques, pas plus que l'influence des facteurs confondants liés au développement de l'ECN.

Les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que la quantité et la qualité des données probantes disponibles étaient insuffisantes pour recommander l'usage systématique des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés. Cependant, ils mentionnent que les données en lien avec cette pratique sont prometteuses. De plus, ils encouragent la conduite d'études supplémentaires qui permettront de mieux caractériser l'efficacité et l'innocuité de chacun des probiotiques, et ce, dans des circonstances où l'incidence de l'ECN est très élevée.

Tableau 5. Principaux résultats des méta-analyses

Indicateurs	n	Alfaleh <i>et al.</i> , 2011 [34]		n	Wang <i>et al.</i> , 2012 [35]		n	Mihatsh <i>et al.</i> , 2012 [36]	
	études	RR [IC à 95 %]	I ²	études	RR [IC à 95 %]	I ²	études	RR [IC à 95 %]	I ²
Incidence de l'ECN grave (stade Bell ≥ 2)									
Globale	13	0,35 [0,24 à 0,52]	1 %	20	0,33 [0,24 à 0,46]	0 %	----	----	----
Bifidobactéries seules	----	----	----	8	0,30 [0,16 à 0,58]	0 %	3 ^a	0,37 [0,11 à 1,28]	0 %
Lactobacilles seuls	----	----	----	4	0,37 [0,19 à 0,73]	0 %	2 ^b	0,46 [0,16 à 1,30]	0 %
Bifidobactéries + Lactobacilles	----	----	----	6	0,33 [0,19 à 0,58]	0 %	----	----	----
Taux de mortalité néonatale									
Global	10	0,40 [0,27 à 0,60]	0 %	13	0,56 [0,43 à 0,73]	0 %	----	----	----
Bifidobactéries seules	----	----	----	3	0,74 [0,18 à 2,97]	0 %	3 ^a	2,17 [0,32 à 14,56]	0 %
Lactobacilles seuls	----	----	----	4	0,61 [0,38 à 0,97]	0 %	2 ^b	0,88 [0,29 à 2,64]	NA
Bifidobactéries + Lactobacilles	----	----	----	5	0,47 [0,26 à 0,87]	49 %	----	----	----
Incidence des septicémies prouvées par une culture bactérienne									
Globale	13	0,90 [0,76 à 1,07]	63 %	14	0,90 [0,71 à 1,15]	56 %	----	----	----
Bifidobactéries seules	----	----	----	3	0,84 [0,29 à 2,41]	0,2 %	2 ^a	0,58 [0,10 à 3,26]	46 %
Lactobacilles seuls	----	----	----	4	0,79 [0,46 à 1,36]	71 %	3 ^b	0,96 [0,66 à 1,40]	0 %
Bifidobactéries + Lactobacilles	----	----	----	5	0,90 [0,60 à 1,36]	71 %	----	----	----

RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance, I² : hétérogénéité statistique^a *B. lactis* seulement^b *L. rhamnosus GG* seulement

5.1.3. Résumé de l'effet des probiotiques sur les indicateurs d'efficacité selon les méta-analyses retenues

D'un point de vue méthodologique, ces méta-analyses ont utilisé des méthodes de recherche exhaustives assorties de critères de sélection bien définis. La qualité des données probantes issues des études primaires a été évaluée et ce paramètre est pris en considération dans les conclusions émises par les auteurs. Toutefois, les résultats de ces méta-analyses méritent d'être interprétés à la lumière des limites observées dans les études primaires qui les composent. À cet effet, la répartition des ECR inclus dans chaque méta-analyse est disponible à l'Annexe 5. De plus, une description détaillée de leurs caractéristiques est présentée à l'Annexe 6. Au total, 26 ECR ont été recensés dont 21 publiés en anglais [44-52, 55, 57-67], quatre publiés en chinois [53, 54, 68, 69] et un en allemand [56].

5.1.4. Effets sur les indicateurs globaux d'efficacité

Incidence globale de l'ECN

Entre 122 et 169 cas d'ECN ont été observés parmi les études primaires incluses dans les méta-analyses (n = 24) suggérant un taux global de 4,3 % à 4,4 % [44-46, 48-51, 53-58, 60-62, 64-70]. Neuf études ont montré une diminution significative de l'incidence de l'ECN suivant l'administration de probiotiques [44, 45, 47, 48, 50, 52-55]. Bien que les auteurs de la méta-analyse de Mihatsch *et al.* n'ont pas agrégé les données permettant d'évaluer la mesure de l'effet global des probiotiques en prévention de l'ECN, celles d'Alfaleh *et al.* et de Wang *et al.* ont montré que l'administration de probiotiques serait associée à une réduction significative du risque de développer une ECN de l'ordre de 75 % à 77 %, soit une différence de risque en absolu variant de -4,2 % à -4,5 % en comparaison avec les nouveau-nés prématurés non supplémentés (Tableau 5) [34, 35]. De plus, dans les études jugées de meilleure qualité méthodologique par Alfaleh *et al.* (n=4), l'ampleur de l'effet semble encore plus grand (RR = 0,25 [0,13 à 0,49]) [34].

Taux globaux de mortalité néonatale toutes causes

Entre 110 et 204 évènements de mortalité ont été observés parmi les études incluses dans les méta-analyses d'Alfaleh *et al.* et de Wang *et al.* Ces résultats suggèrent des taux globaux de mortalité toutes causes oscillant entre 4,8 % et 6,8%. Deux études ont montré une diminution significative du taux de mortalité néonatale globale suivant l'administration de probiotiques [48, 50]. Les données probantes issues des deux premières méta-analyses suggèrent que l'administration de probiotiques réduirait le taux de mortalité néonatale globale dans une proportion variant entre 44 % et 60 % pour une différence de risque en valeur absolue variant de -3,7 % à -4,8 % [34, 35].

Taux globaux de mortalité néonatale spécifique à l'ECN

Treize évènements de mortalité néonatale spécifique à l'ECN ont été observés parmi les études incluses dans la méta-analyse d'Alfaleh *et al.* suggérant un taux de mortalité spécifique à l'ECN de 0,27 % chez les nouveau-nés prématurés ayant reçu des probiotiques et de 1,5 % chez les enfants n'en ayant pas reçu. Aucune des études ayant recensé des cas de mortalité causée par l'ECN n'a montré un impact significatif de l'administration de probiotiques sur cet indicateur. Les données probantes issues des études agrégées dans cette méta-analyse pour cet indicateur suggèrent que l'administration de probiotiques réduirait de façon non significative le taux de mortalité néonatale spécifique à l'ECN dans une proportion de 69 % [34].

Incidence globale des septicémies

L'incidence globale de septicémies confirmées par culture bactérienne qui a été observée parmi les différentes études incluses dans les méta-analyses d'Alfaleh *et al.* et de Wang *et al.* était, respectivement de 15,2 % et 17,8 %. Une diminution significative de l'incidence des septicémies suivant l'administration de probiotiques a été observée dans deux études [50, 52]. Les données probantes issues de ces méta-analyses suggèrent que l'administration de probiotiques n'aurait aucun impact significatif sur l'incidence des septicémies prouvées par une culture bactérienne (Tableau 5).

Effet sur les indicateurs d'efficacité selon le genre bactérien

Deux méta-analyses ont évalué l'effet des probiotiques sur les indicateurs d'efficacité selon le genre bactérien : bifidobactéries seules, lactobacilles seuls, mixture de bifidobactéries et de lactobacilles [35, 36]. Les résultats de la méta-analyse de Mihatsch *et al.* n'ont démontré aucun effet préventif du *B. lactis* ou du *L. rhamnosus GG* sur l'incidence de l'ECN grave, sur le taux de mortalité néonatale global ou sur l'incidence globale des septicémies. À l'opposé, les données de Wang *et al.* suggèrent que l'incidence de l'ECN serait moins élevée chez les nouveau-nés prématurés, et ce, indépendamment du type de probiotiques administré.

5.1.5. Appréciation des données probantes

Qualité des études primaires

Sur le nombre d'ECR inclus dans la méta-analyse d'Alfaleh *et al.*, seulement quatre ont été jugés de bonne qualité méthodologique par les auteurs [47, 48, 51, 52]. Bien que Wang *et al.* rapportent que les ECR inclus soient de bonne qualité méthodologique (pointage de Jadad ≥ 3) [35], notre appréciation de la qualité méthodologique des études primaires retenues dans ces trois méta-analyses est différente. En effet, sur la base des critères d'évaluation de la qualité énumérés à la section 3.2, la qualité méthodologique de neuf des 21 études primaires incluses dans les méta-analyses a été jugée faible ou insatisfaisante (voir les tableaux de l'Annexe 6) [44, 45, 50, 57-60, 62, 63]. La plupart de ces études présentaient des limitations méthodologiques au regard de la méthode de randomisation, de l'insu, de la définition des indicateurs et des méthodes statistiques.

Devis et puissance statistique

Dix des 21 ECR retenus dans les méta-analyses avaient inclus moins de 100 sujets [55, 57-64, 67]. Ceci laisse supposer que ces études n'avaient peut-être pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN grave. À ce propos, il est à noter que sept des 21 ECR inclus dans ces méta-analyses n'avaient ni comme objectif principal ni comme objectif secondaire d'évaluer l'impact des probiotiques en prévention de l'ECN [57, 58, 60-63, 67]. On peut donc présumer que le devis de ces études n'était pas adéquat pour évaluer ce paramètre. Dans ces dernières, des données relatives à l'incidence de l'ECN ont été rapportées mais celles-ci sont souvent issues d'observations non planifiées et ne sont que des données descriptives. De plus, pour une des études primaires incluses, aucune donnée relative à l'incidence de l'ECN n'est rapportée [58]. Le choix des auteurs d'avoir inclus

ces données dans les analyses globales est questionnable puisqu'il pourrait biaiser l'interprétation des résultats quant à l'efficacité des probiotiques pour la prévention de l'ECN.

Biais de publication, hétérogénéité statistique et clinique

Pour l'ensemble des trois méta-analyses retenues dans le cadre de ce projet d'évaluation, aucun biais de publication n'a été noté par les auteurs. Aussi, une hétérogénéité statistique de modérée à élevée a été constatée pour les analyses portant sur l'incidence globale des septicémies (I^2 : 56 %), ce qui n'est pas le cas pour les autres indicateurs globaux d'efficacité. D'autre part, bien que les auteurs de ces méta-analyses n'aient rapporté que peu d'hétérogénéité statistique au regard de l'incidence de l'ECN et du taux de mortalité néonatale, une certaine hétérogénéité clinique est observable entre les études primaires. Premièrement, des différences dans les critères d'éligibilité (poids à la naissance et âge gestationnel) sont constatées, ce qui laisse présumer que les populations étudiées sont différentes. Sachant que la possibilité de développer une ECN et d'en mourir varie en fonction du poids du nouveau-né, ce risque au départ semble différent d'une étude à l'autre. Aussi, il a été observé que les facteurs potentiellement confondants liés au développement de l'ECN n'ont pas tous été contrôlés dans les études primaires. Par exemple, l'alimentation exclusive avec du lait maternel a pu être observée dans certaines études alors que, pour d'autres, seule une préparation commerciale pour nourrissons était utilisée. Il est reconnu que le lait maternel constitue un facteur de protection de l'ECN [71]. Ainsi, une plus grande homogénéité clinique quant au type d'alimentation du nouveau-né prématuré aurait permis de mieux contrôler l'effet de ce facteur confondant. Finalement, il est observé que les paramètres d'administration des probiotiques varient considérablement d'une étude à l'autre. En effet, le type de probiotiques, la dose administrée, le moment et le mode d'administration ainsi que la durée du traitement ne sont pas uniformes. Il en résulte que les résultats observés peuvent difficilement, dans ce contexte, être généralisés à l'ensemble des probiotiques disponibles sur le marché en raison de la diversité des régimes thérapeutiques dans les ECR.

5.2. Analyses statistiques complémentaires

Considérant que les méta-analyses évaluées ont agrégé des études de faible qualité méthodologique ou qui ne portaient pas spécifiquement sur l'évaluation de l'ECN, des analyses complémentaires ont été réalisées par l'UETMIS afin de réévaluer l'impact lié à l'administration de probiotiques sur les principaux indicateurs d'effets. Neuf ECR sur les 21 recensés à partir des revues de synthèse ont été jugés de bonne qualité méthodologique et avaient pour objectif planifié d'évaluer l'efficacité des probiotiques sur l'incidence de l'ECN, le taux de mortalité néonatale ou l'incidence des septicémies, et ce, en tant qu'indicateur primaire ou secondaire [46-49, 51, 55, 64-66]. Les données de l'ensemble de ces ECR ont été agrégées afin de déterminer l'efficacité des probiotiques sur les paramètres identifiés. La Figure 3 résume l'information concernant l'évaluation de la qualité de ces neuf ECR ainsi que celle des six études primaires identifiées pendant la mise à jour des revues systématiques [38-43].

Figure 3 : Qualité méthodologique des ECR inclus dans la méta-analyse

	MÉTHODE DE RANDOMISATION ADÉQUATE	INSU (RANDOMISATION)	INSU (DESIGN DE L'ÉTUDE)	HOMOGENÉITÉ CLINIQUE DES GROUPES	MESURE FIABLE ET STANDARDISÉE DES INDICATEURS	TRAITEMENT SIMILAIRE DES GROUPES	INDICATEURS BIEN DÉFINIS	ANALYSES EN « INTENTION DE TRAITER »
Braga <i>et al.</i> (2011), [46]	+	+	+	+	+	+	+	-
Dani <i>et al.</i> (2002), [51]	+	+	NR	+	+	+	+	NR
Demirel <i>et al.</i> (2013), [40]	+	+	+	+	+	+	+	-
Fernandez-Carrocerá <i>et al.</i> (2013), [42]	+	+	+	+	+	-	+	+
Jacobs <i>et al.</i> (2013), [39]	+	+	+	+	+	+	+	+
Lin <i>et al.</i> (2005), [48]	+	+	+	+	+	+	+	+
Lin <i>et al.</i> (2008), [47]	+	+	+	+	+	+	+	-
Manzoni <i>et al.</i> (2006), [55]	+	+	+	+	+	+	-	+
Mihatsch <i>et al.</i> (2010), [49]	+	+	+	+	+	+	-	+
Oncel <i>et al.</i> (2013), [38]	+	+	+	+	+	+	+	-
Rojas <i>et al.</i> (2012), [43]	+	+	NR	+	+	+	+	+
Rougé <i>et al.</i> (2009), [64]	+	+	+	+	NR	+	-	+
Sari <i>et al.</i> (2011), [65]	+	+	+	+	+	+	+	-
Serce <i>et al.</i> (2013), [41]	+	+	-	+	+	+	+	-
Stratiki <i>et al.</i> (2007), [66]	+	+	+	+	+	+	+	-

+ : critère présent, - : critère absent, NR : information non rapportée

Les principales caractéristiques des études sélectionnées sont présentées au Tableau 6 et une description détaillée de l'ensemble des ECR est disponible à l'Annexe 6. La taille d'échantillon des ECR inclus dans cette analyse varie entre 75 et 1099 sujets. Le poids moyen ou médian des nouveau-nés prématurés varie entre 856 et 1530 g à la naissance et l'âge gestationnel se situe entre 26 et 32 semaines. Quatre-vingt pourcent (80 %) des études incluses se sont attardées exclusivement aux nouveau-nés prématurés pesant moins de 1500 g à la naissance [38-42, 46-49, 64, 65]. Les bébés supplémentés en probiotiques ont reçu l'un des lactobacilles seuls, des bifidobactéries seules, un mélange de lactobacilles et de bifidobactéries ou des saccharomyces, et ce, à des doses totales quotidiennes variant de 2×10^7 à $1,2 \times 10^{10}$ UFC. Une certaine hétérogénéité persiste entre les études quant au type de probiotiques administré, au type d'alimentation, au moment de l'initiation et à la durée de l'intervention.

Tableau 6. Principales caractéristiques des études sélectionnées pour les analyses complémentaires à la recherche documentaire

	Nombre de sujets randomisés (n)		Âge gestationnel moyen (semaines)*		Poids à la naissance moyen (g)* [Bébés < 1500 g (%)]		Type d'alimentation A : allaitement (%) F : formulation (%) M : mixte (%)		Paramètres de l'intervention				Témoin
	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	PROBIOTIQUE (GENRE ET ESPÈCE)	DOSE TOTALE (UFC/JOUR)	DÉBUT DE L'INTERVENTION	DURÉE DE L'INTERVENTION	
Braga <i>et al.</i> (2011), [46]	119	112	29,5±2,5	29,2±2,6	1195±206 [100%]	1151±225 [100 %]	NR	NR	<i>L. casei</i> <i>B. breve</i>	3,5x10 ⁷	Au 2 ^e jour de vie	28 jours	Alimentation seule
Dani <i>et al.</i> (2002), [51]	295	290	30,8±2,5	30,7±2,3	1325±361 [NR]	1345±384 [NR]	A : 63 % F : 36 % M : 1 %	A : 64 % F : 34 % M : 2 %	<i>L. rhamnosus GG</i>	6,0x10 ⁹	À la discrétion du MD	Durée de l'hospitalisation	Alimentation + maltodextrine
Demirel <i>et al.</i> (2013), [40]	138	140	29,4±2,3	29,2±2,5	1164±261 [100 %]	1131±284 [100 %]	A : 70 % F : NR M : NR	A : 64 % F : NR M : NR	<i>S. boulardii</i>	5x10 ⁹	Début de l'alimentation entérale	NR	Alimentation seule
Fernandez-Carrocera <i>et al.</i> (2013), [42]	75	75	31 (26-35)	31 (27-36)	1090 (580-1495) [100%]	1170 (540-1492) [100%]	A : 21 % F : 21 % M : 58 %	A : 15 % F : 16 % M : 69 %	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i> <i>B. infantis</i> <i>S. thermophilus</i>	2,64x10 ⁹	NR	NR	Alimentation seule
Jacobs <i>et al.</i> (2013), [39]	548	551	27,9±2,0	27,8±2,0	1063±259 [100 %]	1048±260 [100 %]	A : 96 % F : NR M : NR	A : 97 % F : NR M : NR	<i>B. infantis</i> <i>S. thermophilus</i> <i>B. lactis</i>	1x10 ⁹	Lorsque 1 ml de lait au 4h peut être administré	NR	Alimentation seule + maltodextrine
Lin <i>et al.</i> (2005), [48]	180	187	28,5±2,5	28,5±2,5	1104±242 [100%]	1071±243 [100%]	A : 100 %	A : 100 %	<i>L. acidophilus</i> <i>B. infantis</i>	2,0x10 ⁹	État du nourrisson jugé stable	NR	Alimentation seule
Lin <i>et al.</i> (2008), [47]	217	217	NR	NR	1029±246 [100%]	1077±214 [100%]	A : 70 % M : 30 %	A : 62 % M : 38 %	<i>L. acidophilus</i> <i>B. infantis</i>	2,0x10 ⁹	État du nourrisson jugé stable	NR	Alimentation seule
Manzoni <i>et al.</i> (2006), [55]	39	41	29,6±5,0	29,3±4,0	1212±290 [100%]	1174±340 [100%]	A : 100 %	A : 100 %	<i>L. rhamnosus GG</i>	6,0x10 ⁹	Au 3 ^e jour de vie	42 jours (maximum)	Alimentation seule
Mihatsch <i>et al.</i> (2010), [49]	91	89	26,6±1,8	26,7±1,7	856±251 [100%]	871±287 [100%]	A : 18 % F : 61 % M : 21 %	A : 17 % F : 73 % M : 10 %	<i>B. lactis</i>	1,2x10 ¹⁰	NR	42 jours	Alimentation + placebo
Oncel <i>et al.</i> (2013), [38]	213	211	28,2±2,4	27,9±2,5	1071±274 [100%]	1048±298 [100%]	A : 17 % F : 16 % M : 67 %	A : 13 % F : 11 % M : 76 %	<i>L. reuteri</i>	1x10 ⁸	Début de l'alimentation	Durée de l'hospitalisation ou décès	Alimentation + placebo

	Nombre de sujets randomisés (n)		Âge gestationnel moyen (semaines)*		Poids à la naissance moyen (g)* [Bébés < 1500 g (%)]		Type d'alimentation A : allaitement (%) F : formulation (%) M : mixte (%)		Paramètres de l'intervention				Témoin
	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	INTERVENTION	TÉMOIN	PROBIOTIQUE (GENRE ET ESPÈCE)	DOSE TOTALE (UFC/JOUR)	DÉBUT DE L'INTERVENTION	DURÉE DE L'INTERVENTION	
Rojas <i>et al.</i> (2012), [43]	372	378	32 (30-33)	32 (29-33)	1530 (1253-1750) [47%]	1516 (1129-1750) [49%]	A : 7 % F : 80 % M : 13 %	A : 4 % F : 81 % M : 14 %	<i>L. reuteri</i>	5,0x10 ⁸	Début de l'alimentation entérale	Durée de l'hospitalisation ou décès	Alimentation + placebo
Rougé <i>et al.</i> (2009), [64]	45	49	28,1±1,8	28,1±1,4	1115±251 [100%]	1057±260 [100%]	NR ¹	NR ¹	<i>L. rhamnosus GG B. longum</i>	4,0x10 ⁸	Début de l'alimentation entérale	Durée de l'hospitalisation	Alimentation + maltodextrine
Sari <i>et al.</i> (2011), [65]	110	111	29,5±2,4	29,7±2,4	1231±262 [100%]	1278±282 [100%]	A : 24 % M : 76 %	A : 33 % M : 67 %	<i>L. sporogenes</i>	3,5x10 ⁸	Au premier boire avec du lait	Durée de l'hospitalisation	Alimentation seule
Serce <i>et al.</i> (2013), [41]	104	104	28,7±2,2	28,8±2,1	1126±232 [100%]	1162±216 [100%]	A : 64 % F : NR M : NR	A : 65 % F : NR M : NR	<i>S. boulardii</i>	1x10 ⁹	Début de l'alimentation	Durée de l'hospitalisation	Alimentation + placebo
Stratiki <i>et al.</i> (2007), [66]	41	34	31 (27-37)	30 (26-37)	1500 (900-1780) [NR]	1500 (700-1900) [NR]	F : 100 %	F : 100 %	<i>B. lactis</i>	2,0x10 ⁷	Pendant les 48 premières heures de vie	NR	Alimentation seule

*Les données sont présentées selon la moyenne ± l'erreur standard ou la médiane (étendue)

¹Les sujets inclus dans l'étude de Rougé ont tous été alimentés avec du lait maternel, une formulation pour nourrisson ou le mélange des deux. Cependant, les proportions de sujets alimentés pour chaque catégorie ne sont pas rapportées.

5.2.1. Efficacité des probiotiques en prévention de l'ECN

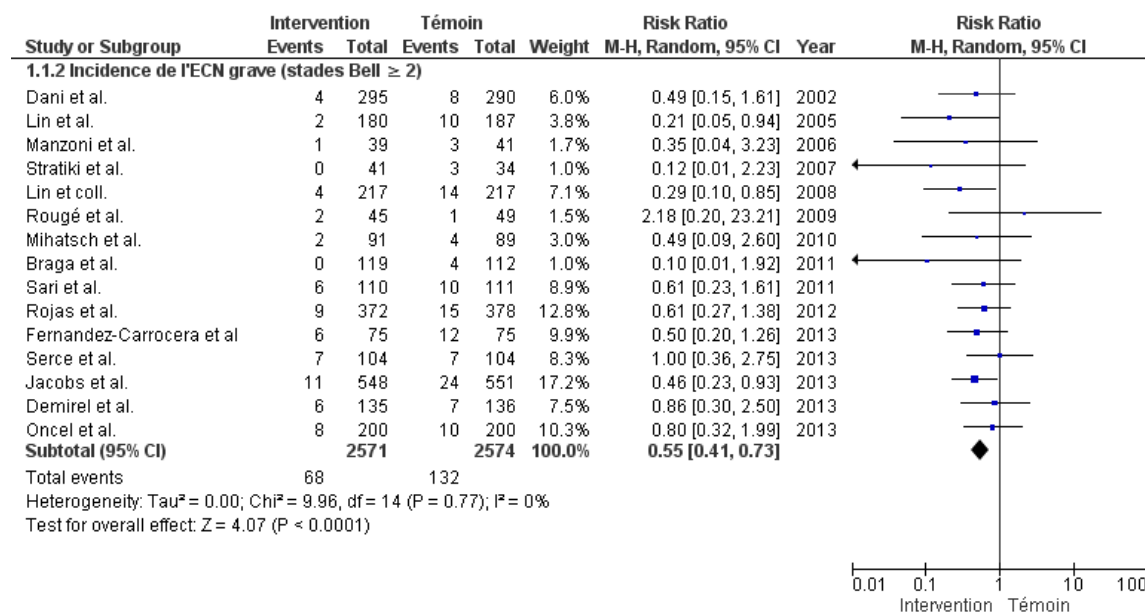
Tel que présenté au Tableau 7, des données concernant l'incidence de l'ECN étaient disponibles dans les 15 ECR sélectionnés. L'incidence de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ayant reçu des probiotiques varie de 0 % à 8 % tandis qu'elle oscille entre 2 % et 16 % chez ceux n'en ayant pas reçu. Seulement trois de ces études montrent que l'administration de probiotiques menait à une diminution significative de l'incidence de l'ECN [39, 47, 48]. L'agrégation des résultats de ces études est présentée à la Figure 4 et montre que, chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques, l'incidence de l'ECN modérée à grave (stade Bell ≥ 2) est de 2,6 % (68 sur 2587) tandis qu'elle est de 5,1 % (132 sur 2589) dans le groupe témoin. Cette agrégation suggère que le risque relatif de développer une ECN chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques est réduit significativement de 45 % comparativement aux nouveau-nés n'en ayant pas reçu (RR = 0,55 [0,41 à 0,73]; $p < 0,0001$). Aucune hétérogénéité au plan statistique n'est observée entre les études ($I^2 = 0\%$; $p = 0,77$). De plus, une analyse de sous-groupes a été effectuée afin d'évaluer l'effet des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance. Pour cette analyse deux études ont été exclues puisqu'elles ne présentaient pas de données spécifiques à cette sous-population [51, 66]. Dans cette sous-population, l'incidence de l'ECN est de 3 % (61 sur 2055) chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 5,6 % (116 sur 2071) chez les témoins. Ici aussi, l'agrégation des données suggère que le risque de développer une ECN chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques est réduit significativement de 44 % comparativement aux nouveau-nés n'en ayant pas reçu (RR = 0,56 [0,41 à 0,76]; $p = 0,0002$). Aucune hétérogénéité au plan statistique n'a été détectée dans cette sous-population.

Tableau 7. Taux d'incidence de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés rapportés dans les ECR inclus dans les analyses complémentaires

Études	n cas / n sujets (taux d'incidence)		Valeurs p
	Intervention	Témoin	
Braga <i>et al.</i> (2011), [46]	0/119 (0 %)	4/112 (3,6 %)	NR
Dani <i>et al.</i> (2002), [51]	4/295 (1,4 %)	8/290 (2,8 %)	NS
Demirel <i>et al.</i> (2013), [40]	6/135 (4,4 %)	7/136 (5,2 %)	NR
Fernandez-Carrocer <i>et al.</i> (2013), [42]	6/75 (8,0 %)	12/75 (16,0 %)	0,142
Jacobs <i>et al.</i> (2013), [39]	11/548 (2,0 %)	24/551 (4,4 %)	0,03
Lin <i>et al.</i> (2005), [48]	2/180 (1,1 %)	10/187 (5,4 %)	0,04
Lin <i>et al.</i> (2008), [47]	4/217 (1,8 %)	14/217 (6,5 %)	0,02
Manzoni <i>et al.</i> (2006), [55]	1/39 (2,6 %)	3/41 (7,3 %)	0,51
Mihatsch <i>et al.</i> (2010), [49]	2/91 (2,2 %)	4/89 (4,5 %)	NS
Oncel <i>et al.</i> (2013), [38]	8/200 (4,0 %)	10/200 (5,0 %)	0,34
Rojas <i>et al.</i> (2012), [43]	9/372 (2,4 %)	15/378 (4,0 %)	0,23
Rougé <i>et al.</i> (2009), [64]	2/45 (4,4 %)	1/49 (2,0 %)	0,51
Sari <i>et al.</i> (2011), [65]	6/110 (5,5 %)	10/111 (9,0 %)	0,48
Serce <i>et al.</i> (2013), [41]	7/104 (6,7 %)	7/104 (6,7 %)	1,00
Stratiki <i>et al.</i> (2007), [66]	0/41 (0 %)	3/34 (8,8 %)	NS

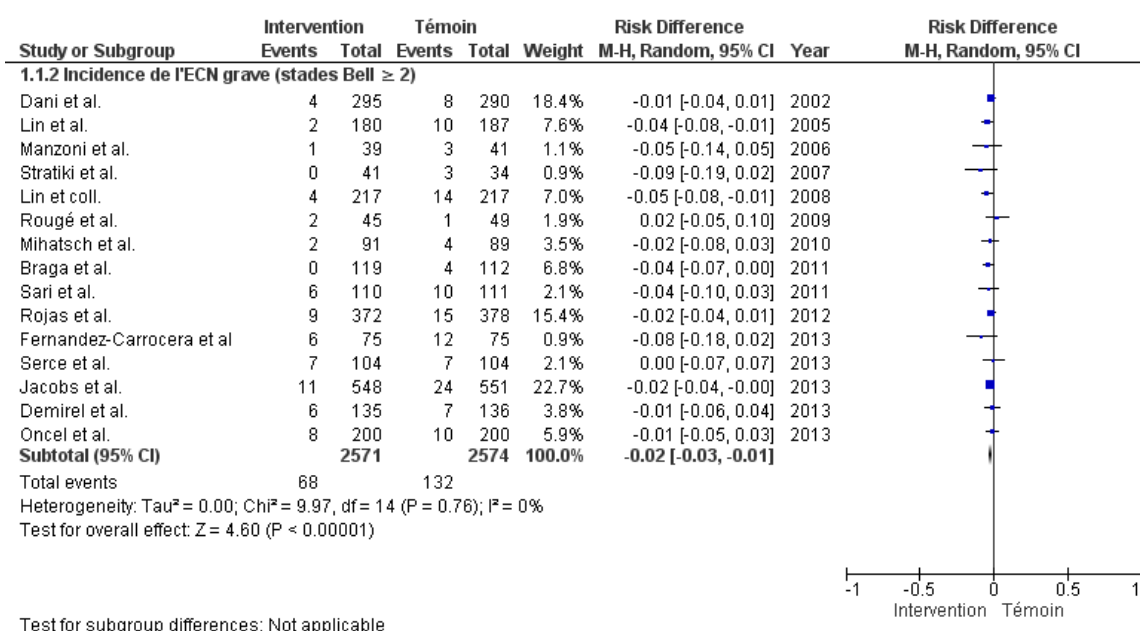
NR : non rapporté; NS : non significatif

Figure 4. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN (stades Bell ≥ 2) chez les nouveau-nés prématurés



L'ampleur de l'effet des probiotiques sur la prévention de l'ECN a été évaluée dans les ECR sélectionnés. Parmi les études, une différence de risque variant de -9 % à +2 % a été observée. Globalement, l'administration de probiotiques réduit l'incidence de l'ECN de 2 % (DR = -0,02 [IC 95 % : -0,03 à -0,01]; $p < 0,00001$) chez les nouveau-nés prématurés, et ce, comparativement aux témoins (Figure 5).

Figure 5. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur la différence de risque d'ECN (stades Bell ≥ 2) chez les nouveau-nés prématurés



En fonction des données disponibles, des analyses de sensibilité ont été effectuées afin d'évaluer l'impact de différents facteurs confondants sur l'effet global des probiotiques utilisés en prévention de l'ECN : le type de probiotiques administrés, le mode d'alimentation du nouveau-né, le type d'accouchement et la prise anténatale de corticostéroïdes. À l'exception des résultats sur le type de probiotiques, seul les données des études présentant moins de 5 % de différence entre le groupe intervention et le groupe témoin ont été utilisées dans les analyses de sensibilité. Tel qu'indiqué au Tableau 8, les analyses de sensibilité suggèrent que le risque d'ECN serait plus faible lorsqu'une mixture de lactobacilles et de bifidobactéries est administrée aux nouveau-nés prématurés. Les données indiquent également un effet protecteur possible sur l'incidence de l'ECN relié au lait maternel, à l'accouchement par voie vaginale et la prise anténatale de corticostéroïdes. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque les devis de ces études n'ont pas été développés *a priori* pour mesurer l'effet relié à ces cofacteurs sur l'incidence d'ECN. Étant donné que ces sous-analyses ne portent que sur une portion des études, la variation observée dans le risque relatif en comparaison avec la mesure de l'effet global tirée de l'ensemble des études pourrait, par conséquent, être expliquée par l'effet d'une autre variable que celle de la sous-analyse. Par exemple, l'association possible entre le type d'accouchement et le risque d'ECN pourrait être modulée par l'effet de la prééclampsie qui est un facteur de risque de l'ECN et prédispose aussi à un accouchement par césarienne.

Tableau 8. Analyses de sensibilité en lien avec l'incidence de l'ECN

Paramètres	n études [référence]	RR [IC 95 %]	I ²	valeurs <i>p</i>
Effet global	15	0,55 [0,41 à 0,73]	0 %	< 0,00001
Genre bactérien				
Lactobacilles seuls	5 [38, 43, 51, 55, 65]	0,62 [0,39 à 0,98]	0 %	0,04
Bifidobactéries seules	2 [49, 66]	0,35 [0,08 à 1,48]	0 %	0,15
Lactobacilles + Bifidobactéries	6 [39, 42, 46-48, 64]	0,41 [0,26 à 0,65]	0 %	0,0001
Saccharomyces	2 [40, 41]	0,93 [0,45 à 1,94]	0 %	0,85
Type d'alimentation†				
≥ 50 % des nouveau-nés alimentés avec du lait maternel	6 [39, 41, 47, 48, 51, 55]	0,46 [0,30 à 0,71]	0 %	0,0005
≥ 50 % des nouveau-nés alimentés avec une formulation	2 [43, 66]	0,50 [0,17 à 1,44]	12 %	0,20
Type d'accouchement‡				
≥ 60 % des nouveau-nés nés d'un accouchement par césarienne	6 [38-40, 43, 49, 55]	0,60 [0,40 à 0,89]	0 %	0,01
< 60 % des nouveau-nés nés d'un accouchement par césarienne	3 [46, 48, 66]	0,17 [0,05 à 0,56]	0 %	0,004
Utilisation anténatale de corticostéroïdes ¥				
≥ 60 % des femmes sous corticostéroïdes anténataux	6 [39, 41-43, 46, 55]	0,55 [0,36 à 0,83]	0 %	0,004
< 60 % des femmes sous corticostéroïdes anténataux	3 [40, 47, 66]	0,43 [0,16 à 1,15]	32 %	0,09

† Les données provenant des études de Braga *et al.* (2011), de Demirel *et al.* (2013), de Mihatsch *et al.* (2010), de Oncel *et al.* (2013), de Rougé *et al.* (2009) et de Sari *et al.* (2011) n'ont pas été incluses dans cette sous-analyse car les données étaient manquantes [46, 64], la majorité des nouveau-nés avait reçu un mélange de lait maternel et de formulation pour nourrisson [38] ou les données étaient incohérentes d'un groupe à l'autre [40, 49, 65].

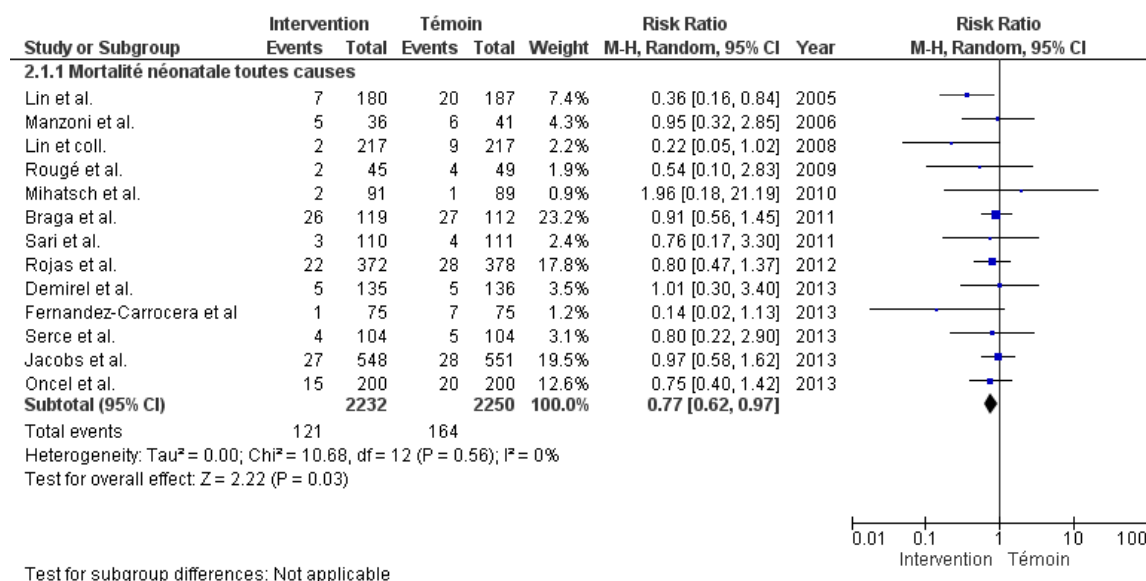
‡ Les données provenant des études de Dani *et al.* (2002), de Fernandez-Carroceria *et al.* (2013), de Lin *et al.* (2008), de Rougé *et al.* (2009), de Sari *et al.* (2011) et de Serce *et al.* (2013), n'ont pas été incluses dans cette sous-analyse car les données étaient manquantes [42] ou étaient incohérentes d'un groupe à l'autre [41, 47, 51, 64, 65].

¥ Les données provenant des études de Dani *et al.* (2002), de Lin *et al.* (2005), de Mihatsch *et al.* (2010), de Oncel *et al.* (2013), de Rougé *et al.* (2009) et de Sari *et al.* (2011) n'ont pas été incluses dans cette sous-analyse car les données étaient manquantes [49] ou étaient incohérentes d'un groupe à l'autre [38, 48, 51, 64, 65].

5.2.2. Efficacité des probiotiques en prévention de la mortalité néonatale toutes causes

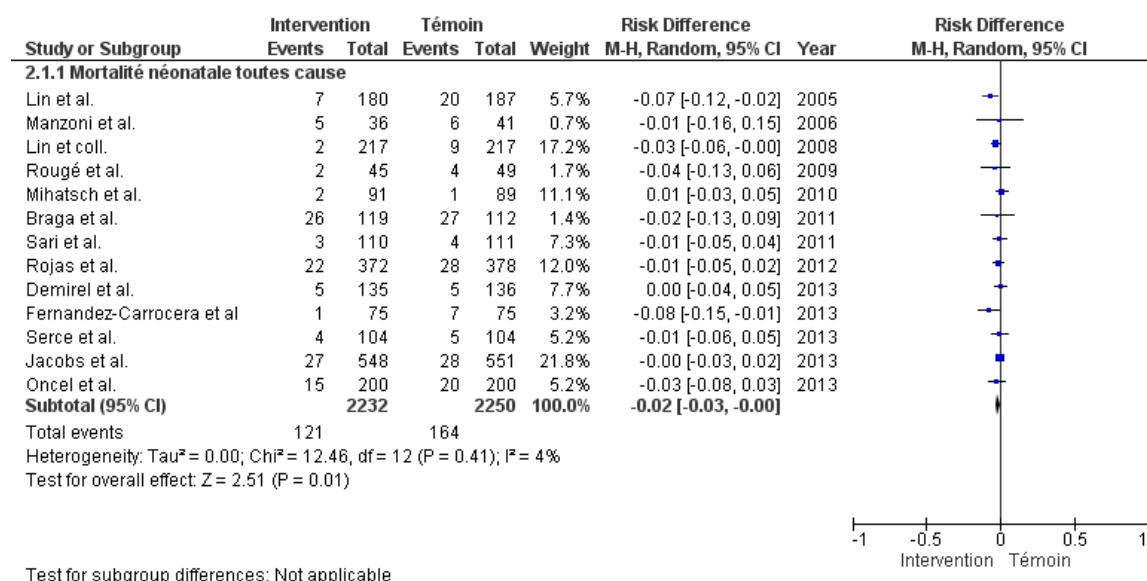
Parmi les 15 ECR retenus, 13 ont évalué l'impact des probiotiques sur le taux de mortalité néonatale globale [38-43, 46-49, 55, 64, 65]. Dans l'ensemble, le taux de mortalité néonatale globale est de 5,4 % (étendu de 0,9 % à 21,8 %) chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 7,3 % (étendu de 1,1 % à 24,1 %) chez les témoins. L'administration de probiotiques mène à une diminution significative du taux de mortalité toutes causes dans deux de ces études [43, 48]. Tel qu'illustré à la Figure 6, l'agrégation de l'ensemble des résultats des études suggèrent que l'administration des probiotiques serait associée à une diminution de 23 % du risque de mortalité néonatale toutes causes (RR = 0,77 [0,62 à 0,97]; $p = 0,03$). Aucune hétérogénéité au plan statistique n'est observée entre les études ($I^2 = 0\%$; $p = 0,56$). De plus, une analyse de sous-groupe a été effectuée afin d'évaluer l'effet des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance. Pour cette analyse, une étude a été exclue puisqu'elle ne présentait pas de données spécifiques à cette sous-population [43]. Dans cette sous-population, l'agrégation de l'ensemble des résultats des études suggère que l'administration des probiotiques serait associée à une diminution de 23 % du risque de mortalité néonatale toutes causes (RR = 0,77 [0,60 à 0,99]; $p = 0,04$). Aucune hétérogénéité au plan statistique n'a été détectée dans cette sous-population.

Figure 6. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur le taux de mortalité néonatale toutes causes chez les nouveau-nés prématurés



L'ampleur de l'effet des probiotiques sur le taux de mortalité néonatale toutes causes a été évaluée dans les ECR sélectionnés. Parmi les études, une différence de risque variant de -8 % à +1 % a été observée. Globalement, l'administration de probiotiques réduirait le risque de mortalité néonatale toutes causes de 2 % (DR = -0,02 [IC 95 % : -0,03 à -0,00]; $p = 0,01$) chez les nouveau-nés prématurés, et ce, comparativement aux témoins (Figure 7).

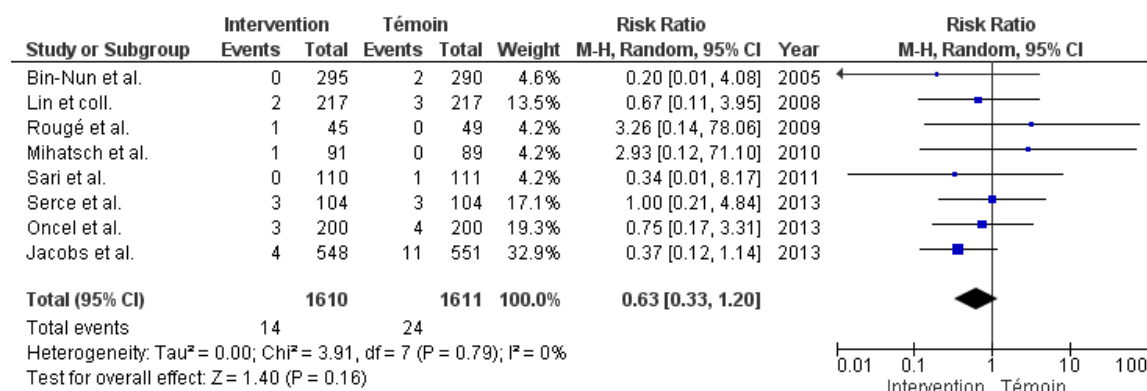
Figure 7. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur la différence de risque de mortalité néonatale globale chez les nouveau-nés prématurés



5.2.3. Efficacité des probiotiques en prévention de la mortalité néonatale spécifique à l'ECN

Huit ECR ont évalué l'effet des probiotiques sur le taux de mortalité néonatale spécifique à l'ECN [19, 29, 38, 39, 41, 43, 47, 49]. Dans ces études, l'ECN constitue la cause principale de décès chez 0,87 % des nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et chez 1,5 % des nouveau-nés non supplémentés. Individuellement, aucune de ces études n'a démontré d'effet significatif lié à l'administration de probiotiques pour cet indicateur. De plus, peu d'événements sont observés dans chacun des groupes. D'ailleurs, pour quatre études primaires, aucun décès n'est recensé dans l'un ou l'autre des groupes expérimentaux [49, 51, 64, 65]. La mesure globale de l'effet indique une réduction possible mais non statistiquement significative de la mortalité spécifique à l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ayant reçu des probiotiques ($RR = 0,63$ [0,33 à 1,20]; $p = 0,16$), Figure 8). Aucune hétérogénéité au plan statistique n'a été observée ($I^2 = 0\%$; $p = 0,79$). L'absence d'association entre les probiotiques et le risque de mortalité spécifique à l'ECN pourrait être expliquée par le manque de puissance statistique.

Figure 8. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur le taux de mortalité néonatale spécifiques à l'ECN chez les nouveau-nés prématurés

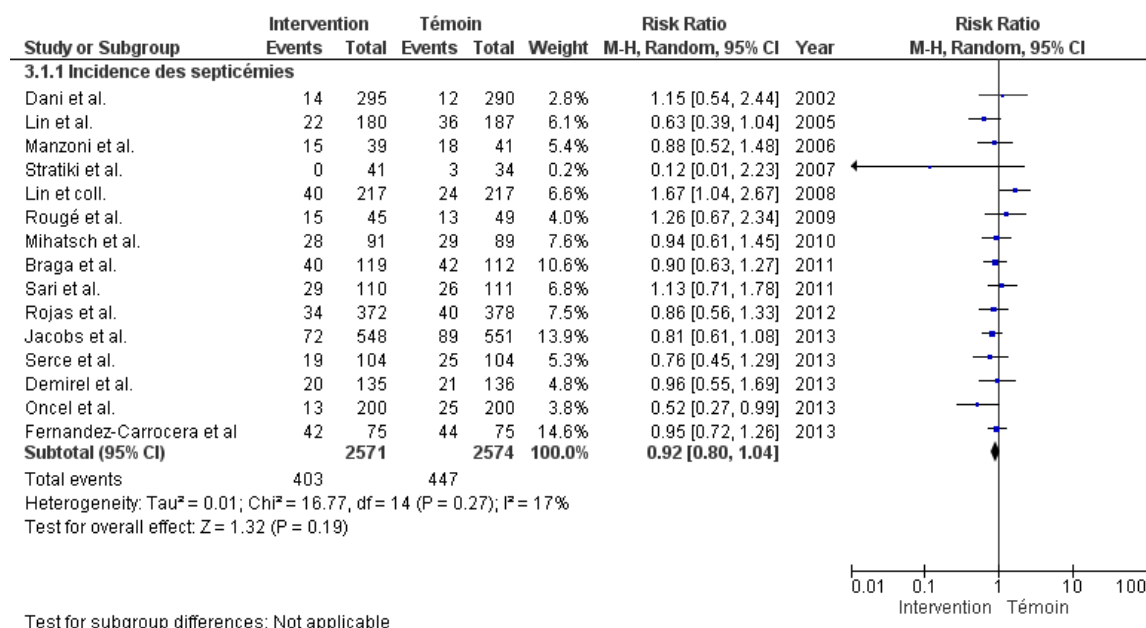


5.2.4. Efficacité des probiotiques en prévention des septicémies

Des données concernant l'efficacité des probiotiques à prévenir des cas de septicémies ont été rapportées dans tous les ECR sélectionnés [38-43, 46-49, 51, 55, 64-66]. Parmi ces études, l'incidence de septicémies confirmées par une culture bactérienne est de 15,7 % (étendue de 0 % à 56 %) chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 17,4 % (étendue de 4,1 % à 58,7 %) dans le groupe témoin. Les résultats d'une étude suggèrent que l'administration de probiotiques pourrait diminuer significativement le risque de septicémie chez les nouveau-nés prématurés [38]. De plus, bien que non significatifs, les résultats de quatre études indiquent que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés pourrait mener à une augmentation du risque de septicémie [47, 51, 64, 65] tandis que le risque relatif dans les autres études (n = 11) suggère un effet nul voire même une tendance inverse. Seule l'étude d'Oncel *et al.* montre une diminution significative du risque de septicémie suivant l'administration de probiotique [38]. Tel qu'illustré à la Figure 9, le résultat des données agrégées suggère que l'utilisation des probiotiques aurait peu d'effet sur le risque de septicémie (RR = 0,92 [0,80 à 1,04]; $p = 0,19$). Une faible hétérogénéité statistique est observée entre les études ($I^2 = 17\%$; $p = 0,27$).

Une analyse de sous-groupe a été effectuée afin d'évaluer l'effet des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance. Pour cette analyse, une étude a été exclue puisqu'elle ne présentait pas de données spécifiques à cette sous-population [51]. Dans cette sous-population, l'incidence des septicémies est de 18,4 % chez les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques et de 20,5 % chez les témoins. La mesure de l'effet global pour cette sous-population est semblable au résultat précédent (RR = 0,90 [0,78 à 1,04]; $p = 0,14$).

Figure 9. Graphique en forêt illustrant l'effet des probiotiques sur l'incidence des septicémies observées chez les nouveau-nés prématurés



5.2.5. Biais de publication

Un graphique en entonnoir (*funnel plot*) a été réalisé pour chacun des indicateurs d'efficacité afin d'estimer la présence de biais de publication (Annexe 7). Visuellement, une légère asymétrie est observable en ce qui a trait aux données relatives à l'incidence de l'ECN (Annexe 8, Figure A). Ce constat suggère la possibilité d'un biais de publication ou que l'effet observé pourrait être en partie explicable par la présence d'études dont la taille de l'échantillon est plus petite.

5.2.6. Comparaison des résultats obtenus avec ceux des méta-analyses retenues

Pour l'ensemble des indicateurs d'efficacité, les résultats agrégés de la présente analyse sont comparés à ceux des autres revues de synthèse incluses dans ce rapport (Tableau 9). Les analyses complémentaires réalisées avec les études pertinentes et de bonne qualité méthodologique suggèrent des résultats comparables à ceux des autres méta-analyses pour la mesure de l'effet global mais dont l'ampleur est moindre. La diminution de l'effet pourrait être expliquée par l'inclusion de cinq nouvelles études primaires de grande taille où aucun effet significatif n'a été rapporté [38, 40-43].

Tableau 9. Comparaison des résultats des méta-analyses

Indicateurs	Alfaleh <i>et al.</i> (2011) [34]			Wang <i>et al.</i> (2012) [35]			UETMIS (2014)		
	n	RR	[IC 95 %]	n	RR	[IC 95 %]	n	RR	[IC 95 %]
Population totale									
ECN	13	0,35	[0,24 à 0,52]	20	0,33	[0,24 à 0,46]	15	0,55	[0,41 à 0,73]
Mortalité néonatale toutes causes	10	0,40	[0,27 à 0,60]	13	0,56	[0,43 à 0,73]	13	0,77	[0,62 à 0,97]
Mortalité néonatale spécifique à l'ECN	5	0,31	[0,10 à 0,94]	---	---	---	8	0,63	[0,33 à 1,20]
Septicémie	13	0,90	[0,76 à 1,07]	14	0,90	[0,71 à 1,15]	15	0,92	[0,80 à 1,04]
Poids < 1500 g									
ECN	12	0,34	[0,23 à 0,50]	---	---	---	13	0,56	[0,41 à 0,76]
Mortalité néonatale toutes causes	---	---	---	---	---	---	12	0,77	[0,60 à 0,99]
Septicémie	---	---	---	---	---	---	14	0,90	[0,78 à 1,04]

5.2.7. Synthèse des données probantes portant sur l'efficacité des probiotiques en prévention de l'ECN

Dans l'ensemble, les données probantes portant sur l'efficacité des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés, bien qu'hétérogènes au plan clinique, indiquent que l'administration de ces microorganismes pourrait réduire significativement l'incidence de l'ECN ainsi que le taux de mortalité néonatale globale. Cependant, le bénéfice observé en ce qui a trait à la réduction de la mortalité néonatale est à la limite de la signification statistique puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance est près de la valeur un.

Du point de vue méthodologique, les ECR inclus dans l'analyse sont de bonne qualité. Dans ces études, les critères d'inclusion des sujets étaient bien définis et les méthodes de randomisation étaient adéquates. En général, les études avaient été réalisées à l'insu des sujets et du personnel administrant le probiotique aux nouveau-nés. Bien qu'une certaine hétérogénéité clinique ait été notée entre le groupe ayant reçu le traitement et le groupe témoin, les facteurs de risque de l'ECN étaient généralement bien distribués entre les différents groupes d'un même ECR. Les principaux indicateurs recherchés étaient bien définis et évalués de façon standardisée. Cependant, les méthodes d'analyses statistiques n'étaient pas optimales dans certaines études [38, 40, 41, 46, 47, 51, 65, 66]. Aussi, pour trois ECR, des résultats ont été sous-analysés en fonction du poids du nouveau-né à la naissance [38, 39, 43]. Or, initialement, la randomisation de ces trois études n'a pas été effectuée en fonction de ces sous-populations. Ainsi, il est impossible de déterminer si les caractéristiques démographiques et cliniques des groupes de ces sous-populations étaient similaires et si la puissance statistique était suffisante en ce qui a trait aux analyses réalisées dans ces sous-populations. Par ailleurs, aucune des études ne s'est intéressée à documenter si les probiotiques administrés avaient bel et bien colonisé l'intestin des nouveau-nés prématurés. Des cultures de selles afin d'identifier la présence de probiotiques auraient été pertinentes à cet égard. Différents régimes thérapeutiques (type de probiotiques, dose à administrer, moment d'initiation et durée de l'intervention) ont été utilisés dans les études incluses dans cette analyse et contribuent à l'hétérogénéité clinique observée. Cependant, l'analyse de sensibilité effectuée dans le cadre de ce rapport suggère que l'ampleur de l'effet de l'administration de probiotiques sur l'incidence de l'ECN pourrait être plus grande lorsqu'une combinaison de lactobacilles et de

bifidobactéries est utilisée. Au même titre, le regroupement des études en fonction des différents facteurs de risque de l'ECN tend à indiquer que l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN pourrait en partie être expliqué par l'influence du type d'alimentation du nouveau-né (lait maternel), du mode d'accouchement par voie naturelle ou de l'utilisation anténatale de corticostéroïdes.

En somme, à la lumière des données probantes disponibles, l'administration de probiotiques pourrait mener à une baisse de 2 % de l'incidence d'ECN avec l'administration des probiotiques et, dans une moindre ampleur, de la mortalité néonatale toutes causes. Les résultats ne permettent pas de conclure quant à l'effet des probiotiques sur le risque de mortalité spécifique liée à l'ECN et les septicémies. Cependant, l'ensemble de ces résultats doit être interprété avec prudence puisqu'une hétérogénéité clinique concernant la population cible et le régime thérapeutique à privilégier persiste même en limitant les analyses aux études de meilleure qualité méthodologique.

5.3. Innocuité des probiotiques en prévention de l'ECN

5.3.1. Données d'innocuité issues des ECR

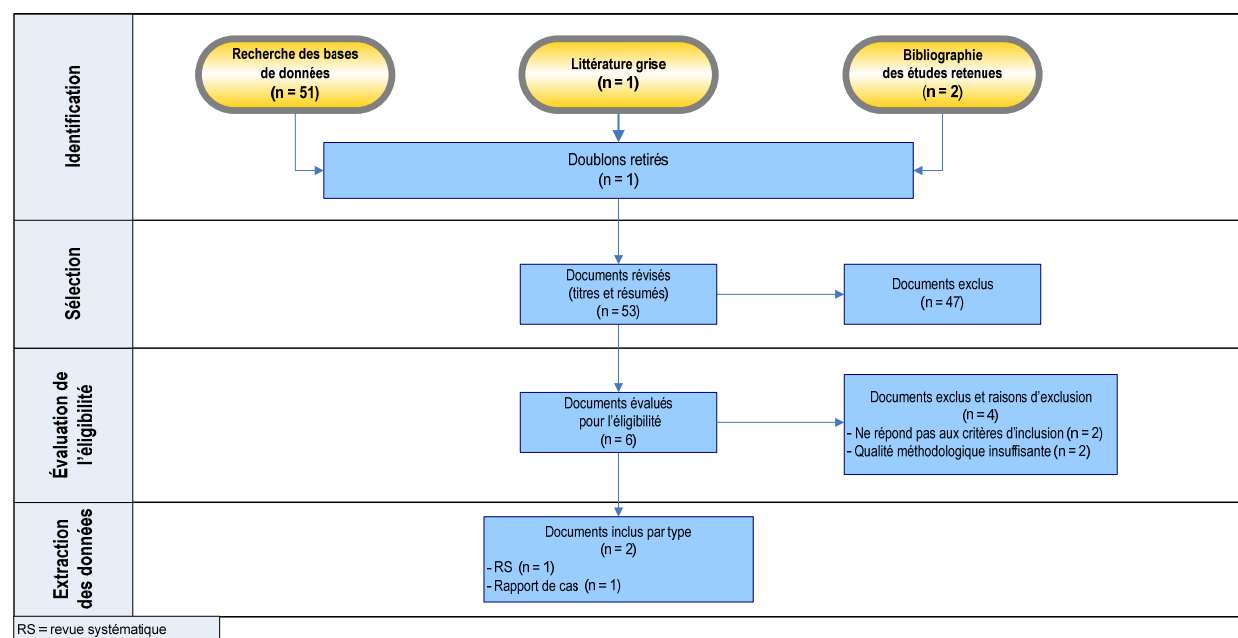
Les ECR issus des revues systématiques incluses dans ce rapport ont évalué l'innocuité liée à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN. Aucune de ces études n'a rapporté de cas de septicémie causée par le ou les probiotiques administrés. De plus, six de ces études, dont quatre de bonne qualité méthodologique, n'ont noté aucun effet indésirable mineur (p. ex. : inconfort gastro-intestinal, flatulences, diarrhées) en lien avec l'administration de probiotiques [47, 52, 55, 62, 64, 65].

5.3.2. Recherche documentaire complémentaire

Dans le rapport de l'UETMIS publié en 2010, des études de cas ont été répertoriées. Au total, neuf cas de septicémies causées par le *L. rhamnosus GG* ou le *S. boulardii* ont été documentés. Parmi les cas rapportés, trois évènements étaient survenus chez des nouveau-nés prématurés. Aucun de ces cas n'a mené à la mort du nouveau-né.

Afin d'identifier de nouvelles données probantes concernant la sécurité et l'innocuité des probiotiques administrés en prévention de l'ECN, une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans des bases de données indexées (voir l'Annexe 2 pour les détails de la stratégie de recherche). Le diagramme de processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'innocuité est présenté à la Figure 10. Deux nouveaux documents ont été retenus. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 3.

Figure 10 – Diagramme du processus de sélection des articles pour l'évaluation de l'innocuité de l'utilisation de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés



5.3.2.1 Revue de synthèse

Whelan et Myers, 2010

La revue systématique de Whelan et Myers, publiée en 2010, visait à évaluer l'innocuité des probiotiques chez les personnes recevant un support nutritionnel [72]. Des ECR, des études observationnelles et des rapports de cas ont été inclus dans cette publication. Les indicateurs d'efficacité recherchés étaient la présence ou non d'effets indésirables, la mortalité et la morbidité associée. Aucune restriction concernant l'âge des sujets n'a été appliquée. Les résultats de 72 publications, incluant 20 rapports de cas et 52 études cliniques portant sur l'utilisation de probiotiques chez des adultes ou des enfants, ont été rapportés dans cette revue systématique. Les principaux ECR issus des méta-analyses

retenues [34-36] dans le présent rapport pour le volet efficacité ont été inclus dans cette revue systématique [45, 47, 48, 50, 51, 55, 57-60, 64, 67].

Parmi les ECR et les études observationnelles incluses dans la revue systématique de Whelan et Myers, aucun événement indésirable (p. ex. : bactériémie, fongémie) lié à l'administration de probiotiques n'est rapporté dans la population d'intérêt. Par ailleurs, sept rapports de cas d'événements indésirables associés à la prise de probiotiques chez des nourrissons âgés de moins d'un an ont été rapportés dans cette même revue [73-78] (Tableau 10). Tous ces cas avaient été recensés dans le rapport publié en 2010 par l'UETMIS. Ces sujets présentaient des conditions médicales particulières telles que des leucémies, des cardiopathies, de la prématurité ou le syndrome du côlon court. Les probiotiques administrés étaient du *L. rhamnosus GG* ou du *S. boulardii*. Les événements indésirables rapportés étaient des cas de bactériémies ou de septicémies à champignons ou à *L. rhamnosus GG* qui ont confirmées par une culture bactérienne, une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou une identification bactérienne. Sur la base des données probantes disponibles, Whelan et Myers ont conclu que l'utilisation de certaines souches de probiotiques pourrait augmenter le risque de complications chez des clientèles spécifiques telles que les patients immunosupprimés, porteurs d'un cathéter veineux central ou à risque de translocation bactérienne.

Tableau 10 : Rapports de cas de bactériémie et de fongémie rapportés par Whelan et Myers (2010) chez les nourrissons âgés d'un an et moins

Auteurs (année)	Âge de l'enfant	Prématuré	Type de probiotiques	Dose	Événement indésirable	Méthode de confirmation	Résultats
Kunz <i>et al.</i> (2004)	1 mois	oui	<i>L. rhamnosus GG</i>	1 capsule/jour, orale	bactériémie	Culture + électrophorèse	survie
	3 mois	oui	<i>L. rhamnosus GG</i>	1 capsule/jour, gavage	bactériémie	Culture	survie
Land <i>et al.</i> (2005)	3 mois	NR	<i>L. rhamnosus GG</i>	10 ¹⁰ UFC/jour, gavage	bactériémie	Culture + PCR	survie
De Groote <i>et al.</i> (2005)	10 mois	NR	<i>L. rhamnosus GG</i>	¼ capsule/jour, orale, gavage	bactériémie	Culture + séquençage de l'ARN + électrophorèse	survie
Lungarotti <i>et al.</i> (2003)	1 mois	oui	<i>S. boulardii</i>	3X10 ⁹ UFC/jour	fongémie	Culture	survie
Perapoch <i>et al.</i> (2000)	3 mois	NR	<i>S. boulardii</i>	2 sachets/jour	fongémie	Culture + galerie API + électrophorèse	survie
Cesaro <i>et al.</i> (2000)	8 mois	NR	<i>S. boulardii</i>	NR, orale	fongémie	Culture + galerie API	survie

La revue systématique de Whelan et Myers est de bonne qualité méthodologique. Cependant, la qualité des études primaires n'a pas été évaluée. De plus, une hétérogénéité clinique est observable, notamment parmi les nourrissons chez qui des cas de bactériémie et de fongémie ont été recensés. En effet, l'âge de ces derniers varie entre un et 10 mois. Par ailleurs, le type de probiotiques administrés ne concerne que les lactobacilles et les saccharomyces.

5.3.2.2 Études de cas

La revue de la documentation spécifique à l'innocuité et à la sécurité des probiotiques chez la population ciblée a permis de déceler un cas de septicémie liée à l'utilisation de bifidobactéries [2]. Dans ce rapport de cas clinique, de l'*Infloran* (*L. acidophilus* mélangé à du *B. infantis* ou du *B. bifidum*) a été administré à un nouveau-né prématuré de 600 g à la naissance et âgé de neuf jours. Une septicémie causée par le *B. longum* et le *B. infantis* a été diagnostiquée chez ce nouveau-né après 12 jours de traitement. Les bactéries ont été détectées via une culture sanguine. Une spectrométrie de masse et une réaction PCR spécifique à chaque souche bactérienne ont permis de confirmer la cause de la septicémie.

5.3.2.3 Rapport de cas non publié

L'un des centres approchés qui n'a pas répondu à l'enquête sur les pratiques opérationnelles associées à l'utilisation de probiotiques dans les unités néonatales a rapporté à l'UETMIS cinq cas de bactériémies. Il s'agit de nouveau-nés prématurés âgés de moins de 32 semaines qui avaient reçu un probiotique en prévention de l'ECN. Pour trois de ces cas, la souche identifiée dans les hémocultures était la même que celle que l'on retrouve dans le probiotique administré (Infloran^{MD}). Les souches identifiées étaient sensibles aux antibiotiques. Suivant ces cas de bactériémies, l'administration de probiotiques aux nouveau-nés a été suspendue dans cette unité néonatale (communication personnelle).

5.3.4. Synthèse des données probantes sur l'innocuité des probiotiques pour la prévention de l'ECN

En résumé, les données probantes portant sur l'innocuité et la sécurité des probiotiques suggèrent que l'administration par voie orale de ces microorganismes en prévention de l'ECN chez des nouveau-nés prématurés est généralement associée à peu d'événements indésirables. En effet, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans les ECR. Toutefois, la prudence est de mise dans l'interprétation du faible nombre d'incidents liés à l'usage des probiotiques. Premièrement, les ECR ne sont généralement pas des devis d'étude développés pour identifier des effets individuels rares même si les populations étudiées correspondent en partie à celles qui pourraient être ciblées pour l'usage des probiotiques à l'unité néonatale. En effet, en raison des nombreux critères d'exclusion, les populations incluses dans les ECR peuvent s'éloigner de la réalité clinique. Aussi, les cas d'effets indésirables rapportés dans la littérature représentent habituellement une portion seulement du nombre réel de cas. En effet, la sous déclaration des maladies et des effets indésirables est un phénomène bien connu en médecine.

Les cas rapportés de septicémie causée par l'usage d'un probiotique qui ont été répertoriés dans la littérature méritent une attention particulière dans l'analyse des risques et des bénéfices liés à cette intervention. Même si l'étude des cas n'a pas permis de déterminer la voie d'entrée de ces microorganismes dans le sang des nouveau-nés prématurés, la gravité de l'incident soulève des questions quant à la sécurité des probiotiques lorsqu'ils sont utilisés auprès d'une clientèle vulnérable. Le niveau de préoccupation est d'autant plus grand que l'exposition pourrait non seulement se produire par contact direct mais également par contamination croisée chez les nouveau-nés qui ne reçoivent pas de probiotiques. Outre la sous-déclaration qui a été mentionnée, vient s'ajouter au cas particulier de la septicémie, la capacité pour les laboratoires d'identifier ces microorganismes qui requiert des techniques de culture non routinières. Par exemple, la culture anaérobie pour le *Bifidobacterium* impliquerait la mise en place de procédures particulières pour l'échantillonnage de la ponction sanguine et pour l'identification spécifique des souches contenues dans le probiotique lors de la survenue d'une bactériémie ou d'une septicémie.

5.4. Études pertinentes en cours ou non publiées

Plusieurs études non publiées ou en cours ont été répertoriées (Tableau 11). Parmi ces dernières, l'objectif principal de quatre ECR et de deux études observationnelles semble être similaire aux critères d'éligibilité de ce projet d'évaluation en termes de population, d'intervention, de comparateur et d'indicateur de résultat (Tableau 1).

Tableau 11 Études pertinentes en cours ou non publiées

Identification	Objectif principal	Comparaisons	Populations ciblées	n planifié	Date prévue de fin
Essais cliniques randomisés					
NCT01340469	Efficacité des probiotiques sur l'incidence des infections nosocomiales	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> versus placebo	<ul style="list-style-type: none"> poids à la naissance < 1500 g âge gestationnel < 35 sem. 	160	juin 2008
NCT00977912	Efficacité de <i>B. lactis</i> sur l'incidence des ECN	<i>B. lactis</i> versus placebo	<ul style="list-style-type: none"> poids à la naissance entre 800 et 1500 g 	1000	mars 2014
NCT01603368*	Efficacité de <i>L. reuteri</i> sur la tolérance à l'alimentation avec du lait maternel	<i>L. reuteri</i> versus placebo	<ul style="list-style-type: none"> poids à la naissance < 1000 g âge gestationnel 23-28 sem. 	134	mai 2014
NCT01788761*	Efficacité des probiotiques sur la tolérance à l'alimentation	<i>L. rhamnosus GG</i> + <i>B. infantis</i> versus placebo	<ul style="list-style-type: none"> poids à la naissance entre 500 et 1000 g 	150	mars 2016
Études observationnelles					
NCT01751477	Efficacité des probiotiques sur l'incidence des ECN	<i>Infloran^{MC}</i> vs aucun traitement (contrôle historique)	<ul style="list-style-type: none"> poids à la naissance < 1500 g âge gestationnel < 34 sem. 	450	octobre 2012 (publication prévue pour 2014 ²)
NCT01670916	Efficacité des probiotiques sur l'incidence des ECN	<i>L. rhamnosus GG</i> + <i>B. BB12</i> vs aucun traitement (contrôle historique)	<ul style="list-style-type: none"> âge gestationnel < 30 sem. 	700	juin 2013

* Dans ces études, l'ECN est évalué à titre d'indicateur secondaire

² Information fournie par le Dr Andreas Repa, investigateur principal de l'étude (communication personnelle par courriel le 13 août 2013).

5.5. Portrait des pratiques opérationnelles d'établissements qui administrent des probiotiques en prévention de l'ECN

Sur les cinq établissements de santé sondés, seul un centre de santé universitaire au Canada et deux ailleurs dans le monde (Allemagne et Australie) ont complété le questionnaire présenté à l'Annexe 9. Les réponses obtenues sont présentées à l'Annexe 10 et la synthèse de cette compilation au Tableau 12. Dans les centres où cette pratique est mise de l'avant, les probiotiques sont administrés de façon systématique à la population ciblée. La population ciblée par cette pratique varie d'un établissement à l'autre mais correspond généralement aux nouveau-nés prématurés dont l'âge gestationnel varie entre 31 et 33 semaines ou dont le poids à la naissance est de moins de 1500 g.

Le type de probiotiques administré varie également d'un établissement à l'autre en ce qui a trait au format (poudre, capsule) et à la composition (mixture de lactobacilles et de bifidobactéries). Les probiotiques sont reconstitués dans le lait (lait maternel ou formulation) pour deux centres et dans l'eau stérile pour l'autre. Dans tous les centres, les probiotiques sont préparés au chevet de l'enfant et sont administrés par gavage.

Pour un établissement, la gestion des probiotiques est faite exclusivement par l'unité néonatale alors que pour les deux autres, la gestion des probiotiques est assurée conjointement par le département de pharmacie et l'unité néonatale. Le consentement des parents est requis avant l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés pour un des établissements sondés alors que ce consentement ne semble pas être requis pour les deux autres.

Les trois établissements de santé ayant répondu au questionnaire mentionnent que l'administration de probiotiques a permis de diminuer l'incidence de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés. Les quelques données fournies à ce sujet par les établissements sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Portrait des pratiques opérationnelles en lien avec l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés des établissements de santé sondés

ÉTABLISSEMENTS	POPULATION CIBLÉE	PROCÉDURES	GESTION	IMPACTS
1	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 33 semaines d'âge gestationnel ou < 1500 g à la naissance. Alimentation entérale. Sans anomalie congénitale ou autre pathologie affectant le tractus intestinal. Sans déficit immunitaire. 	<ul style="list-style-type: none"> 0,5 g (2X10⁹ UFC) de <i>FloraBaby</i>^{MD} (<i>B. breve</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>B. infantis</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. rhamnosus GG</i>), une fois par jour, par gavage. Sous ordonnance médicale. Préparation au chevet de l'enfant dans 1 ml d'eau stérile^{1,2}. Administration jusqu'à 34 semaines d'âge postconceptionnel ou arrêt de l'administration si le nouveau-né est transféré à l'extérieur de l'unité néonatale. <p>¹Un pot de probiotiques par nouveau-né est prévu. ²Le lavage des mains avant et après la manipulation des probiotiques est stipulé dans les règles d'utilisation du produit.</p>	Conjointe entre le département de pharmacie (achat + inventaire) et l'unité néonatale (conservation).	<p>Incidence de l'ECN [79] : avant : 10 % après : 5 % (p < 0,05) NNT = 20</p> <p>Taux de mortalité néonatale : pas d'impact</p> <p>Incidence des septicémies : NR</p>
2	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 31 semaines d'âge gestationnel. < 1500 g à la naissance. Âgé d'au moins 6 jours. Alimentation entérale moins de 48h ou prêt à débiter l'alimentation entérale. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 capsule (10⁹ UFC) d'<i>Inflorar</i>^{MD} (<i>B. bifidum</i> + <i>L. acidophilus</i>), une fois par jour, par gavage ou voie entérale. Sous ordonnance médicale. Préparation au chevet dans le lait maternel ou une préparation pour nourrissons selon le choix de la mère¹. Viabilité des probiotiques testés dans des laboratoires universitaires. <p>¹Le consentement parental est requis avant l'administration des probiotiques (selon la loi du pays)</p>	Conjointe entre le département de pharmacie (achat + inventaire + conservation) et l'unité néonatale (conservation de 200 capsules sur l'unité).	<p>Incidence de l'ECN : diminution significative de l'incidence (manuscrit actuellement soumis)</p> <p>Taux de mortalité néonatale : NR</p> <p>Incidence des septicémies : aucun rapporté</p>
3	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 32 semaines d'âge gestationnel ou < 1500 g au moment de l'arrêt des antibiotiques ou au 3^e jour de vie d'un nouveau-né prématuré ne recevant pas d'antibiotique. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 capsule (2X10⁹ UFC) d'<i>Inflorar</i>^{MD} (<i>B. infantis</i> + <i>L. acidophilus</i>), une fois par jour pendant 10 jours, par gavage. Sous ordonnance médicale. Préparation au chevet dans le lait maternel. Prescription de probiotiques pendant 10 jours après chaque antibiothérapie. 	Unité néonatale	<p>Incidence de l'ECN : diminution d'environ 50 % du nombre d'ECN depuis l'introduction des probiotiques (1 cas / ≈ 700 nouveau-nés prématurés en 3 ans)</p>

6. DISCUSSION

Au cours des années, les soins apportés aux nouveau-nés prématurés se sont considérablement améliorés. Néanmoins, la prévention et le traitement de l'ECN demeure un défi pour les néonatalogistes car l'étiologie de cette pathologie n'est pas clairement définie et les stratégies de prise en charge des nouveau-nés atteints sont sous-optimales [81]. En 2010, l'UETMIS du CHUQ publiait un rapport d'évaluation qui portait sur l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier et recommandait alors de ne pas intégrer cette pratique pour la prévention de l'ECN. Par ailleurs, la publication de nouvelles données probantes en justifiait la mise à jour en ce qui a trait à la sécurité, à l'innocuité et aux pratiques opérationnelles en lien avec cette intervention. Ainsi, différents constats se dégagent de l'analyse des données probantes, du portrait des pratiques opérationnelles réalisé auprès d'établissements universitaires ainsi que des discussions avec les membres du groupe de travail interdisciplinaire.

L'administration de probiotiques : une pratique qui semble efficace en prévention de l'ECN

Depuis la publication du rapport de l'UETMIS en 2010, trois revues systématiques de bonne qualité méthodologique ont été publiées [34-36]. Les auteurs de ces revues de synthèse ont conclu sur la base des données disponibles que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés est associée à une réduction du nombre de cas d'ECN dans cette population. Cette conclusion s'appuie toutefois sur une variété d'études dont certaines ont été jugées non pertinentes au sujet ou de faible qualité méthodologique. L'analyse complémentaire réalisée par l'UETMIS à partir des résultats des études primaires de bonne qualité méthodologique et qui avaient pour objet d'évaluer la prévention des ECN de stade ≥ 2 selon l'échelle de Bell ($n = 15$) suggère un effet global cohérent avec celui observé dans les méta-analyses recensées mais de moindre ampleur. L'ampleur de l'effet serait similaire chez les prématurés de moins de 1500 g. Bien que les résultats de la présente analyse indiquent que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés est associée à une diminution possible de 45 % du risque de développer une ECN, la différence de risque absolue du taux d'incidence serait en moyenne de 2 % entre les nouveau-nés prématurés qui ont reçu des probiotiques et ceux qui n'en ont pas reçu. Chez les nouveau-nés prématurés non-supplémentés, le taux d'incidence de l'ECN de stade de Bell ≥ 2 était inférieur ou égal à 5 % pour la majorité des études (9 sur 15). La mesure globale de l'incidence de l'ECN dans les études incluses dans la présente analyse était de 5,1 % (132 sur 2574) pour l'ensemble des nouveau-nés et de 5,6 % (68 sur 2571) chez ceux dont le poids à la naissance était inférieur à 1500 g. Il s'agit de taux d'incidence semblables à ceux observés au cours des dernières années (2010 à 2013) au CHU de Québec ($\pm 7\%$) même en considérant le fait que les seules données disponibles concernent les nouveau-nés prématurés de moins de 29 semaines d'âge gestationnel ou nés avec un poids inférieur à 1000 g. Ainsi, sur la base de ces informations, on peut estimer que l'effet attendu de l'introduction de probiotiques au CHU de Québec dans la population des nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g serait équivalent à une réduction absolue du risque d'ECN de 2 %.

Il est tout de même étonnant de constater que, malgré ces résultats encourageants, une réduction statistiquement significative de l'incidence d'ECN suivant l'administration de probiotiques n'a été observée que dans trois des 15 ECR [39, 47, 48] inclus dans la présente analyse. Ce constat soulève des questions quant à la puissance statistique des études mais aussi quant à la nature réelle de l'association observée entre l'administration de probiotiques et la prévention de l'ECN dans cette population. En effet, plusieurs biais relevés dans les études primaires pourraient avoir modulé cette relation. Premièrement, bien que la majorité des études analysées ait inclus des prématurés de moins de 1500 g à la naissance et de moins de 33 semaines d'âge gestationnel, des différences dans certains facteurs de risque de l'ECN n'ont pas été totalement contrôlés. Par exemple, divers types d'alimentation ont été répertoriés : allaitement exclusif, formulation commerciale pour nourrissons ou alimentation mixte. L'allaitement maternel pourrait constituer un facteur de protection du risque d'ECN en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et pro-immunitaires, modulant ainsi le risque pour le nouveau-né de développer une ECN. De même, les données concernant les milieux de soins ou encore, les pratiques liées à la prévention et au contrôle des infections ne sont pas disponibles dans les études originales alors qu'ils pourraient influencer le risque d'infection et le développement d'une ECN.

En théorie, la diminution du taux d'ECN observé suivant la prise de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés devrait se répercuter sur le taux de mortalité néonatale toutes causes et spécifique à l'ECN et sur l'incidence des septicémies puisque ces indicateurs sont liés entre eux. Pourtant, la prise de probiotiques est plus faiblement, voire même à la limite de la significativité, associée à une réduction du risque de mortalité néonatale toutes causes, et ce, autant dans la population globale que chez les prématurés de moins de 1500 g à la naissance. Ce résultat peut signifier que le lien de causalité entre les probiotiques et la mortalité toutes causes n'est peut-être pas entièrement lié à la réduction de l'incidence de l'ECN considérant la rareté de cet événement. Concernant la mortalité néonatale spécifique à l'ECN, la présente analyse ne suggère aucun impact significatif. Ceci pourrait être en partie explicable par la faible fréquence de survenue de l'évènement. Ainsi, le nombre de patients inclus dans les études n'est peut-être pas suffisant pour obtenir la puissance statistique nécessaire pour observer une différence pour cet indicateur. L'absence de lien entre la septicémie et l'usage des probiotiques soulève des interrogations quant à l'efficacité et la sécurité de cette intervention. L'hypothèse la plus vraisemblable serait d'observer une réduction du taux de septicémie avec l'usage de probiotiques sur les unités néonatales. Toutefois, plusieurs autres facteurs viennent probablement interférer dans l'étude de cette association dont la définition de cas utilisée, la capacité de détection des laboratoires et les pratiques liées aux mesures de précaution de base. Une autre explication pourrait être en lien avec le risque possible de septicémie causée par les probiotiques qui fera l'objet du prochain constat.

L'administration de probiotiques en prévention de l'ECN ne constitue pas une pratique sans risque pour la santé des nouveau-nés prématurés

Parmi les méta-analyses et les ECR retenus dans le cadre de ce projet, peu d'évènements indésirables en lien avec l'administration de probiotiques ont été observés et aucun cas de septicémie causée par des microorganismes retrouvés dans les probiotiques ingérés n'a été rapporté. Onze des ECR retenus dans la méta-analyse effectuée par l'UETMIS indiquaient peu d'effet ou une légère réduction du risque de septicémie avec les probiotiques [38-43, 46, 48, 49, 55, 66]. Toutefois, ce type de devis d'étude n'est pas le plus approprié en ce qui a trait à l'évaluation de l'innocuité et de la sécurité d'un produit en particulier. Malgré cela, les résultats de quatre ECR inclus dans l'analyse complémentaire, dont un est statistiquement significatif [47], suggèrent que l'administration de probiotiques chez les prématurés pourrait accroître le risque de développer une septicémie [47, 51, 64, 65].

En dépit d'une apparence d'innocuité telle que suggérée par les résultats des ECR, des cas réels de septicémie causée par des probiotiques ont été documentés chez des nourrissons âgés de moins d'un an, dont quatre cas chez des nouveau-nés prématurés. Bien que ce nombre peut sembler négligeable, il importe de souligner que ces événements indésirables, lorsqu'ils surviennent en milieu clinique, sont rarement déclarés aux autorités et encore moins publiés dans la littérature scientifique. D'ailleurs, un des établissements universitaires sondés dans le cadre de ce projet d'évaluation nous a rapporté cinq cas de bactériémies chez des nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel qui sont survenus suite à l'introduction de probiotiques pour la prévention de l'ECN dans leur unité néonatale. Pour trois d'entre eux, la souche microbienne identifiée dans les hémocultures était la même que celle retrouvée dans les probiotiques administrés. À ce phénomène de sous-déclaration s'ajoute la capacité des laboratoires de microbiologie des centres hospitaliers à détecter les différentes souches de probiotiques. En effet, les conditions requises pour la culture et l'identification de ce type de microorganismes à partir d'une hémoculture sont particulières et peuvent requérir une certaine optimisation. Ainsi, une infection causée par un des microorganismes retrouvés dans les probiotiques pourrait ne pas être détectée adéquatement.

Le risque de contamination croisée est un autre considérant qui s'ajoute au potentiel infectieux des probiotiques. En effet, des taux élevés de colonisation par des bactéries retrouvées dans les probiotiques administrés ont été observés dans un certain nombre d'ECR chez les nouveau-nés prématurés des groupes témoin [56, 57]. Cet élément suggère que les probiotiques peuvent coloniser différents hôtes par une dissémination des microorganismes dans l'air ou par transfert via un contact d'un hôte à un autre. Le risque de développer un effet indésirable suivant l'administration d'un probiotique pourrait s'avérer être encore plus grand avec la possibilité d'une colonisation non seulement chez les nouveau-nés chez qui une administration de probiotiques est prévue, mais aussi pour l'ensemble des nouveau-nés hospitalisés sur une unité néonatale. Cet élément est préoccupant puisqu'il s'agit d'une clientèle qui est vulnérable aux infections nosocomiales. La préparation et l'administration optimales et sécuritaires des probiotiques constituent donc aussi des paramètres importants à considérer en raison du potentiel infectieux. Il est d'ailleurs surprenant de constater que dans le cadre de ce rapport

d'évaluation, tous les établissements universitaires sondés préparent les probiotiques au chevet de l'enfant. Cette pratique nous semble peu sécuritaire au regard de la prévention du risque de colonisation des bris de peau par contact direct ou via les bactéries qui pourraient demeurer en suspension dans l'air.

Par conséquent, il ressort de cette analyse que l'implantation de méthodes sécuritaires de préparation des laits supplémentés par des probiotiques est une étape primordiale à l'introduction systématique de nouvelles bactéries sur une unité néonatale. et ce, dans l'objectif de prévenir la contamination directe du nouveau-né mais, également, du lait qu'il consomme. De plus, il faut prévoir une optimisation des mesures de prévention et de contrôle des infections déjà en place. Afin d'assurer une préparation adéquate des laits destinés aux nouveau-nés prématurés, un projet de laboratoire de lait est en cours au CHU de Québec. Ce projet pourrait constituer une avenue intéressante qui permettrait de préparer le lait des nouveau-nés prématurés devant être supplémenté avec des probiotiques de façon optimale et sécuritaire. De plus, rappelons que, d'un point de vue organisationnel, des mesures efficaces doivent être mises en place relativement à la préparation et l'administration sécuritaires du produit, à la prévention et au contrôle des infections ainsi qu'à la capacité de détection des souches de probiotiques en laboratoires

L'administration des probiotiques en néonatalogie : des incertitudes persistent

À la lumière des données probantes disponibles, l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés est-elle une pratique à encourager? Il semble que plusieurs éléments d'incertitudes toujours présents pointent plus dans la direction d'une technologie innovante que d'une pratique reconnue. Malgré que ce sujet soit maintenant étudié depuis près de trois décennies, l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN a fait l'objet d'un nombre limité d'études cliniques de bonne qualité méthodologique qui partagent les mêmes caractéristiques. Malgré la preuve scientifique qui s'accumule, l'incertitude persiste quant aux éléments nécessaires pour évaluer la valeur ajoutée de ce traitement par les probiotiques tels que leurs effets à long terme, les événements indésirables, les coûts et autres impacts organisationnels associés à leur utilisation et implantation à l'unité néonatale. Ces incertitudes s'ajoutent à celles issues de la littérature scientifique, notamment en ce qui a trait à la population à privilégier, aux paramètres du régime thérapeutique à administrer et aux pratiques opérationnelles à employer afin que cette pratique soit efficace et sécuritaire. Rappelons que la clientèle ciblée est vulnérable et que l'administration de probiotiques dans cette population repose sur des paramètres qui, en raison de l'hétérogénéité clinique inhérente aux données probantes disponibles, ne peuvent être définis avec certitude. L'ensemble des incertitudes énumérées soulève également la question de légitimité d'agréger les résultats de toutes ces études.

Concernant la population la plus susceptible de bénéficier de cette mesure préventive, les données probantes publiées à ce jour ont principalement porté sur l'étude de l'effet des probiotiques chez des prématurés de faible poids à la naissance, soit de moins de 1500 g. Peu d'études ont été réalisées dans des populations de nouveau-nés dont le poids à la naissance est inférieur à 1000 g chez ceux pesant entre 1500 g et 2500 g à la naissance. L'état actuel des données probantes incite à la prudence concernant l'extrapolation des résultats issus de la littérature pour ces sous-populations. Bien que la réalisation d'une étude ayant une puissance statistique acceptable pour une population de prématurés de moins de 1000 g représente un défi de taille en raison de la prévalence de cet événement (environ 600 cas par année au Canada), des études supplémentaires seraient tout de même nécessaires afin de déterminer l'efficacité et la valeur ajoutée de l'administration de probiotiques dans cette sous-population. Par ailleurs, les paramètres du régime thérapeutique liés à l'administration des probiotiques sont probablement ceux qui varient le plus d'une étude à l'autre et qui limitent la généralisation de cette pratique à plusieurs milieux de soins en néonatalogie. En effet, le type de probiotiques, la dose à administrer, la viabilité des microorganismes, le moment d'initiation et le mode d'administration ainsi que la durée du traitement ne sont pas standardisés. Les analyses exploratoires réalisées par l'UETMIS suggèrent que l'effet protecteur des probiotiques semble accru lorsqu'une mixture de lactobacilles et bifidobactéries est administrée. Toutefois, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats qui reposent sur un petit nombre d'études dont les effets possibles d'autres facteurs sur la prévention de l'ECN n'ont pas été contrôlés.

Il importe également de souligner que, malgré un niveau de preuve élevé attribué par les auteurs, l'association ASPEN demeure prudente dans ses recommandations face à l'utilisation des probiotiques en prévention de l'ECN. Cette société américaine soutient que les données probantes disponibles sont insuffisantes pour recommander l'usage de probiotiques chez les nouveau-nés à risque de développer une ECN. L'ASPEN rappelle aussi que ces produits n'ont pas reçu l'aval de

la FDA pour cette indication et que plusieurs recherches sont requises afin de définir des paramètres optimaux du régime thérapeutique à employer. Toutefois, il n'est pas rare d'observer l'usage d'interventions en néonatalogie n'ayant pas reçu une approbation officielle d'organismes réglementaires. Dans le même esprit, on peut rappeler qu'aucun probiotique n'a été approuvé par Santé Canada pour cette indication. Peu d'auteurs d'études de synthèse ont pris en considération l'hétérogénéité clinique au regard du régime thérapeutique. Dans les revues systématiques révisées dans le cadre de ce rapport, seul celle de Mihastch *et al.* conclut que, pour l'instant, l'utilisation des probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés de façon routinière n'est pas justifiée considérant le niveau des preuves actuelles. Selon ces auteurs, de grandes études indépendantes de bonne qualité sont nécessaires pour confirmer l'effet des probiotiques sur l'incidence de l'ECN et la mortalité ainsi que pour définir le régime thérapeutique. Peu de centres hospitaliers dans le monde ont introduit les probiotiques pour la clientèle des unités néonatales. Au Canada, seulement un établissement de santé pédiatrique a implanté récemment cette pratique pour une partie de leur population de nouveau-nés prématurés.

En somme, malgré les résultats positifs publiés dans les différents ECR, des incertitudes quant aux éléments nécessaires pour évaluer la valeur ajoutée des probiotiques persistent. Ces incertitudes s'ajoutent à celles issues de la littérature scientifique, notamment en ce qui a trait à la population à privilégier, aux paramètres du régime thérapeutique à administrer et aux pratiques opérationnelles qui doivent être déployées afin que cette pratique soit efficace et sécuritaire. Dans ce contexte, il est difficile pour le moment de conclure que l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés est une pratique qui devrait être systématisée en néonatalogie dans les établissements de santé.

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant les éléments suivants :

- Le CHU de Québec a pour mission de répondre aux besoins en santé de la personne, d'une manière individualisée et attentive, dans toutes les étapes de sa vie et de questionner constamment les pratiques professionnelles quant à leur pertinence, leurs objectifs et leurs résultats.
- Chez les nouveau-nés prématurés, l'ECN constitue une complication rare mais potentiellement mortelle.
- Il existe peu d'interventions efficaces en néonatalogie permettant de réduire significativement l'incidence de l'ECN.
- L'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés semble efficace.
- L'analyse des données probantes pertinentes au sujet et dont la qualité méthodologique est satisfaisante soutient les bénéfices observés en lien avec cette pratique dans les revues systématiques récentes.
- Les paramètres optimaux du régime thérapeutique associé à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ne sont pas définis (caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement).
- L'administration de probiotiques n'est pas une pratique sans risque pour la santé des nouveau-nés prématurés en ce qui a trait au risque de septicémies.
- Les mesures opérationnelles à mettre en place afin d'en faire une pratique sécuritaire sont peu définies.
- La prévention de l'ECN repose sur un ensemble de mesures comme la promotion de l'allaitement, l'élaboration et la mise en œuvre d'un protocole d'alimentation progressive, l'administration anténatale d'une médication et l'implantation d'un plan d'intervention spécifique à la prévention et au contrôle des infections.

Il est recommandé au CHU de Québec que l'administration de probiotiques pour la prévention de l'ECN soit introduite à l'unité néonatale mais de façon encadrée et documentée notamment quant à son efficacité, son innocuité, sa sécurité et ses impacts organisationnels.

L'UETMIS recommande également que les paramètres d'implantation suivants soient respectés :

- L'administration d'un probiotique doit être concomitante à l'utilisation des autres mesures liées à la prévention de l'ECN (p. ex. : promotion de l'allaitement maternel, alimentation progressive, médication anténatale, prévention et contrôle des infections).
- Le probiotique
 - doit être administré à des nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g à la naissance
 - doit être homologué par Santé Canada pour une utilisation en pédiatrie
 - doit être disponible en tout temps (7 jours par semaine, 24 heures par jour).
 - ne doit pas être reconstitué au chevet de l'enfant mais dans un endroit sécuritaire et adjacent à l'unité néonatale par du personnel qualifié (p. ex. : un laboratoire de lait).
- Les paramètres du régime thérapeutique doivent être décrits et circonscrits dans un protocole (probiotique choisi et ses caractéristiques, dose, moment de l'introduction, durée du traitement, voie d'administration).
- Le médecin traitant doit être le seul responsable d'inscrire le probiotique au plan de traitement du nouveau-né.
- Les informations ajoutées au dossier médical doivent être consignées sur un formulaire d'administration des médicaments (FADM).

- La gestion du probiotique doit être réalisée par le département de pharmacie (commande, maintien de l'inventaire). Le probiotique pourra être conservé à l'unité néonatale selon les besoins et sous approbations du responsable d'unité.
- Les mesures de prévention des infections doivent être révisées et adaptées à la présence de probiotiques sur l'unité néonatale. Le cas échéant, tous changements dans ces mesures doivent être documentés.
- La création d'un comité de planification, d'implantation et de surveillance de l'introduction des probiotiques à l'unité néonatale composé de pharmaciens, d'infirmières, de néonatalogistes, de nutritionnistes et d'un membre du comité de préventions des infections
- Les laboratoires de microbiologie doivent être aptes à détecter chacun des probiotiques qui pourraient être administrés aux nouveau-nés prématurés, et ce, en prévention d'éventuelles septicémies ou autres événements indésirables.
- Le consentement éclairé des parents doit être obtenu avant d'administrer tout probiotique au nouveau-né et consigné dans le dossier médical de l'enfant.

Recommandation 2

Considérant les éléments suivants :

- Le CHU de Québec a pour mission d'explorer de nouvelles hypothèses dans la lutte aux maladies et aux souffrances humaines, et ce, dans une démarche hautement scientifique et intègre.
- Les paramètres optimaux du régime thérapeutique associé à l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ne sont pas définis (caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement).

Il est recommandé au CHU de Québec d'encourager la recherche et la publication d'études en néonatalogie concernant les mesures préventives de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés.

Concernant l'administration des probiotiques en prévention de l'ECN, l'UETMIS suggère que des études soit réalisées afin de définir les paramètres optimaux de ce régime thérapeutique (p. ex. : caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, viabilité des probiotiques, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement et concomitance avec d'autres modes d'interventions en prévention de l'ECN).

8. CONCLUSION

L'objectif de ce rapport d'évaluation était de déterminer si le CHU de Québec devait introduire l'usage des probiotiques en prévention de l'ECN. Les données probantes relatives à l'administration de ces microorganismes chez les nouveau-nés prématurés ont été évaluées sous l'angle de leur efficacité à prévenir l'ECN et de leur innocuité dans la population des nouveau-nés prématurés.

Les résultats issus de la présente analyse sont cohérents avec ceux des études de synthèse sur le sujet et suggèrent que l'administration des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés, en particulier ceux de 1000 g à 1500 g, pourrait aider à réduire le nombre d'ECN dans cette population sans toutefois avoir des impacts significatifs sur la mortalité toutes causes et spécifique à l'ECN. Cependant, étant donné l'hétérogénéité clinique présente dans les études primaires, les paramètres optimaux du régime thérapeutique sont pour le moment difficiles à établir avec certitude. Ces derniers mériteraient d'être précisés afin d'accroître l'efficacité et la sécurité de cette pratique. Les cas de septicémies liées à l'administration des probiotiques documentés chez les nouveau-nés prématurés soulèvent d'ailleurs des inquiétudes et rappellent que cette pratique n'est pas sans risque pour une clientèle plus vulnérable.

Considérant l'ensemble des données probantes disponibles, il en ressort pour le moment que l'administration de probiotiques en prévention de l'ECN chez les nouveau-nés prématurés ne peut pas être envisagée de façon systématique. Toutefois, considérant la nature innovante de cette intervention, l'UETMIS suggère au CHU de Québec que la pratique d'administration des probiotiques pour la prévention de l'ECN soit encadrée et documentée au regard de l'efficacité, de l'innocuité, de la sécurité et des impacts organisationnels. L'UETMIS recommande également d'encourager la recherche en néonatalogie concernant les mesures préventives de l'ECN.

ANNEXES

ANNEXE 1 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE : LITTÉRATURE GRISE ET PROTOCOLES PUBLIÉS

LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
Mots clés : Sites en français : "Probiotiques", "Entérocolite nécrosante", "ECN" Sites en anglais : "Probiotics", "Necrotizing Enterocolitis", "NEC"				
Bases de données et moteurs de recherche				
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	Royaume-Uni	http://www.york.ac.uk/inst/crd/	(5, [34, 35, 80-82])
Cochrane	<i>The Cochrane Library</i>	International	www.thecochranelibrary.com	(5, [34, 35, 80, 82, 83])
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	(2, [37, 84])
Sites Internet généraux				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	0
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	(1, [85])
AMC	Association médicale canadienne	Canada (Ontario)	http://www.amc.ca/	0
ASERNIP-S	<i>Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical</i>	Australie	http://www.surgeons.org/racs/research-and-audit/asernip-s	0
AHTA	<i>Adelaide Health Technology Assessment</i>	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	<i>Center for Evidence-based Medicine</i>	Royaume-Uni	http://www.cebm.net	0
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques	France	http://cedit.aphp.fr/	0
DACEHTA	<i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>	Danemark	http://www.sst.dk/English.aspx	0
DETMIS-CHUM	Direction de l'ETMIS du CHU de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions/detmis	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http://www.has-sante.fr/	0
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>	Irlande	http://www.higa.ie/	0
HSAC	<i>Health Services Assessment Collaboration</i>	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>	États-Unis	www.icer-review.org	0
ICES	<i>Institute for Clinical Evaluative Sciences</i>	Canada (Ontario)	http://www.ices.on.ca/	0
IHE	<i>Institute for Health Economics</i>	Canada (Alberta)	http://www.ihe.ca/	0
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>	International	www.inahta.org/	0
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	http://www.inesss.qc.ca/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	Allemagne	https://www.iqwig.de/institute-for-quality-and-efficiency-in-health.2.en.html	0
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http://www.kce.fgov.be/	0
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>	Royaume-Uni	www.mhra.gov.uk/index.htm	0
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>	Australie	http://www.msac.gov.au/	0
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	0
NIHR HTA	<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme</i>	Royaume-Uni	http://www.hta.ac.uk/	1 en préparation (2015)
NIHW (ancien FINOHTA)	<i>National Institute for Health and Welfare</i>	Finlande	http://www.thl.fi/en_US/web/en	0
NPSA	<i>National Patient Safety Agency</i>	Royaume-Uni	www.npsa.nhs.uk/	0
NZHTA	<i>New Zealand Health Technology Assessment</i>	Nouvelle-Zélande	http://nzhta.chmeds.ac.nz/	0
OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>	Canada (Ontario)	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/ohtac_mn.html	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http://www.who.int/fr/	0
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	Écosse	http://www.sign.ac.uk/	0
TAU-MUHC	<i>Technology Assessment Unit-McGill University Health Center</i>	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0
THETA	<i>Toronto Health Economics and Technology Assessment</i>	Canada (Ontario)	http://theta.utoronto.ca/	0
UETMIS-CHUS	UETMIS du CHU de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/	0
UETMIS-CHUSJ	UETMIS du CHU Sainte-Justine	Canada (Québec)	http://www.chu-sainte-justine.org/Pro/micro-portails.aspx?AxelD=16	0
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force	États-Unis	http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/	0
VATAP	<i>Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP)</i>	États-Unis	http://www.va.gov/vatap/	0
WSHCA-HTAP	<i>Washington State Healthcare Authority – Health Technology Assessment Program</i>	États-Unis	http://www.hta.hca.wa.gov/	0
Sites d'organismes et d'associations professionnelles				
<i>Pédiatrie - Néonatalogie</i>				
	Société canadienne de pédiatrie	Canada	http://www.cps.ca/fr/documents	(1, [86])
	<i>American Academy of Pediatrics</i>	USA	http://www.aap.org	0
	<i>European pediatric association</i>	Royaume-Uni	http://www.epa-unepsa.org/	0
	<i>Royal College of Pediatrics</i>	Royaume-Uni	http://www.rcpch.ac.uk/	0
	<i>Société française de pédiatrie</i>	France	http://www.sfpediatricie.com/	0
Nutrition				
	<i>Academy of Nutrition and Dietetics</i>	États-Unis	www.eatright.org	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
	(anciennement <i>American Dietetic Association</i>)			
ASPEN	<i>American Society of parenteral and enteral nutrition</i>	États-Unis	http://www.nutritioncare.org/	(1, [37])
	<i>British Dietetic Association</i>	Royaume-Uni	http://www.bda.uk.com/	0
	<i>Canadian nutrition Society</i>	Canada	http://www.cns-scn.ca	0
	<i>Dietitians Association of Australia</i>	Australie	http://daa.asn.au/	0
DC	Diététistes du Canada <i>Dietitians of Canada</i>	Canada	http://www.dietitians.ca/	0
	<i>European Society for clinical nutrition and metabolism</i>	Europe	http://www.espen.org/	0
	Ordre professionnel des diététistes du Québec	Canada (Québec)	http://www.opdq.org/	0
	Société francophone de nutrition Clinique et de métabolisme	France	http://www.sfnep.org/	0
Gastroentérologie pédiatrique				
	<i>British Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and nutrition</i>	Royaume-Uni	http://bspghan.org.uk/	0
	<i>Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	Royaume-Uni	http://www.capgan.org/	0
	<i>European Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition</i>	Royaume-Uni	http://www.espgan.med.up.pt/	0
NASPGHN	<i>North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition</i>	États-Unis	http://www.naspgan.org	0
	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	États-Unis	http://naspgn.org/	0
	<i>World gastroenterology association</i>	États-Unis	http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html	(1, [22])
Infectiologie				
	<i>American Society of microbiology</i>	États-Unis	http://www.asm.org/	0
	Association canadienne de microbiologie médicale et d'infectiologie	Canada	http://www.ammi.ca/	0
	<i>European Society of medical microbiology and infectious disease</i>	Europe (Suisse?)	http://www.escmid.org/	0
	<i>Infectious disease society of America</i>	États-Unis	http://www.idsociety.org/Index.aspx	0
Organismes gouvernementaux				
ACSP	Association canadienne de santé publique	Canada	http://www.cpha.ca/fr/default.aspx	0
ASP	Agence de la santé publique du Canada	Canada	http://www.phac-aspc.gc.ca/index-fra.php	0
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	États-Unis	www.cdc.gov	0
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	États-Unis	http://www.fda.gov/default.htm	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n, [réf.])
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec	Canada (Québec)	http://www.inspq.qc.ca/	0
SC	Santé Canada	Canada	www.hc-sc.gc.ca	0
Autres organisations d'intérêt				
	Donneesprobantes-sante.ca	Canada	http://www.donneesprobantes-sante.ca/home/	0
Moteurs de recherche sur Internet				
-----	Google		www.google.ca	----
-----	Google Scholar		http://scholar.google.ca/	----
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS				17
NOMBRE DE DOUBLONS RETIRÉS				5
NOMBRE DE DOCUMENTS IDENTIFIÉS				12

Dernière recherche effectuée le 29 janvier 2014

PROTOCOLES PUBLIÉS

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
PROSPERO	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	États-Unis	http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/	0
-----	<i>U.S. National Institute for Health Research</i>	États-Unis	http://www.Clinicaltrials.gov	7 (completed or terminated) 7 (active or recruiting) 1 (unknown)
-----	<i>Current Controlled Trials Ltd.</i>	International	http://www.controlled-trials.com	7 (completed) 6 (active or recruiting)

Dernière recherche effectuée le 29 janvier 2014

ANNEXE 2 – STRATÉGIES D'INTERROGATION DES BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

VOLET EFFICACITÉ

PubMed

- #1 "Probiotics"[Mesh] OR "Lactobacillus"[Mesh] OR "Saccharomyces"[Mesh] OR "Bacillus"[Mesh] OR Escherichia coli Nissle 1917 OR "Aspergillus"[Mesh] OR "Lactococcus"[Mesh] OR "Streptococcus"[Mesh] OR "Enterococcus"[Mesh] OR "Yeasts"[Mesh] OR bifidobacterium OR lactobacille* OR bifidobacterie* OR bacteries lactiques OR LGG AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #2 "Enterocolitis, Necrotizing"[Mesh] OR NEC OR "Enterocolitis Necrotizing" AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #3 "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #4 #1 AND #2 AND #3

Embase

- #1 'probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent' OR 'lactobacillus'/exp OR 'lactobacillus' OR 'saccharomyces'/exp OR 'saccharomyces' OR 'bacillus'/exp OR 'bacillus' OR 'aspergillus'/exp OR 'aspergillus' OR 'lactococcus'/exp OR 'lactococcus' OR 'streptococcus'/exp OR 'streptococcus' OR 'enterococcus'/exp OR 'enterococcus' OR 'yeast'/exp OR 'yeast' OR 'bifidobacterium'/exp OR 'bifidobacterium' OR 'lactobacille' OR 'lgg' AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [1-7-2010]/sd AND [embase]/lim
- #2 necrotising OR 'enterocolitis'/exp OR 'necrotizing enterocolitis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [1-7-2010]/sd
- #3 'prematurity'/exp OR 'newborn'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim AND [1-7-2010]/sd
- #4 #1 AND #2 AND #3

Dernière recherche effectuée le 10 décembre 2013

VOLET SÉCURITÉ ET INNOCUITÉ

PubMed

- #1 "Probiotics"[Mesh] OR "Lactobacillus"[Mesh] OR "Saccharomyces"[Mesh] OR "Bacillus"[Mesh] OR Escherichia coli Nissle 1917 OR "Aspergillus"[Mesh] OR "Lactococcus"[Mesh] OR "Streptococcus"[Mesh] OR "Enterococcus"[Mesh] OR "Yeasts"[Mesh] OR bifidobacterium OR lactobacille* OR bifidobacterie* OR bacteries lactiques OR LGG AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #2 "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #3 "Sepsis"[Mesh] AND ("2010/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
- #4 #1 AND #2 AND #3

Embase

- #1 'probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent' OR 'lactobacillus'/exp OR 'lactobacillus' OR 'saccharomyces'/exp OR 'saccharomyces' OR 'bacillus'/exp OR 'bacillus' OR 'aspergillus'/exp OR 'aspergillus' OR 'lactococcus'/exp OR 'lactococcus' OR 'streptococcus'/exp OR 'streptococcus' OR 'enterococcus'/exp OR 'enterococcus' OR 'yeast'/exp OR 'yeast' OR 'bifidobacterium'/exp OR 'bifidobacterium' OR 'lactobacille' OR 'lgg' AND [1-7-2010]/sd AND [embase]/lim
- #2 necrotising OR 'enterocolitis'/exp OR 'necrotizing enterocolitis'/exp AND [embase]/lim AND [1-7-2010]/sd
- #3 'prematurity'/exp OR 'newborn'/exp AND [embase]/lim AND [1-7-2010]/sd
- #4 'sepsis'/exp OR 'newborn sepsis'/exp AND [embase]/lim AND [1-7-2010]/sd
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Dernière recherche effectuée le 10 décembre 2013

ANNEXE 3 – LISTE DES PUBLICATIONS EXCLUES ET RAISONS D'EXCLUSION
VOLET EFFICACITÉ

Raisons d'exclusion	Auteur (année), [réf.]	Types d'études
Ne répond pas aux critères d'inclusion	Alexander <i>et al.</i> (2012) [87] Al-Hosni <i>et al.</i> (2012), [88] Barrington <i>et al.</i> (2011), [89] Benor <i>et al.</i> (2013) [90] Cincinnati Children's Hospital (2010), [84] Guthmann <i>et al.</i> (2010), [91] Hempel <i>et al.</i> (2011), [85] Société canadienne de pédiatrie – Marchand <i>et al.</i> (2012), [86] Meyer <i>et al.</i> (2013), [92] Mugambi <i>et al.</i> (2012), [81] Patel <i>et al.</i> (2012), [93] Sadowska-Krawczenko <i>et al.</i> (2012) [94] Szajewska <i>et al.</i> (2011), [95] Yamasaki <i>et al.</i> (2012), [96] World gastroenterology organisation global guidelines (2011), [22] Zampieri <i>et al.</i> (2013) [97]	ECR ECR Commentaire ECR Guide de pratique Méta-analyse Revue systématique Guide de pratique Résumé de congrès Méta-analyse Revue narrative ECR Revue narrative ECR Guide de pratique ECR
Qualité méthodologique insatisfaisante	Alfaleh <i>et al.</i> (2010), [80] Bernardo <i>et al.</i> (2013), [98] Ritchie <i>et al.</i> (2012), [82] Scotland <i>et al.</i> (2011), [99] Szajewska <i>et al.</i> (2010), [100] Szajewska <i>et al.</i> -2 (2010), [83]	Méta-analyse Méta-analyse Méta-analyse Revue systématique Méta-analyse Méta-analyse
Autre motif : 1) données rapportées d'une autre publication 2) données non pertinentes	1) American pediatric surgical association – Downard <i>et al.</i> (2012), [101] 1) Deshpande <i>et al.</i> (2011), [102] 2) Imam <i>et al.</i> (2012) [103] 1) Sari <i>et al.</i> (2011) [65]	Guide de pratique Revue systématique Guide de pratique ECR

ECR : essai clinique randomisé

VOLET INNOCUITÉ

Raisons d'exclusion	Auteur (année), [réf.]	Types d'études
Ne répond pas aux critères d'inclusion	Honeycutt <i>et al.</i> (2007), [104] Tran et al. (2001), [105] Uchida <i>et al.</i> (2011), [106]	ECR Rapport de cas Rapport de cas
Qualité méthodologique insatisfaisante	Bosante <i>et al.</i> (2013), [107] Yamasaki <i>et al.</i> (2012), [96]	Rétrospective ECR

ANNEXE 4 – CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES

Alfaleh <i>et al.</i> 2011, [34] – Revue systématique avec méta-analyse	
Objectif primaire	Comparer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques en prévention de l'ECN grave et/ou des septicémies chez les nouveau-nés prématurés
Objectif secondaire	Effectuer des sous-analyses afin d'évaluer l'effet des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids (< 1500 g)
Population	Nouveau-nés prématurés (âge gestationnel < 37 semaines) et/ou de petit poids à la naissance (< 2500 g)
Intervention	Administration, par la voie entérale, de probiotiques en prophylaxie sans égard à la dose et au type de probiotique
Comparateurs	Placebo ou absence de traitement
Indicateurs	<p>Primaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECN grave (stade Bell \geq II) • Septicémie nosocomiale (confirmée par culture positive depuis un prélèvement de sang ou d'un fluide cérébrospinal avant le 5^e jour de vie) <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité néonatale globale • ECN (tout stade Bell confondu) • Score composite incluant : septicémie ou ECN ou mortalité • Infection systémique liée à l'administration du probiotique • Durée totale de l'alimentation parentérale • Délai avant l'atteinte d'une alimentation entérale complète • Durée de l'hospitalisation • Anomalie du développement neurologique (paralysie cérébrale, délais cognitif, surdité, cécité) à 18 mois et plus selon l'âge corrigé
Critères d'inclusion et d'exclusion	Inclusion : ECR ou quasi-randomisés réalisés chez des nouveau-nés de moins de 37 semaines d'âge gestationnel et/ou de petit poids à la naissance (< 2500 g), administration par la voie entérale de probiotiques pendant plus de 7 jours
Langues	Aucune restriction appliquée
Stratégie de recherche documentaire	Mots clés utilisés disponibles; stratégie de recherche non rapportée
Bases de données	OVID MEDLINE (1966 – octobre 2010), EMBASE (1980 – octobre 2010), CENTRAL (volume 2, 2010), <i>Society of pediatric research</i> (1998 – 2010), <i>European Society of Pediatric Research</i> (1998 – 2010)
Sélection des études	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion
Évaluation de la qualité	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion
Critères pour évaluer la qualité	Méthode standard de la <i>Cochrane Collaboration</i> et du <i>Neonatal Review Group</i>
Extraction des données	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion
Nombre d'études retenues	16 ECR

Résultats			
	Groupe intervention	Groupe témoin	RR [IC à 95 %]
Incidence de l'ECN (stade Bell \geq 2)*			
Globale (n=13)	32/1371 (2,3 %)	90/1376 (6,5 %)	0,35 [0,24 à 0,52]
Nouveau-nés < 1500 g (n=12)	30/1334 (2,2 %)	89/1344 (6,6 %)	0,34 [0,23 à 0,50]
ECR de bonne qualité méthodologique (n=4)	10/843 (1,2 %)	42/862 (4,9 %)	0,25 [0,13 à 0,49]
Taux de mortalité néonatale*			
Global (n=10)	30/1150 (2,6 %)	80/1181 (6,8 %)	0,40 [0,27 à 0,60]
Causée par l'ECN (n=5)	2/739 (0,3 %)	11/737 (1,5 %)	0,31 [0,10 à 0,94]
Incidence des septicémies*			
Globale (n=13)	194/1347 (14,4 %)	220 1359 (16,2%)	0,90 [0,76 à 1,07]
Liées à l'administration du probiotique	NR	NR	NR
Autres effets indésirables rapportés	NR	NR	NR

*n : nombre d'études incluses afin de calculer le résultat pour cet indicateur

ECR : essai clinique randomisé, NR : donnée non rapportée, RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance

Wang <i>et al.</i> 2012, [35] – Revue systématique avec méta-analyse			
Objectif	Évaluer les effets bénéfiques d'une supplémentation alimentaire en probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de très petit poids à la naissance		
Population	Nouveau-nés prématurés (âge gestationnel < 34 semaines) ou de très petit poids à la naissance (< 1500 g)		
Intervention	Administration, par la voie entérale, de probiotiques sans égard à la dose et au type de probiotique		
Comparateur	NR		
Indicateurs	Primaire : <ul style="list-style-type: none">• ECN grave (stade Bell ≥ II) Secondaires : <ul style="list-style-type: none">• Mortalité• Septicémie (confirmée par cultures bactériennes)		
Critères d'inclusion et d'exclusion	Inclusion: ECR réalisés chez des nouveau-nés de moins de 34 semaines d'âge gestationnel et de très petit poids à la naissance (< 1500 g); incidence de l'ECN grave rapportée, administration par la voie entérale de probiotiques débutée à l'intérieur des 10 premiers jours de vie et poursuivie pendant 7 jours ou plus		
Langues	Aucune restriction appliquée		
Stratégie de recherche documentaire	Mots clés utilisés disponibles; stratégie de recherche non rapportée		
Bases de données	PubMed (janvier 1985 – mars 2011), EMBASE (janvier 1985 – mars 2011), CBM (janvier 1985 – mars 2011)		
Sélection des études	Nombre d'évaluateurs indéterminé; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion entre tous les auteurs		
Évaluation de la qualité	Nombre d'évaluateurs indéterminé; stratégie pour résoudre les désaccords indéterminée		
Critères pour évaluer la qualité	Échelle Jadad et méthode PRISMA		
Extraction des données	Nombre d'évaluateurs indéterminé; stratégie pour résoudre les désaccords indéterminée		
Nombre d'études retenues	20 ECR (4 ECR publiés en chinois)		
Résultats			
	Groupe intervention	Groupe témoin	RR [IC à 95 %]
Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2)*			
Globale (n=20)	43/1941 (2,2 %)	126/1875 (6,7 %)	0,33 [0,24 à 0,46]
Bifidobactéries seules (n= 8)	----	----	0,30 [0,16 à 0,58]
Lactobacilles seuls (n=4)	----	----	0,37 [0,19 à 0,73]
Bifidobactéries + Lactobacilles (n=6)	----	----	0,33 [0,19 à 0,58]
Taux de mortalité néonatale*			
Global (n=13)	73/1494 (4,9 %)	131/1509 (8,7 %)	0,56 [0,43 à 0,73]
Bifidobactéries seules (n=3)	----	----	0,74 [0,18 à 2,97]
Lactobacilles seuls (n=4)	----	----	0,61 [0,38 à 0,97]
Bifidobactéries + Lactobacilles (n=5)	----	----	0,47 [0,26 à 0,87]

Wang <i>et al.</i> 2012, [35] – Revue systématique avec méta-analyse			
Causée par l'ECN	NR	NR	NR
Incidence des septicémies*			
Globale (n=14)	262/1545 (17 %)	291/1545 (18,8 %)	0,90 [0,71 à 1,15]
Bifidobactéries seules (n=3)	----	----	0,84 [0,29 à 2,41]
Lactobacilles seuls (n=4)	----	----	0,79 [0,46 à 1,36]
Bifidobactéries + Lactobacilles (n=5)	----	----	0,90 [0,60 à 1,36]
Liées à l'administration du probiotique	NR	NR	NR
Autres effets indésirables rapportés	NR	NR	NR

*n : nombre d'études incluses afin de calculer le résultat pour cet indicateur

ECR : essai clinique randomisé, NR : donnée non rapportée, RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance

Mihatsh <i>et al.</i> 2012, [36] – Revue systématique avec méta-analyse			
Objectifs	<ul style="list-style-type: none">Analyser systématiquement le niveau d'évidence des ECR publiés concernant l'utilisation des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés ou de très petit poids à la naissance.Évaluer les appuis scientifiques permettant de justifier ou non l'administration systématique de probiotiques pour les indications suivantes : prévention de l'ECN, de la mortalité et des septicémies, amélioration de la tolérance à l'alimentation par la voie entérale.		
Population	Nouveau-nés prématurés ou de très petit poids à la naissance		
Intervention	Administration de probiotiques		
Comparateur	NR		
Indicateurs	<ul style="list-style-type: none">ECN grave (stade Bell \geq II)MortalitéSepticémie (confirmée par cultures bactériennes)		
Critères d'inclusion et d'exclusion	<p>Inclusion: ECR dont au moins l'un des indicateurs suivant est rapporté : ECN, mortalité, septicémie, tolérance à l'alimentation, suivi à long terme du développement neurologique</p> <p>Exclusion : ECR portant sur un paramètre intermédiaire ou biochimique (flore fécale, quantité d'acide gras à chaine courte dans les selles, IgA fécaux, calprotectine fécale, production de cytokine, perméabilité intestinale)</p>		
Langues	Aucune restriction appliquée		
Stratégie de recherche documentaire	Mots clés utilisés disponibles; stratégie de recherche non rapportée		
Bases de données	Medline (1966 – novembre 2010), EMBASE (1966 – novembre 2010), CENTRAL (1966 – novembre 2010), <i>clinicaltrials.gov</i> , <i>Society of Pediatric Research</i> (résumés des congrès 2001 – 2009), <i>European Society of Pediatric Research</i> (résumés des congrès 2001 – 2009)		
Sélection des études	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion en table ronde		
Évaluation de la qualité	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion en table ronde		
Critères pour évaluer la qualité	Méthode standard de la <i>Cochrane Collaboration</i> combinée aux éléments suivants : définition <i>a priori</i> de l'indicateur primaire, méthode utilisée <i>a priori</i> pour déterminer la taille de l'échantillon, méthode de randomisation, dissimulation de la randomisation, l'insu, l'évaluation des indicateurs, données rapportées (complètes ou incomplètes)		
Extraction des données	Deux évaluateurs indépendants; stratégie pour résoudre les désaccords : discussion en table ronde		
Nombre d'études retenues	16 ECR (résultats répartis dans 17 publications, 1 ECR publié en allemand)		
Résultats			
	Groupe intervention	Groupe témoin	RR [IC à 95 %]
Incidence de l'ECN (stade Bell \geq 2)*			
Globale	NR	NR	NR
Bifidobactéries seules (n=3)	3/169 (1.8 %)	9/157 (5.7 %)	0.37 [0.11 à 1.28]

Mihatsh <i>et al.</i> 2012, [36] – Revue systématique avec méta-analyse			
Lactobacilles seul (n=2)	5/334 (1,5 %)	11/331 (3,3 %)	0,46 [0,16 à 1,30]
Taux de mortalité néonatale*			
Global	NR	NR	NR
Bifidobactéries seules (n=3)	3/169 (1,8 %)	1/157 (0,6 %)	2,17 [0,32 à 14,56]
Lactobacilles seul (n=2)	5/39 (12,8 %)	6/41 (14,6 %)	0,88 [0,29 à 2,64]
Causé par l'ECN	NR	NR	NR
Incidence des septicémies*			
Globale	NR	NR	NR
Bifidobactéries seules (n=2)	28/132 (21,2 %)	32/125 (25,6 %)	0,58 [0,10 à 3,26]
Lactobacilles seul (n=3)	33/344 (9,6 %)	6/341 (1,8 %)	0,96 [0,66 à 1,40]
Liées à l'administration du probiotique	NR	NR	NR
Autres effets indésirables rapportés	NR	NR	NR

*n : nombre d'études incluses afin de calculer le résultat pour cet indicateur

ECR : essai clinique randomisé, NR : donnée non rapportée, RR : risque relatif, IC : intervalle de confiance

ANNEXE 5 – RÉPARTITION DES ECR INCLUS DANS LES PUBLICATIONS RETENUES ET ISSUS DE LA MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES

Auteur (année), [réf.]	Alfaleh <i>et al.</i> (2011), [34]				Wang <i>et al.</i> (2012), [35]				Mihatsch <i>et al.</i> (2012), [36]				ASPEN (2012), [37]	UETMIS (2010),	UETMIS (2014)		
	ECN	MORTALITÉ	SEPTICÉMIE	TOTAL	ECN	MORTALITÉ	SEPTICÉMIE	TOTAL	ECN ^a	MORTALITÉ ^a	SEPTICÉMIE ^a	TOTAL	ECN (TOTAL)	ECN (TOTAL)	ECN	MORTALITÉ	SEPTICÉMIE
Awad <i>et al.</i> (2010), [44]												X	X				
Bin-Nun <i>et al.</i> (2005), [45]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X			
Braga <i>et al.</i> (2011), [46]					X	X	X	X				X	X		X	X	X
Costalos <i>et al.</i> (2003), [57]	X		X	X	X		X	X						X			
Dani <i>et al.</i> (2002), [51]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X
Demirel <i>et al.</i> (2013), [40]															X	X	X
Di <i>et al.</i> (2010), [53] (<i>article en chinois</i>)					X			X									
Fernandez-Carrocera <i>et al.</i> (2013), [42]															X	X	X
Huang <i>et al.</i> (2009), [68] (<i>article en chinois</i>)					X			X									
Ke <i>et al.</i> (2008), [54] (<i>article en chinois</i>)					X			X									
Jacobs <i>et al.</i> (2013), [39]															X	X	X
Kitajima <i>et al.</i> (1997), [58]	X	X	X	X	X	X	X	X				X					
Li <i>et al.</i> (2004), [59]				X													
Lin <i>et al.</i> (2005), [48]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Lin <i>et al.</i> (2008), [47]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Manzoni <i>et al.</i> (2006), [55]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Manzoni <i>et al.</i> (2009), [52]	X	X	X	X	X	X	X	X									
Mihatsch <i>et al.</i> (2010), [49]					X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Millar <i>et al.</i> (1993), [60]			X	X							X	X					
Mohan <i>et al.</i> (2006), [62]	X			X	X			X	X	X		X		X			
Mohan <i>et al.</i> (2008), [61]												X					
Oncel <i>et al.</i> (2013), [38]															X	X	X
Ren <i>et al.</i> (2010), [69] (<i>article en chinois</i>)					X			X									
Reuman <i>et al.</i> (1986), [63]		X		X													
Rojas <i>et al.</i> (2012), [43]															X	X	X
Rougé <i>et al.</i> (2009), [64]	X	X	X	X	X	X	X	X				X		X	X	X	X

Auteur (année), [réf.]	Alfaleh <i>et al.</i> (2011), [34]				Wang <i>et al.</i> (2012), [35]				Mihatsch <i>et al.</i> (2012), [36]				ASPEN (2012), [37]	UETMIS (2010),	UETMIS (2014)		
Samanta <i>et al.</i> (2009), [50]	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X			
Sari <i>et al.</i> (2011), [65]	X		X	X	X	X	X	X							X	X	X
Serce <i>et al.</i> (2013), [41]															X	X	X
Stratiki <i>et al.</i> (2007), [66]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X
Uhlemann <i>et al.</i> (1999), [56] (<i>article en allemand</i>)												X					
Underwood <i>et al.</i> (2009), [67]					X			X									
NOMBRE D'ÉTUDES INCLUES DANS LES ANALYSES	13	10	13	16	20	13	14	20	5	5	5	16	7	10	15	13	15

^a Indicateur évalué selon le type de probiotique administré (mesure globale de l'effet non évaluée), ECN : entérocolite nécrosante

ANNEXE 6 – CARACTÉRISTIQUES DES ECR INCLUS DANS LES PUBLICATIONS RETENUES ET ISSUS DE LA MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
<p>Awad et al. (2010), [44]</p> <p>Groupe A : probiotiques vivants</p> <p>Groupe B : probiotiques inactivés</p>	<p>Indicateurs primaires : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) et des septicémies</p> <p>Indicateurs secondaires : effets sur la colonisation de l'intestin</p> <p>Critères d'inclusion : âge gestationnel entre 28 et 41 semaines, poids à la naissance entre 1,1 kg et 4,3 kg, sans malformation congénitale majeure (spécialement celles affectant l'apport sanguin à l'estomac), sans anomalie cardiaque, sans anomalie du tractus gastro-intestinal</p>			<p>Intervention</p> <p>A : n = 60 (36 prématurés)</p> <p>B : n = 60 (37 prématurés)</p> <p>Alimentation + probiotiques</p> <p>Probiotique utilisé : <i>L. rhamnosus GG</i></p> <p>Dose totale : 6X10⁹ UFC/jour vivants ou inactivés par des UV</p> <p>Début de l'intervention : NR</p> <p>Durée de l'intervention : NR</p>	<p>Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) :</p> <p>A : 0/60 (0 %) versus 5/30 (16,7 %)</p> <p>B : 1/60 (1,7 %) versus 5/30 (16,7 %)</p> <p>Taux de mortalité :</p> <p>A : 5/60 (8,3 %) versus 6/30 (20 %)</p> <p>B : 14/60 (23,3 %) versus 6/30 (20 %)</p> <p>Taux de mortalité causée par l'ECN : NR</p> <p>Incidence des septicémies :</p> <p>A : 27/60 (45 %) versus 19/30 (63,3 %)</p> <p>B : 32/60 (52,3 %) versus 19/30 (63,3%)</p> <p>Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR</p> <p>Durée de l'hospitalisation :</p> <p>7 à 14 jours versus 7 à 14 jours</p>
		Groupe intervention	Groupe témoin		
	Âge gestationnel moyen (semaines)	A : 35,1 \pm 3,7 B : 34,9 \pm 3,5	36,0 \pm 2,9		
	Poids à la naissance moyen (g)	A : 2280 \pm 800 B : 2260 \pm 980	2260 \pm 890		
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR		
	Naissance par césarienne	A : 55,6 % B : 56,8 %	75 %		
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	A : 6,7 %	20 %	<p>Témoin</p> <p>n = 30 (16 prématurés)</p> <p>Alimentation seule</p>	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
		B : 15 %			
	Alimentation mixte	A : 81,7 %	63 %		
		B : 68,3 %			
	Alimentation avec formulation	A : 6,7 %	6,7 %		
		B : 6,7 %			
	Voie d'alimentation	entérale	entérale		
	Volume maximal ingéré	NR	NR		
	Augmentation du volume ingéré	NR	NR		
Qualité méthodologique : insatisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR	
Motif d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologique insatisfaisante				Conflit d'intérêts : NR	

NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Bin-Nun <i>et al.</i> (2005), [45]	Indicateur primaire : incidence et sévérité de l'ECN (sans égard au stade)		Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) :
	Indicateur secondaire : ND		n = 72	1/72 (1,4 %) versus 10/73 (14 %)
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, alimentation débutée un jour de la semaine, admis à l'unité néonatale entre septembre 2001 et septembre 2004		Alimentation + probiotiques	Taux de mortalité :
			Probiotiques utilisés :	3/72 (4 %) versus 8/73 (11 %)
			<i>B. infantis</i> (3,5X10 ⁸ UFC)	Taux de mortalité causée par l'ECN :
			<i>S. thermophilus</i> (3,5X10 ⁸ UFC)	0/72 (0 %) versus 3/73 (4,1 %)
			<i>B. bifidus</i> (3,5X10 ⁸ UFC)	Incidence des septicémies :
			Dose totale : 1,05x10 ⁹ UFC/jour	36 événements (31 sujets) versus
			Début de l'intervention : NR	28 événements (24 sujets)
			Durée de l'intervention :	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
			Jusqu'à la 36 ^e semaine d'âge post conceptuel	Durée de l'hospitalisation : NR
			Témoin	
			n = 73	
			Alimentation seule	
Qualité méthodologique : insatisfaisante			Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui	
Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologique insatisfaisante et discordance notée entre les données observées et celles publiées			Conflit d'intérêts : NR	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Braga <i>et al.</i> (2011), [46]	Indicateur primaire : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2)		Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) :
	Indicateur secondaire : ND		n = 119	0/119 (0 %) versus 4/112 (3,6 %)
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance entre 750 g et 1499 g (< 1500 g), sans maladie congénitale, sans anomalie chromosomique, sans infection congénitale		Alimentation + probiotiques	Taux de mortalité :
				26/119 (21,8 %) versus 27/112 (24,1 %)
			Probiotiques utilisés :	Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
			<i>L. casei</i> (UFC : NR)	
			<i>B. breve</i> (UFC : NR)	
			Dose totale :	Incidence des septicémies :
			3,5X10 ⁷ à 3,5X10 ⁹ UFC/jour	40/119 (33,6 %) versus 42/112 (37,5 %)
			Début de l'intervention :	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
			à 2 jours de vie	
			Durée de l'intervention :	Durée de l'hospitalisation : NR
			28 jours	
			Témoin	
			n = 112	
			Alimentation seule	
Qualité méthodologique : satisfaisante			Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)			Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)																																									
Costalos <i>et al.</i> (2003), [57]	Indicateurs primaires : tolérance à une supplémentation en <i>S. boulardii</i> , diminution des pathogènes nosocomiaux dans l'intestin Indicateur secondaire : rôle de <i>S. boulardii</i> sur la fonction gastro-intestinale Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel entre 28 et 32 semaines, sans anomalie gastro-intestinale majeure, sans traitement avec un antifongique ou un antibiotique, non allaité		Intervention n = 51 Alimentation + probiotiques + polyamine (15 nmol/dl) Probiotique utilisé : <i>S. boulardii</i> Dose totale : 1X10 ⁹ UFC/jour Début de l'intervention : NR Durée de l'intervention : 30 jours (valeur médiane)	Incidence de l'ECN (stade indéterminé) : 5/51 (9,8 %) versus 6/36 (16,7 %) Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : 3/51 (5,8 %) versus 3/36 (8,3 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR																																									
		<table><thead><tr><th></th><th>Groupe intervention</th><th>Groupe témoin</th></tr></thead><tbody><tr><td>Âge gestationnel médian (semaines)</td><td>31,1</td><td>31,8</td></tr><tr><td>Poids à la naissance médian (g)</td><td>1651</td><td>1644</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>49 %</td><td>38 %</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>19,6 % (> 6h)</td><td>16 % (> 6h)</td></tr><tr><td>Prise de corticostéroïdes anténatale</td><td>88 %</td><td>86 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatale</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Allaitement exclusif</td><td>----</td><td>----</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>----</td><td>----</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale</td><td>entérale</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré médian</td><td>155 ml/kg</td><td>148 ml/kg</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>NR</td><td>NR</td></tr></tbody></table>		Groupe intervention	Groupe témoin	Âge gestationnel médian (semaines)	31,1	31,8	Poids à la naissance médian (g)	1651	1644	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR	Naissance par césarienne	49 %	38 %	Rupture des membranes prolongée	19,6 % (> 6h)	16 % (> 6h)	Prise de corticostéroïdes anténatale	88 %	86 %	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	Allaitement exclusif	----	----	Alimentation mixte	----	----	Alimentation avec formulation	100 %	100 %	Voie d'alimentation	entérale	entérale	Volume maximal ingéré médian	155 ml/kg	148 ml/kg	Augmentation du volume ingéré	NR	NR	Témoin n = 36 Alimentation seule + polyamine (15 nmol/dl)
	Groupe intervention	Groupe témoin																																											
Âge gestationnel médian (semaines)	31,1	31,8																																											
Poids à la naissance médian (g)	1651	1644																																											
≤ 1500 g à la naissance	NR	NR																																											
Naissance par césarienne	49 %	38 %																																											
Rupture des membranes prolongée	19,6 % (> 6h)	16 % (> 6h)																																											
Prise de corticostéroïdes anténatale	88 %	86 %																																											
Antibiothérapie anténatale	NR	NR																																											
Allaitement exclusif	----	----																																											
Alimentation mixte	----	----																																											
Alimentation avec formulation	100 %	100 %																																											
Voie d'alimentation	entérale	entérale																																											
Volume maximal ingéré médian	155 ml/kg	148 ml/kg																																											
Augmentation du volume ingéré	NR	NR																																											
Qualité méthodologique : insatisfaisante Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i> NR : non rapporté			Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêts : NR																																										

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Dani et al. (2002), [51]	Indicateur primaire : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2)			Intervention n = 295 Alimentation + probiotiques	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 4/295 (1,4 %) versus 8/290 (2,8 %) Taux de mortalité : NR
	Indicateurs secondaires : incidences des septicémies et des infections du tractus urinaire				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 33 semaines ou poids à la naissance < 1500 g, sans malformation congénitale majeure				
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotique utilisé : <i>L. rhamnosus GG</i> Dose totale : 6X10 ⁹ UFC/jour Début de l'intervention : à la discrétion du médecin Durée de l'intervention : jusqu'au congé de l'hospitalisation	Taux de mortalité causée par l'ECN : 0/295 (0 %) versus 2/290 (0,7 %) Incidence des septicémies : 14/295 (4,7 %) versus 12/290 (4,1 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
	Âge gestationnel moyen (semaines)	30,8 ± 2,5	30,7 ± 2,3		
	Poids à la naissance moyen (g)	1325 ± 361	1345 ± 384		
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR		
	Naissance par césarienne	76 %	82 %		
	Rupture des membranes prolongée	16,4% (durée : NR)	11,4% (durée : NR)		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	73 %	67 %		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	63,4%	63,8 %		
	Alimentation mixte	1 %	1,7 %		
	Alimentation avec formulation	35,6 %	34,5 %		
	Voie d'alimentation	orale	orale		
Volume maximal ingéré	NR	NR			
Augmentation du volume ingéré	NR	NR			
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité) NR : non rapporté				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêts : NR	

NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Demirel <i>et al.</i> (2013), [40]	Indicateur primaire : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2), taux de mortalité			Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) :
	Indicateurs secondaires : incidence des septicémies clinique ou prouvées par une culture bactérienne, difficultés liées à l'alimentation, délai à l'alimentation entérale exclusive			n = 135	6/135 (4,4 %) versus 7/136 (5,1 %)
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel ≤ 32 semaines et poids à la naissance ≤ 1500 g qui supporte l'alimentation par la voie entérale, sans malformation congénitale			Alimentation + probiotiques	Taux de mortalité :
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotique utilisé :	5/135 (3,7 %) versus 5/136 (3,6 %)
	Âge gestationnel moyen (semaines)	29,4 ± 2,3	29,2 ± 2,5	<i>S. boulardii</i>	Taux de mortalité causée par l'ECN :
	Poids à la naissance moyen (g)	1164 ± 261	1131 ± 284	Dose totale : 5X10 ⁹ UFC/jour	aucun cas dans les deux groupes
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 5	Début de l'intervention :	Incidence des septicémies :
	Naissance par césarienne	78 %	83%	dans les premières 48 heures de vie (signes vitaux stables)	20/135 (14,9 %) versus 21/136 (15,4 %)
	Rupture des membranes prolongée	8,9 % (durée : NR)	8,1 % (durée : NR)	Durée de l'intervention :	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
	Prise de corticostéroïdes anténatale	55 %	53 %	NR	Durée de l'hospitalisation médiane :
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		47 (6-120) versus 43 (4-134)
	Allaitement exclusif	70,1%	64,1 %		
	Alimentation mixte	NR	NR	Témoin	
Alimentation avec formulation	NR	NR	n = 136		
Voie d'alimentation	entérale	entérale			
Volume maximal ingéré	NR	NR	Alimentation		
Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j			
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)				Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	

NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)																																															
Fernandez-Carrocerá <i>et al.</i> (2013), [42]	Indicateur primaire : incidence de l'ECN (stade Bell IIA à IIIB) Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont les septicémies prouvées par une culture bactérienne, l'apnée, la proportion de sujet petit pour l'âge gestationnelle, l'anémie, la persistance du canal artériel et le taux de mortalité Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, alimenté par la voie entérale, score Apgar > 6 évalué à 5 minutes, sans malformation gastro-intestinale, sans syndrome génétique, sans asphyxie, sans ECN de stade Bell IA-IB			Intervention n = 75 Alimentation + probiotiques Probiotiques utilisés : L. <i>acidophilus</i> (1X10 ⁹ UFC) L. <i>rhamnosus GG</i> (4,4X10 ⁸ UFC) L. <i>casei</i> (1X10 ⁹ UFC) L. <i>plantarum</i> (1,76X10 ⁸ UFC) B. <i>infantis</i> (2,76X10 ⁷ UFC) S. <i>thermophilus</i> (6,6X10 ⁵ UFC) Dose totale : 2,64X10 ⁹ UFC/jour Début de l'intervention : NR Durée de l'intervention : NR	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 6/75 (8 %) versus 12/75 (16 %) Taux de mortalité : 1/75 (1,3 %) versus 7/75 (9,3 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies (n estimé) : 42/75 (56 %) versus 44/75 (58,7 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : 0/75 (0 %) versus 0/75 (0 %) Durée de l'hospitalisation médiane : 45 (13 – 134) jours versus 40 (8 – 120) jours																																															
		<table><tr><th></th><th>Groupe intervention</th><th>Groupe témoin</th></tr><tr><td>Âge gestationnel médian (semaines)</td><td>31,2 (26 – 34,5)</td><td>31 (27 – 36)</td></tr><tr><td>Poids à la naissance médian (g)</td><td>1090 (580 – 1495)</td><td>1170 (540 – 1492)</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>18,7 % (durée : NR)</td><td>28 % (durée : NR)</td></tr><tr><td>Prise de corticostéroïdes anténatale</td><td>66,7 %</td><td>70,7 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatale</td><td>26,7 %</td><td>30,7 %</td></tr><tr><td>Allaitement exclusif</td><td>21,3 %</td><td>14,7 %</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>57,3 %</td><td>69,3 %</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>21,3 %</td><td>16 %</td></tr><tr><td></td><td>(> 50 % de formulation)</td><td>(> 50 % de formulation)</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale</td><td>entérale</td></tr><tr><td></td><td>(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)</td><td>(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré</td><td>100 ml/kg/j</td><td>100 ml/kg/j</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>selon le protocole de l'établissement</td><td>selon le protocole de l'établissement</td></tr></table>		Groupe intervention		Groupe témoin	Âge gestationnel médian (semaines)	31,2 (26 – 34,5)	31 (27 – 36)	Poids à la naissance médian (g)	1090 (580 – 1495)	1170 (540 – 1492)	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	Naissance par césarienne	NR	NR	Rupture des membranes prolongée	18,7 % (durée : NR)	28 % (durée : NR)	Prise de corticostéroïdes anténatale	66,7 %	70,7 %	Antibiothérapie anténatale	26,7 %	30,7 %	Allaitement exclusif	21,3 %	14,7 %	Alimentation mixte	57,3 %	69,3 %	Alimentation avec formulation	21,3 %	16 %		(> 50 % de formulation)	(> 50 % de formulation)	Voie d'alimentation	entérale	entérale		(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)	(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)	Volume maximal ingéré	100 ml/kg/j	100 ml/kg/j	Augmentation du volume ingéré	selon le protocole de l'établissement	selon le protocole de l'établissement	Témoin n = 75 Alimentation seule
		Groupe intervention	Groupe témoin																																																	
Âge gestationnel médian (semaines)	31,2 (26 – 34,5)	31 (27 – 36)																																																		
Poids à la naissance médian (g)	1090 (580 – 1495)	1170 (540 – 1492)																																																		
≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %																																																		
Naissance par césarienne	NR	NR																																																		
Rupture des membranes prolongée	18,7 % (durée : NR)	28 % (durée : NR)																																																		
Prise de corticostéroïdes anténatale	66,7 %	70,7 %																																																		
Antibiothérapie anténatale	26,7 %	30,7 %																																																		
Allaitement exclusif	21,3 %	14,7 %																																																		
Alimentation mixte	57,3 %	69,3 %																																																		
Alimentation avec formulation	21,3 %	16 %																																																		
	(> 50 % de formulation)	(> 50 % de formulation)																																																		
Voie d'alimentation	entérale	entérale																																																		
	(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)	(lorsque 100 ml/kg/j est toléré)																																																		
Volume maximal ingéré	100 ml/kg/j	100 ml/kg/j																																																		
Augmentation du volume ingéré	selon le protocole de l'établissement	selon le protocole de l'établissement																																																		
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)			Commandite de l'industrie pharmaceutique : non Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt																																																	

NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Jacobs <i>et al.</i> (2013), [39]	<p>Indicateur primaire : incidence d'au moins 1 épisode de septicémie tardive prouvée par une culture bactérienne avant la 40^{ème} semaine post-menstruelle ou avant le congé d'hospitalisation</p> <p>Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2), durée d'hospitalisation, durée de l'alimentation intraveineuse, délai à l'alimentation entérale maximale (120 ml/kg/j).</p> <p>Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 32 semaines et poids à la naissance < 1500 g, âgé de moins de 3 jours, sans anomalie congénitale ou chromosomique majeure, présenter une espérance de vie d'au moins trois jours. La mère ne pouvait avoir consommé de supplémentation en probiotiques pendant les dernières soixante-douze heures.</p>		<p>Intervention n = 548</p> <p>Alimentation + probiotiques</p> <p>Probiotiques utilisés : B. <i>infantis</i> (3X10⁸ UFC) S. <i>thermophilus</i> (3,5X10⁸ UFC) B. <i>lactis</i> (3,5X10⁸ UFC) Dose totale : 1,0X10⁹ UFC/jour</p> <p>Début de l'intervention : Lorsque l'enfant supporte une alimentation de 1 ml/4 heures</p> <p>Durée de l'intervention : Jusqu'au congé de l'hospitalisation</p>	<p>Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 11/548 (2 %) versus 24/551 (4,4 %)</p> <p>Bébés < 1000 g : 10/235 (4,3 %) versus 14/239 (5,9 %) Bébés \geq 1000 g : 1/313 (0,3 %) versus 10/312 (3,2 %)</p> <p>Bébés < 28 semaines : 11/219 (5,0 %) versus 17/235 (7,2 %) Bébés \geq 28 semaines : 0/329 (0 %) versus 7/316 (2,2 %)</p> <p>Taux de mortalité : 27/548 (4,9 %) versus 28/551 (5,1 %)</p> <p>Taux de mortalité causée par l'ECN : 4/548 (0,7 %) versus 11/551 (2,0 %)</p>
	<p>Âge gestationnel moyen (semaines) Poids à la naissance moyen(g) ≤ 1500 g à la naissance Naissance par césarienne Rupture des membranes prolongée Prise de corticostéroïdes anténatale Antibiothérapie anténatale Allaitement exclusif Alimentation mixte Alimentation avec formulation Voie d'alimentation Volume maximal ingéré Augmentation du volume ingéré</p>	<p>Groupe intervention</p> <p>27,9 \pm 2,0 1063 \pm 259 100 % 65,5 % NR 91,6 % 47,8 % 95,6 % NR NR entérale 120 ml/kg/j NR</p>	<p>Groupe témoin</p> <p>27,8 \pm 2,0 1048 \pm 260 100 % 68,4 % NR 90,7 % 49 % 96,9 % NR NR entérale 120 ml/kg/j NR</p>	<p>Témoin n = 541</p> <p>Alimentation + maltodextrine</p> <p>Incidence des septicémies : 72/548 (13,1 %) versus 89/551 (16,2 %)</p> <p>Bébés < 1000 g : 53/235 (22,6 %) versus 58/239 (24,3 %) Bébés \geq 1000 g : 19/313 (6,1 %) versus 31/312 (9,9 %)</p> <p>Bébés < 28 semaines : 54/219 (24,7 %) versus 55/235 (23,4 %) Bébés \geq 28 semaines : 18/329 (5,5 %) versus 34/316 (10,8 %)</p> <p>Incidence des septicémies causées par les probiotiques : 0/548 (0 %) versus 0/551 (0 %)</p> <p>Durée de l'hospitalisation médiane : 71 (54 – 925) jours versus 74 (58 – 93) jours</p>
<p>Qualité méthodologique : satisfaisante</p> <p>Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)</p> <p>NR : non rapporté</p>			<p>Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui (le probiotique a été fourni par la compagnie)</p> <p>Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt</p>	

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Kitajima <i>et al.</i> (1997), [58]	Indicateurs primaires : effets sur la colonisation intestinale		Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : NR Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
	Indicateur secondaire : ND		n = 45	
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, sans anomalie majeure, sans asphyxie, sans retard de croissance intra-utérin		Alimentation + probiotiques	
		Groupe intervention	Groupe témoin	
	Âge gestationnel moyen (semaines)	28,3 \pm 2,3	28,2 \pm 2,1	
	Poids à la naissance moyen (g)	1026 \pm 241	1026 \pm 205	
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	
	Naissance par césarienne	NR	NR	
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR	
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	
	Allaitement exclusif	oui (% : NR)	oui (% : NR)	
Qualité méthodologique : insatisfaisante Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>	Alimentation mixte	----	----	Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêts : NR
	Alimentation avec formulation	oui (% : NR)	oui (% : NR)	
	Voie d'alimentation	NR	NR	
	Volume maximal ingéré médian	150 à 180 ml/kg/j	150 à 180 ml/kg/j	
	Augmentation du volume ingéré	10 à 20 ml/kg/j	10 à 20 ml/kg/j	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)	
Li <i>et al.</i> (2004), [59]	Indicateurs primaires : effets sur la microflore intestinale			Intervention A : n = 10 B : n = 10	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR	
	Indicateurs secondaires : incidence des infections et de l'ECN (stade non défini)					
	Critères d'inclusion : bébé de faible poids à la naissance, sans infirmité, sans anomalie chromosomique, sans infection intra-utérine			Alimentation + probiotiques Probiotique utilisé : <i>B. breve</i> Dose totale : 3,2X10 ⁸ UFC/jour Début de l'intervention : A : pendant les premières 24 heures de vie B : plus de 24 heures suivant la naissance Durée de l'intervention : jusqu'au congé de l'hospitalisation	Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : NR Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR	
	Groupe A : intervention débutée pendant les premières 24 heures de vie					
		Groupe intervention	Groupe témoin			
		Âge gestationnel moyen (semaines)	A : 33,8 ± 2,9 B : 33,8 ± 3,2			32,4 ± 3,1
		Poids à la naissance moyen (g)	A : 1523 ± 490 B : 1354 ± 280			1480 ± 237
	Groupe B : intervention débutée plus de 24 heures suivant la naissance	≤ 1500 g à la naissance	NR			NR
		Naissance par césarienne	A : 90 % B : 100 %			90 %
		Rupture des membranes prolongée	NR			NR
		Prise de corticostéroïdes anténatale	NR			NR
		Antibiothérapie anténatale	NR			NR
		Allaitement exclusif	NR			NR
	Alimentation mixte	NR	NR			
	Alimentation avec formulation	NR	NR			
	Voie d'alimentation	intra gastrique	intra gastrique			
	Volume maximal ingéré	NR	NR			
	Augmentation du volume ingéré	NR	NR			
Qualité méthodologique : insatisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui		
Motif d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante				Conflit d'intérêts : NR		

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Lin et al. (2005), [48]	Indicateur primaire : incidence et sévérité de l'ECN (stade Bell ≥ 2), taux de mortalité			Intervention n = 180	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 2/180 (1,1 %) versus 10/187 (5,3 %)
	Indicateur secondaire : ND				
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, âge > 7 jours, nourri par la voie entérale			Alimentation + probiotiques	Taux de mortalité : 7/180 (3,9 %) versus 20/187 (10,73 %)
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotiques utilisés : <i>L. acidophilus</i> (1X10 ⁹ UFC) <i>B. infantis</i> (1X10 ⁹ UFC) Dose totale : 2X10 ⁹ UFC/jour	Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
	Âge gestationnel moyen (semaines)	28,5 \pm 2,5	28,5 \pm 2,5		Incidence des septicémies : 22/180 (12,2 %) versus 36/187 (19,3 %)
	Poids à la naissance moyen (g)	1104 \pm 242	1071 \pm 243		
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %		Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
	Naissance par césarienne	58 %	54 %	Début de l'intervention : lorsque l'état du nouveau-né est jugé stable	
	Rupture des membranes prolongée	29,4% (> 18h)	23 % (> 18h)		Durée de l'hospitalisation : NR
	Prise de corticostéroïdes anténatale	67 %	61 %	Durée de l'intervention : NR	
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	100 %	100 %		
	Alimentation mixte	----	----		
	Alimentation avec formulation	----	----		
	Voie d'alimentation	parentérale (si < 1000 g), entérale, orale	parentérale (si < 1000 g), entérale, orale	Témoin n = 187	
	Volume maximal ingéré	NR	NR	Alimentation seule	
	Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j		
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)				Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Lin et al. (2008), [47]	Indicateur primaire : incidence et sévérité de l'ECN (stade Bell ≥ 2)			Intervention n = 217 Alimentation + probiotiques Probiotiques utilisés : L. acidophilus (1X10 ⁹ UFC) B. infantis (1X10 ⁹ UFC) Dose totale : 2X10 ⁹ UFC/jour	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 4/217 (1,8 %) versus 14/217 (56,4 %) Taux de mortalité : 2/217 (0,9 %) versus 9/217 (4,1 %) Taux de mortalité causé par l'ECN : 2/217 (0,9 %) versus 3/217 (1,4 %)
	Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence des septicémies prouvée par une culture bactérienne, quantité hebdomadaire d'aliment ingéré, délai à l'alimentation entérale exclusive, gain de poids hebdomadaire				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 34 semaines, poids à la naissance < 1500 g, nourri par la voie entérale, sans asphyxie grave, sans anomalie chromosomique, sans malformation cardiaque congénitale, sans atrésie intestinale congénitale			Témoin n = 217 Alimentation seule	Incidence des septicémies : 40/217 (19,8 %) versus 24/217 (11,5 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation moyenne : 46 ± 24 jours versus 43 ± 21 jours
		Groupe intervention	Groupe témoin		
	Âge gestationnel moyen (semaines)	NR	NR		
	Poids à la naissance moyen (g)	1028,9 ± 246	1077,3 ± 214,4		
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %		
	Naissance par césarienne	70 %	63 %		
	Rupture des membranes prolongée	21,7% (> 18h)	29,8 % (> 18h)		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	49 %	45 %		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	69,1 %	61,8 %		
Alimentation mixte	30,8 %	38,2 %			
Alimentation avec formulation	----	----			
Voie d'alimentation	parentérale (si < 1000 g), entérale, orale	parentérale (si < 1000 g), entérale, orale			
Volume maximal ingéré	NR	NR			
Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j			
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité) NR : non rapporté				Commandite de l'industrie pharmaceutique : non Conflit d'intérêts : NR	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Manzoni <i>et al.</i> (2006), [55]	Indicateurs primaires : effets sur la microflore intestinale			Intervention n = 39 Alimentation + probiotiques Probiotique utilisé : <i>L. rhamnosus GG</i> Dose totale : 6X10 ⁹ UFC/jour	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 1/39 (2,5 %) versus 3/41 (7,5 %) Taux de mortalité : 5/39 (12,5 %) versus 6/41 (5,4 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
	Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) et des septicémies				
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, âge > 3 jours, nourri par la voie entérale orale, alimenté avec du lait maternel, sans colonisation fongique, sans prise d'antifongique				
		Groupe intervention	Groupe témoin	Témoin n = 41 Alimentation seule	Incidence des septicémies : 15/39 (38 %) versus 17/41 (42 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation moyenne : 30 ± 28 jours versus 35 ± 30 jours
	Âge gestationnel moyen (semaines)	29,6 ± 5	29,3 ± 4		
	Poids à la naissance moyen (g)	1212 ± 290	1174 ± 340		
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %		
	Naissance par césarienne	70 %	65 %		
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	70 %	73 %		
Antibiothérapie anténatale	73 %	83 %			
Allaitement exclusif	100 %	100 %			
Alimentation mixte	----	----			
Alimentation avec formulation	----	----			
Voie d'alimentation	entérale, orale (avec sonde)	entérale, orale (avec sonde)			
Volume maximal ingéré	NR	NR			
Augmentation du volume ingéré	1 ml/kg aux 3 à 6h	1 ml/kg aux 3 à 6h			
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)					

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Manzoni et al. (2009), [52] Groupe A : administration de prébiotiques seuls Groupe B : administration de prébiotiques + probiotiques	Indicateur primaire : incidence des septicémies d'origine bactérienne ou fongique Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) et le taux de mortalité néonatale avant le congé de l'hôpital			Intervention A : n = 153 Alimentation + lactoferrine bovine (100 mg/jour) B : n = 151 Alimentation + lactoferrine bovine (100 mg/jour) + probiotiques Probiotique utilisé : <i>L. rhamnosus GG</i> Dose totale : 6×10^9 UFC/jour Début de l'intervention : pendant les premières 48 heures de vie Durée de l'intervention : 24 à 42 jours, selon le poids de l'enfant	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : A : 3/153 (1,9 %) versus 10/168 (6 %) B : 0/151 (0 %) versus 10/168 (6 %) Taux de mortalité : A : 4/153 (2,6 %) versus 12/168 (7,1 %) B : 6/151 (4 %) versus 12/168 (7,1 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : A : 9/153 (5,9 %) versus 29/168 (17,3 %) B : 7/151 (4,6 %) versus 29/168 (17,3 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : A : 0/153 (0 %) versus 0/168 (0 %) B : 0/151 (0 %) versus 0/168 (0 %) Durée de l'hospitalisation : NR
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 1500 g, âge < 3 jours, sans antifongique, sans septicémie, sans défaillance gastrique				
		Groupe intervention	Groupe témoin		
	Âge gestationnel moyen (semaines)	A : $29,6 \pm 2,5$ B : $29,8 \pm 2,8$	$29,5 \pm 3,2$		
	Poids à la naissance moyen (g)	A : 1142 ± 244 B : 1138 ± 253	1109 ± 269		
	≤ 1500 g à la naissance	A : 100 % B : 100 %	100 %		
	Naissance par césarienne	A : 81 % B : 78,8 %	79,8 %		
	Rupture des membranes prolongée	A : NR B : NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	A : 71,2 % B : 68,9 %	73,2 %		
	Antibiothérapie anténatale	A : 77,8 % B : 74,8 %	76,8 %		
	Allaitement exclusif	A : 27,4 %	22,1 %		

	Alimentation mixte	B : 21,2 % A : 56,9 %	64,8 %	Témoin n = 168	
	Alimentation avec formulation	B : 61,6 % A : 15,7 %	13,1 %	Alimentation seule	
	Voie d'alimentation	B : 17,2 % entérale, orogastrique	entérale, orogastrique		
	Volume maximal ingéré	NR	NR		
	Augmentation du volume ingéré moyen	A : 10 ± 4,5 ml/jour B : 11 ± 3,9 ml/jour	10,6 ± 3,0 ml/jour		
Qualité méthodologique : satisfaisante Motif d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : ne répond pas aux critères d'éligibilité (coadministration d'un prébiotique) NR : non rapporté				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui Conflit d'intérêts : NR	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Mihatsch <i>et al.</i> (2010), [49]	Indicateur primaire : incidence des infections nosocomiales			Intervention n = 91 Alimentation + probiotiques	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 2/91 (2,1 %) versus 4/89 (4 %) Taux de mortalité : 2/91 (2,1 %) versus 1/89 (1,1 %)
	Indicateur secondaire : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2)				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 30 semaines, sans malformation congénitale ou anomalie pouvant compromettre l'alimentation				
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotique utilisé : <i>B. lactis</i> Dose totale : 1,2X10 ¹⁰ UFC/jour	Taux de mortalité causée par l'ECN : 1/91 (1 %) versus 0/89 (0 %)
	Âge gestationnel moyen (semaines)	26,6 ± 1,8	26,7 ± 1,7		
	Poids à la naissance moyen (g)	856 ± 251	871 ± 287		
	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	Début de l'intervention : NR	Incidence des septicémies : 28/91 (30,7 %) versus 29/89 (32,5 %)
	Naissance par césarienne	70 %	69 %		
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR	Durée de l'intervention : 42 jours	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : 0/91 (0 %) versus 0/89 (0 %)
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	18 %	17 %		
	Alimentation mixte	21 %	10 %	Témoin n = 89	Durée de l'hospitalisation : NR
	Alimentation avec formulation	61 %	73 %		
	Voie d'alimentation	entérale	entérale		
Volume maximal ingéré	100 ml/kg/j	100 ml/kg/j	Alimentation + placebo		
Augmentation du volume ingéré	16 ml/kg (selon un protocole standard)	16 ml/kg (selon un protocole standard)			
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui Conflit d'intérêts : NR	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)					
NR : non rapporté					

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Millar <i>et al.</i> (1993), [60]	Indicateurs primaires : effets sur la microflore intestinale, sur la diminution des d'agent pathogène et sur d'autres facteurs cliniques			Intervention n = 10 Alimentation + probiotiques	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
	Indicateur secondaire : ND				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel ≤ 33 semaines				
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotique utilisé : <i>L. rhamnosus GG</i> Dose totale : 2X10 ⁸ UFC/jour Début de l'intervention : au moment où l'alimentation avec du lait débute Durée de l'intervention : 14 jours	Incidence des septicémies : 0/10 (0 %) versus 0/10 (0 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
	Âge gestationnel médian (semaines)	30,5 (26 – 33)	30 (24 – 33)		
	Poids à la naissance médian (g)	1445 (800 – 2560)	1500 (830 – 2150)		
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR		
	Naissance par césarienne	60 %	20 %		
	Rupture des membranes prolongée	20 % (> 24h)	20 % (> 24h)		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	oui (% : NR)	oui (% : NR)		
	Alimentation mixte	oui (% : NR)	oui (% : NR)		
Alimentation avec formulation	oui (% : NR)	oui (% : NR)			
Voie d'alimentation	entérale	entérale			
Volume maximal ingéré	NR	NR			
Augmentation du volume ingéré	NR	NR			
Qualité méthodologique : insatisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : non	
Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>					
				Conflit d'intérêts : NR	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Mohan <i>et al.</i> (2006), [62]	Indicateurs primaires : effets sur la flore bactérienne intestinale		Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : NR Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
	Indicateur secondaire : ND		n = 37	
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 37 semaines, sans anomalie chromosomique, sans VIH, sans malformation intestinale		Alimentation + probiotiques	
		Groupe intervention	Groupe témoin	
	Âge gestationnel moyen (semaines)	NR	NR	
	Poids à la naissance moyen (g)	NR	NR	
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR	
	Naissance par césarienne	87 %	91 %	
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR	
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	
	Allaitement exclusif	----	----	
	Alimentation mixte	----	----	
	Alimentation avec formulation	100 %	100 %	
	Voie d'alimentation	NR	NR	
	Volume maximal ingéré	NR	NR	
	Augmentation du volume ingéré	NR	NR	
Qualité méthodologique : insatisfaisante			Témoin	
Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>			n = 32	
			Alimentation seule + placebo	
			Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui	
			Conflit d'intérêts : NR	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Mohan <i>et al.</i> (2008), [61]	Indicateurs primaires : effets sur le gain de poids, la colonisation de l'intestin, la fonction immunitaire			Intervention n = 37	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR
	Indicateur secondaire : ND			Alimentation + probiotiques	Taux de mortalité : NR
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 37 semaines				Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
		Groupe intervention	Groupe témoin	Probiotique utilisé : Bifidobacterium lactis Bb12	Incidence des septicémies : NR
	Âge gestationnel moyen (semaines)	31,05 \pm 2,31	31,27 \pm 2,56	Dose totale :	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
	Poids à la naissance moyen (g)	1449 \pm 343	1398 \pm 331	1,6X10 ⁹ UFC/jour (jours 1 à 3)	
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR	4,8X10 ⁹ UFC/jour (jour 4 et plus)	
	Naissance par césarienne	86,5 %	90,6 %	Début de l'intervention :	Durée de l'hospitalisation : NR
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	pendant les premières 24 heures de vie	
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	83,8 %	84,4 %	Durée de l'intervention :	
	Alimentation mixte	----	----	21 jours	
	Alimentation avec formulation	16,2 %	15,6 %		
	Voie d'alimentation	orale	orale		
	Volume maximal ingéré	NR	NR	Témoin n = 32	
	Augmentation du volume ingéré	NR	NR	Alimentation seule + placebo	
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui	
Motif d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>				Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)																																										
Oncel et al. (2013), [38]	Indicateurs primaires : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2), taux de mortalité après le 7 ^e jour de vie Indicateurs secondaires : incidence des septicémies prouvées par une culture bactérienne, tolérance à l'alimentation, délai à l'alimentation entérale complète, durée de l'hospitalisation, événements indésirables (septicémies causées par <i>L. reuteri</i> , flatulence, diarrhée) Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel ≤ 32 semaines, poids à la naissance ≤ 1500 g, pouvant vivre assez longtemps pour être alimenté par la voie entérale, sans anomalies congénitales majeures			Intervention n = 200 Alimentation + probiotiques (reconstitué dans l'huile; 5 gouttes) Probiotique utilisé : <i>L. reuteri DSM 17938</i> Dose totale : 5X10 ⁸ UFC/jour Début de l'intervention : au moment où l'alimentation débute Durée de l'intervention : jusqu'au décès ou au congé de l'hospitalisation	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 8/200 (4 %) versus 10/200 (5 %) Bébés < 1000 g : 5/93 (5,4 %) versus 9/103 (8,7 %) Bébés 1000 - 1500 g : 3/107 (2,8 %) versus 1/97 (1 %) Taux de mortalité : 15/200 (7,5 %) versus 20/200 (10 %) Bébés < 1000 g : 11/93 (11,8 %) versus 17/103 (16,5 %) Bébés 1000 - 1500 g : 4/107 (3,7 %) versus 3/97 (3,1 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : 3/200 (1,5 %) versus 4/200 (2 %) Bébés < 1000 g : 2/93 (2,2 %) versus 3/103 (2,9 %) Bébés 1000 - 1500 g : 1/107 (0,9 %) versus 1/97 (1 %) Incidence des septicémies : 13/200 (6,5 %) versus 25/200 (12,5 %) Bébés < 1000 g : 6/93 (6,5 %) versus 19/103 (18,4 %) Bébés 1000 - 1500 g : 7/107 (6,5 %) versus 6/97 (6,2 %)																																										
		<table><tr><th></th><th>Groupe intervention</th><th>Groupe témoin</th></tr><tr><td>Âge gestationnel moyen (semaines)</td><td>28,2 ± 2,4</td><td>27,9 ± 2,5</td></tr><tr><td>Poids à la naissance moyen (g)</td><td>1071 ± 274</td><td>1048 ± 298</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>82 %</td><td>76 %</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>22 % (durée : NR)</td><td>20 % (durée : NR)</td></tr><tr><td>Prise de corticostéroïdes anténatale</td><td>71 %</td><td>77 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatale</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Allaitement exclusif</td><td>17 %</td><td>13 %</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>67 %</td><td>76 %</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>16 %</td><td>11 %</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale</td><td>entérale</td></tr><tr><td></td><td>(parentérale pour les < 1000 g)</td><td>(parentérale pour les < 1000 g)</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>20 ml/kg/jour</td><td>20 ml/kg/jour</td></tr></table>		Groupe intervention	Groupe témoin	Âge gestationnel moyen (semaines)	28,2 ± 2,4	27,9 ± 2,5	Poids à la naissance moyen (g)	1071 ± 274	1048 ± 298	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	Naissance par césarienne	82 %	76 %	Rupture des membranes prolongée	22 % (durée : NR)	20 % (durée : NR)	Prise de corticostéroïdes anténatale	71 %	77 %	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	Allaitement exclusif	17 %	13 %	Alimentation mixte	67 %	76 %	Alimentation avec formulation	16 %	11 %	Voie d'alimentation	entérale	entérale		(parentérale pour les < 1000 g)	(parentérale pour les < 1000 g)	Volume maximal ingéré	NR	NR	Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/jour	20 ml/kg/jour
	Groupe intervention	Groupe témoin																																													
Âge gestationnel moyen (semaines)	28,2 ± 2,4	27,9 ± 2,5																																													
Poids à la naissance moyen (g)	1071 ± 274	1048 ± 298																																													
≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %																																													
Naissance par césarienne	82 %	76 %																																													
Rupture des membranes prolongée	22 % (durée : NR)	20 % (durée : NR)																																													
Prise de corticostéroïdes anténatale	71 %	77 %																																													
Antibiothérapie anténatale	NR	NR																																													
Allaitement exclusif	17 %	13 %																																													
Alimentation mixte	67 %	76 %																																													
Alimentation avec formulation	16 %	11 %																																													
Voie d'alimentation	entérale	entérale																																													
	(parentérale pour les < 1000 g)	(parentérale pour les < 1000 g)																																													
Volume maximal ingéré	NR	NR																																													
Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/jour	20 ml/kg/jour																																													

					<p>Incidence des septicémies causées par les probiotiques : 0/200 (0 %) versus 0/200 (0 %)</p> <p>Durée de l'hospitalisation médiane : 38 (10-131) jours versus 46 (10-180) jours</p> <p>Bébés < 1000 g : 38 (10-131) versus 49 (10-180) jours</p> <p>Bébés 1000 - 1500 g : 38 (11-130) versus 44 (11-108) jours</p>
<p>Qualité méthodologique : satisfaisante</p> <p>Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)</p> <p>NR : non rapporté</p>				<p>Commandite de l'industrie pharmaceutique : non</p> <p>Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt</p>	

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Reuman <i>et al.</i> (1986), [63]	Indicateurs primaires : effets sur la colonisation du tractus gastro-intestinal		Intervention	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : NR
	Indicateur secondaire : ND		n = 15	Taux de mortalité :
	Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance < 2000 g, âge entre 24 et 72 heures		Alimentation + probiotiques	1/15 (6,7 %) versus 3/15 (20 %)
		Groupe intervention	Groupe témoin	Taux de mortalité causée par l'ECN : NR
	Âge gestationnel moyen (semaines)	30,6 \pm 2,7	30,5 \pm 2,8	Incidence des septicémies : NR
	Poids à la naissance moyen (g)	1366 \pm 302	1377 \pm 344	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR	Durée de l'hospitalisation moyenne :
	Naissance par césarienne	NR	NR	59,4 \pm 56,4 jours versus 38,7 \pm 30,6 jours
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	
	Prise de corticostéroïdes anténatale	NR	NR	
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	
	Allaitement exclusif	----	----	
	Alimentation mixte	----	----	
	Alimentation avec formulation	100 %	100 %	
Voie d'alimentation			entérale (nasogastrique)	entérale (nasogastrique)
Volume maximal ingéré			NR	NR
Augmentation du volume ingéré			NR	NR
Qualité méthodologique : insatisfaisante			Témoin	Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR
Motifs d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologie insatisfaisante et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>			n = 15	Conflit d'intérêts : NR
			Alimentation seule	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)																																							
Rojas <i>et al.</i> (2012), [43]	Indicateurs primaires : effets sur l'incidence des composantes associées aux décès et aux infections nosocomiales Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) Critères d'inclusion : prématuré, poids à la naissance ≤ 2000 g, âge ≤ 48 heures, hémodynamie stable, sans obstruction ou perforation intestinale congénitale évidente ou suspectée, sans gastroschisis, sans omphalocèle, sans hernie congénitale du diaphragme, sans anomalie cardiaque congénitale majeure			Intervention n = 372 Alimentation + probiotiques Probiotique utilisé : <i>L. reuteri</i> Dose totale : 5X10 ⁸ UFC/jour	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 9/372 (2,4 %) versus 15/378 (4 %) Bébés ≤ 1500 g : 6/176 (3,4 %) versus 10/184 (5,4 %) Bébés > 1500 g : 3/196 (1,5 %) versus 5/194 (2,6 %)																																							
	<table><tr><td></td><td>Groupe intervention</td><td>Groupe témoin</td></tr><tr><td>Âge gestationnel médian (semaines)</td><td>32 (30 - 33)</td><td>32 (29 - 33)</td></tr><tr><td>Poids à la naissance médian (g)</td><td>1530 (1253 - 1750)</td><td>1516 (1129 - 1750)</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>47 %</td><td>49 %</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>84 %</td><td>82 %</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Prise de corticostéroïdes anténatale</td><td>72 %</td><td>73 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatale</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Allaitement exclusif</td><td>7 %</td><td>4 %</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>13 %</td><td>14 %</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>80 %</td><td>81 %</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale ou parentérale (selon la tolérance)</td><td>entérale ou parentérale (selon la tolérance)</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)</td><td>10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)</td></tr></table>		Groupe intervention	Groupe témoin	Âge gestationnel médian (semaines)	32 (30 - 33)	32 (29 - 33)	Poids à la naissance médian (g)	1530 (1253 - 1750)	1516 (1129 - 1750)	≤ 1500 g à la naissance	47 %	49 %	Naissance par césarienne	84 %	82 %	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	Prise de corticostéroïdes anténatale	72 %	73 %	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	Allaitement exclusif	7 %	4 %	Alimentation mixte	13 %	14 %	Alimentation avec formulation	80 %	81 %	Voie d'alimentation	entérale ou parentérale (selon la tolérance)	entérale ou parentérale (selon la tolérance)	Volume maximal ingéré	NR	NR	Augmentation du volume ingéré	10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)	10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)	 Début de l'intervention : au moment où l'alimentation par la voie entérale débute Durée de l'intervention : pendant la durée de l'hospitalisation ou jusqu'au moment du décès
	Groupe intervention	Groupe témoin																																										
Âge gestationnel médian (semaines)	32 (30 - 33)	32 (29 - 33)																																										
Poids à la naissance médian (g)	1530 (1253 - 1750)	1516 (1129 - 1750)																																										
≤ 1500 g à la naissance	47 %	49 %																																										
Naissance par césarienne	84 %	82 %																																										
Rupture des membranes prolongée	NR	NR																																										
Prise de corticostéroïdes anténatale	72 %	73 %																																										
Antibiothérapie anténatale	NR	NR																																										
Allaitement exclusif	7 %	4 %																																										
Alimentation mixte	13 %	14 %																																										
Alimentation avec formulation	80 %	81 %																																										
Voie d'alimentation	entérale ou parentérale (selon la tolérance)	entérale ou parentérale (selon la tolérance)																																										
Volume maximal ingéré	NR	NR																																										
Augmentation du volume ingéré	10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)	10 ml/kg/j (si ≤ 1200 g) 20 ml/kg/j (si > 1200 g)																																										
			Témoin n = 378 Alimentation + placebo	Incidence des septicémies causées par les probiotiques : 0/372 (0 %) versus 0/378 (0 %) Durée de l'hospitalisation médiane : 20 (11 – 33) jours versus 20 (11 – 38) jours																																								

			<p>Bébés \leq 1500 g :</p> <p>32 (21 – 44) jours versus 37 (23 – 51) jours</p> <p>Bébés > 1500 g :</p> <p>14 (8 – 19) jours versus 13 (7 – 19) jours</p>
<p>Qualité méthodologique : satisfaisante</p> <p>Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)</p> <p>NR : non rapporté</p>		<p>Commandite de l'industrie pharmaceutique : non</p> <p>Conflit d'intérêts : l'auteur principal a agi à titre de consultant sans honoraire pour la compagnie pharmaceutique qui a, en partie, subventionné l'étude.</p>	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Rougé <i>et al.</i> (2009), [64]	Indicateurs primaires : effets sur la tolérance digestive à l'alimentation par la voie entérale			Intervention n = 45 Alimentation + probiotiques Probiotiques utilisés : <i>B. longum</i> <i>L. rhamnosus GG</i> Dose totale : 4X10 ⁸ UFC/jour	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 2/45 (4,4 %) versus 1/49 (2 %) Taux de mortalité : 2/45 (4,4 %) versus 4/49 (8,2 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : 1/45 (2,2 %) versus 0/49 (0 %) Incidence des septicémies : 15/45 (33,3 %) versus 13/49 (26,5 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR
	Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont les comorbidités associées à la prématurité (p. ex. : ECN) et le taux de mortalité néonatale avant le congé de l'hôpital				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 32 semaines, poids à la naissance < 1500 g, nourri par la voie entérale, âge ≤ 2 semaines, sans anomalie autre que celles liées à la naissance prématurée				
		Groupe intervention	Groupe témoin	Début de l'intervention : au moment où l'alimentation par la voie entérale débute Durée de l'intervention : pendant la durée de l'hospitalisation Témoin n = 49 Alimentation + maltodextrine	Durée de l'hospitalisation moyenne : 60,7 ± 28,8 jours versus 65,6 ± 30 jours
	Âge gestationnel moyen (semaines)	28,1 ± 1,8	28,1 ± 1,8		
	Poids à la naissance moyen (g)	1115 ± 251	1057 ± 260		
	≤ 1500 g à la naissance	100 % (33 % < 1000 g)	100 % (41 % < 1000 g)		
	Naissance par césarienne	62,2 %	71,4 %		
	Rupture des membranes prolongée	17,8 % (>12h)	10,2 % (>12h)		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	78 %	84 %		
	Antibiothérapie anténatale	31 %	27 %		
	Allaitement exclusif	oui (% : NR)	oui (% : NR)		
	Alimentation mixte	oui (% : NR)	oui (% : NR)		
Alimentation avec formulation	oui (% : NR)	oui (% : NR)			
Voie d'alimentation	entérale	entérale			
Volume maximal ingéré	NR	NR			
Augmentation du volume ingéré	NR	NR			
Qualité méthodologique : satisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : non Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	
Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)					
NR : non rapporté					

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)																																									
Samanta <i>et al.</i> (2009), [50]	Indicateurs primaires : incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2), incidence des septicémies, taux de mortalité néonatale, tolérance à l'alimentation par la voie entérale, durée de l'hospitalisation Indicateurs secondaires : ND Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 32 semaines, poids à la naissance < 1500 g, nourri par la voie entérale, âge > 48 heures, sans anomalie congénitale ou gastro-intestinale			Intervention n = 91 Alimentation + probiotiques Probiotiques utilisés : B. <i>infantis</i> (2,5X10 ⁹ UFC) B. <i>bifidum</i> (2,5X10 ⁹ UFC) B. <i>longum</i> (2,5X10 ⁹ UFC) L. <i>acidophilus</i> (2,5X10 ⁹ UFC) Dose totale : 1X10 ¹⁰ UFC/jour Début de l'intervention : NR Durée de l'intervention : 42 jours	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 5/91 (5,5 %) versus 15/95 (15,8 %) Taux de mortalité : 4/91 (4,4 %) versus 14/95 (14,7 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : 13/91 (14,3 %) versus 28/95 (29,5 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation moyenne : 17,17 ± 3,23 jours versus 24,07 ± 4 jours																																									
	<table><tr><td></td><td>Groupe intervention</td><td>Groupe témoin</td></tr><tr><td>Âge gestationnel moyen (semaines)</td><td>30,12 ± 1,63</td><td>30,14 ± 1,59</td></tr><tr><td>Poids à la naissance moyen (g)</td><td>1172 ± 143</td><td>1210 ± 143</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>46 %</td><td>49 %</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Corticostéroïde anténatal</td><td>64 %</td><td>64 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatal</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Alimentation par lait maternel</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>----</td><td>----</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>----</td><td>----</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale</td><td>entérale</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré</td><td>(125 g/kg) X 2</td><td>(125 g/kg) X 2</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>NR</td><td>NR</td></tr></table>		Groupe intervention	Groupe témoin	Âge gestationnel moyen (semaines)	30,12 ± 1,63	30,14 ± 1,59	Poids à la naissance moyen (g)	1172 ± 143	1210 ± 143	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	Naissance par césarienne	46 %	49 %	Rupture des membranes prolongée	NR	NR	Corticostéroïde anténatal	64 %	64 %	Antibiothérapie anténatal	NR	NR	Alimentation par lait maternel	100 %	100 %	Alimentation mixte	----	----	Alimentation avec formulation	----	----	Voie d'alimentation	entérale	entérale	Volume maximal ingéré	(125 g/kg) X 2	(125 g/kg) X 2	Augmentation du volume ingéré	NR	NR			Témoin n = 95 Alimentation seule
	Groupe intervention	Groupe témoin																																												
Âge gestationnel moyen (semaines)	30,12 ± 1,63	30,14 ± 1,59																																												
Poids à la naissance moyen (g)	1172 ± 143	1210 ± 143																																												
≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %																																												
Naissance par césarienne	46 %	49 %																																												
Rupture des membranes prolongée	NR	NR																																												
Corticostéroïde anténatal	64 %	64 %																																												
Antibiothérapie anténatal	NR	NR																																												
Alimentation par lait maternel	100 %	100 %																																												
Alimentation mixte	----	----																																												
Alimentation avec formulation	----	----																																												
Voie d'alimentation	entérale	entérale																																												
Volume maximal ingéré	(125 g/kg) X 2	(125 g/kg) X 2																																												
Augmentation du volume ingéré	NR	NR																																												
Qualité méthodologique : insatisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS : qualité méthodologique insatisfaisante				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêt : NR																																										

ND: non déterminé, NR : non rapporté

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus Témoin)																																							
Sari et al. (2011), [65]	Indicateur primaire : incidence et sévérité de l'ECN (stade Bell ≥ 2) Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de septicémies prouvés par une culture bactérienne, l'incidence des hémorragies intraventriculaire de grade 3-4, l'intolérance à l'alimentation, quantité hebdomadaire d'aliment ingéré, délai à l'alimentation entérale exclusive, gains de poids hebdomadaire et effets indésirables. Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 33 semaines, poids à la naissance < 1500 g, nourri par la voie entérale, sans anomalie congénitale			Intervention n = 110 Alimentation + probiotiques Probiotique utilisé : <i>L. sporogenes</i> Dose totale : 3,5X10 ⁸ UFC/jour Début de l'intervention : au moment du premier boire avec du lait Durée de l'intervention : pendant la durée de l'hospitalisation	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 6/110 (5,5 %) versus 10/111 (9 %) Taux de mortalité : 3/110 (2,7 %) versus 4/111 (3,6 %) Taux de mortalité causée par l'ECN : 0/110 (0 %) versus 1/111 (0,9 %)																																							
	<table><tr><td></td><td>Groupe intervention</td><td>Groupe témoin</td></tr><tr><td>Âge gestationnel moyen (semaines)</td><td>29,5 ± 2,4</td><td>29,7 ± 2,4</td></tr><tr><td>Poids à la naissance moyen (g)</td><td>1231 ± 262</td><td>1278± 282</td></tr><tr><td>≤ 1500 g à la naissance</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Naissance par césarienne</td><td>67 %</td><td>76 %</td></tr><tr><td>Rupture des membranes prolongée</td><td>11 % (durée : NR)</td><td>12 % (durée : NR)</td></tr><tr><td>Prise de corticostéroïdes anténatale</td><td>28 %</td><td>37 %</td></tr><tr><td>Antibiothérapie anténatale</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Allaitement exclusif</td><td>23,8 %</td><td>32,8 %</td></tr><tr><td>Alimentation mixte</td><td>76,2 %</td><td>67,2 %</td></tr><tr><td>Alimentation avec formulation</td><td>----</td><td>----</td></tr><tr><td>Voie d'alimentation</td><td>entérale</td><td>entérale</td></tr><tr><td>Volume maximal ingéré</td><td>NR</td><td>NR</td></tr><tr><td>Augmentation du volume ingéré</td><td>20 ml/kg/j</td><td>20 ml/kg/j</td></tr></table>		Groupe intervention	Groupe témoin	Âge gestationnel moyen (semaines)	29,5 ± 2,4	29,7 ± 2,4	Poids à la naissance moyen (g)	1231 ± 262	1278± 282	≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %	Naissance par césarienne	67 %	76 %	Rupture des membranes prolongée	11 % (durée : NR)	12 % (durée : NR)	Prise de corticostéroïdes anténatale	28 %	37 %	Antibiothérapie anténatale	NR	NR	Allaitement exclusif	23,8 %	32,8 %	Alimentation mixte	76,2 %	67,2 %	Alimentation avec formulation	----	----	Voie d'alimentation	entérale	entérale	Volume maximal ingéré	NR	NR	Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j	Témoin n =111 Alimentation seule
	Groupe intervention	Groupe témoin																																										
Âge gestationnel moyen (semaines)	29,5 ± 2,4	29,7 ± 2,4																																										
Poids à la naissance moyen (g)	1231 ± 262	1278± 282																																										
≤ 1500 g à la naissance	100 %	100 %																																										
Naissance par césarienne	67 %	76 %																																										
Rupture des membranes prolongée	11 % (durée : NR)	12 % (durée : NR)																																										
Prise de corticostéroïdes anténatale	28 %	37 %																																										
Antibiothérapie anténatale	NR	NR																																										
Allaitement exclusif	23,8 %	32,8 %																																										
Alimentation mixte	76,2 %	67,2 %																																										
Alimentation avec formulation	----	----																																										
Voie d'alimentation	entérale	entérale																																										
Volume maximal ingéré	NR	NR																																										
Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j																																										
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)				Commandite de l'industrie pharmaceutique : NR Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt																																								

Auteur (année), [réf.]	Population		Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Serce et al. (2013), [41]	<p>Indicateur primaire : incidence et sévérité de l'ECN (stade Bell ≥ 2), incidence des septicémies tardives prouvées par une culture bactérienne</p> <p>Indicateurs secondaires : délai à l'alimentation entérale maximale (120 ml/kg/j), gain de poids hebdomadaire, dépendance à l'oxygénothérapie à 36 semaines, taux de mortalité intrahospitalière, durée de l'hospitalisation, évènements indésirables (septicémies causées par <i>S. boulardii</i>, anaphylaxie, diarrhée)</p> <p>Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel ≤ 32 semaines, poids à la naissance ≤ 1500 g, pouvant survivre suffisamment pour supporter une alimentation par la voie entérale, sans anomalies congénitales majeures, n'ayant pas décédé dans les 14 premiers jours de vie, n'ayant pas été alimenté par la voie intraveineuses pendant plus de 3 semaines</p>		<p>Intervention</p> <p>n = 104</p> <p>Alimentation + probiotiques</p> <p>Probiotiques utilisés :</p> <p><i>S. boulardii</i> : 1×10^9 UFC/jour</p> <p>Début de l'intervention :</p> <p>au moment où l'alimentation débute</p> <p>Durée de l'intervention :</p> <p>jusqu'au congé de l'hospitalisation</p>	<p>Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) :</p> <p>7/104 (6,7 %) versus 7/104 (6,7 %)</p> <p>Taux de mortalité :</p> <p>5/104 (4,8 %) versus 4/104 (3,8 %)</p> <p>Taux de mortalité causée par l'ECN :</p> <p>3/104 (2,8 %) versus 3/104 (2,8 %)</p> <p>Incidence des septicémies :</p> <p>19/104 (18,3 %) versus 25/104 (24,3 %)</p> <p>Incidence des septicémies causées par les probiotiques :</p> <p>NR</p> <p>Durée de l'hospitalisation médiane :</p> <p>39 (28-60) jours versus 43 (29-60) jours</p>
		<p>Groupe intervention</p> <p>Âge gestationnel moyen (semaines) 28,8 \pm 2,2</p> <p>Poids à la naissance moyen(g) 1126 \pm 232</p> <p>≤ 1500 g à la naissance 100 %</p> <p>Naissance par césarienne 80,8 %</p> <p>Rupture des membranes prolongée 25 % (> 18 heures)</p> <p>Prise de corticostéroïdes anténatale 68,3 %</p> <p>Antibiothérapie anténatale NR</p> <p>Allaitement exclusif 64 \pm 31 %</p> <p>Alimentation mixte NR</p> <p>Alimentation avec formulation NR</p> <p>Voie d'alimentation entérale</p> <p>Volume maximal ingéré 100 ml/kg/j</p> <p>Augmentation du volume ingéré entre 10 et 30 ml/kg selon le poids à la</p>	<p>Groupe témoin</p> <p>28,7 \pm 2,1</p> <p>1162 \pm 216</p> <p>100 %</p> <p>88,5 %</p> <p>28,8 % (> 18 heures)</p> <p>70,2 %</p> <p>NR</p> <p>65 \pm 31 %</p> <p>NR</p> <p>NR</p> <p>entérale</p> <p>100 ml/kg/j</p> <p>entre 10 et 30 ml/kg selon le poids à la</p>	<p>Témoin</p> <p>n = 104</p> <p>Alimentation + placebo</p>

		naissance	naissance		
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité) NR : non rapporté				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui (le probiotique a été fourni par la compagnie) Conflit d'intérêts : NR	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Stratiki <i>et al.</i> (2007), [66]	Indicateurs primaires : effets sur la perméabilité intestinale			Intervention n = 41 Alimentation + probiotiques Probiotique utilisé : <i>B. lactis</i> Dose totale : 2X10 ⁷ UFC/g de poudre Début de l'intervention : pendant les premières 48 heures de vie Durée de l'intervention : NR	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : 0/41(0 %) versus 3/34 (8,8 %) Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : 0/41(0 %) versus 3/34 (8,8 %) Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
	Indicateurs secondaires : plusieurs indicateurs dont l'incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) et des septicémies				
	Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel entre 27 et 37 semaines, stable, sans déformation majeure, alimenté avec une formulation				
		Groupe intervention	Groupe témoin		
	Âge gestationnel médian (semaines)	31 (27 – 37)	30,5 (26 – 37)		
	Poids à la naissance médian (g)	1500 (900 – 1780)	1500 (700 – 1900)		
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR		
	Naissance par césarienne	37 %	35 %		
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	49 %	45 %		
	Antibiothérapie anténatale	NR	NR		
	Allaitement exclusif	----	----		
	Alimentation mixte	----	----	Témoin n =34	
Alimentation avec formulation	100 %	100 %			
Voie d'alimentation	entérale	entérale			
Volume maximal ingéré	150 ml/kg/j	150 ml/kg/j			
Augmentation du volume ingéré	20 ml/kg/j	20 ml/kg/j			
Qualité méthodologique : satisfaisante Publication incluse dans la méta-analyse de l'UETMIS (qualité méthodologique satisfaisante et répond aux critères d'éligibilité)				Commandite de l'industrie pharmaceutique : oui Conflit d'intérêts : NR	

Auteur (année), [réf.]	Population			Intervention et Témoin	Résultats (intervention versus témoin)
Underwood et al. (2009), [67] Groupe A : un seul probiotique administré Groupe B : mixture de probiotiques administrée	Indicateurs primaires : effets sur le gain de poids, le microbiote fécal et le contenu fécal en acides gras à chaîne courte Indicateur secondaire : ND Critères d'inclusion : prématuré, âge gestationnel < 35 semaines, poids à la naissance entre 750-2000 g, âge < 7 jours, sans anomalie gastro-intestinale, sans malformation cardiaque congénitale			Intervention A : n = 30 B : n = 31 Alimentation + inuline + probiotiques Probiotiques utilisés : Groupe A : <i>L. rhamnosus G</i> Dose totale : 2X10 ¹⁰ UFC/jour Groupe B : <i>L. acidophilus</i> (1,25X10 ⁸ UFC) <i>B. longum</i> (1,25X10 ⁸ UFC) <i>B. bifidum</i> (1,25X10 ⁸ UFC) <i>B. infantis</i> (1,25X10 ⁸ UFC) Dose totale : 1X10 ⁹ UFC/jour Début de l'intervention : NR Durée de l'intervention : pendant la durée de l'hospitalisation (maximum 28 jours)	Incidence de l'ECN (stade Bell ≥ 2) : A : 1/30 (3,3 %) versus 1/29 (3,4 %) B : 1/31 (3,2 %) versus 1/29 (3,4 %) Taux de mortalité : NR Taux de mortalité causée par l'ECN : NR Incidence des septicémies : NR Incidence des septicémies causées par les probiotiques : NR Durée de l'hospitalisation : NR
		Groupe intervention	Groupe témoin		
	Âge gestationnel moyen (semaines)	A : 29,5 ± 2,6 B : 30,2 ± 2,4	29,3 ± 2,6		
	Poids à la naissance moyen (g)	A : 1394 ± 356 B : 1461 ± 372	1393 ± 363		
	≤ 1500 g à la naissance	NR	NR		
	Naissance par césarienne	A : 57 % B : 74 %	79 %		
	Rupture des membranes prolongée	NR	NR		
	Prise de corticostéroïdes anténatale	A : 73 % B : 84 %	69 %		
	Antibiothérapie anténatale	A : 43 % B : 35 %	35 %		
	Allaitement exclusif	A : 30 %	38 %		

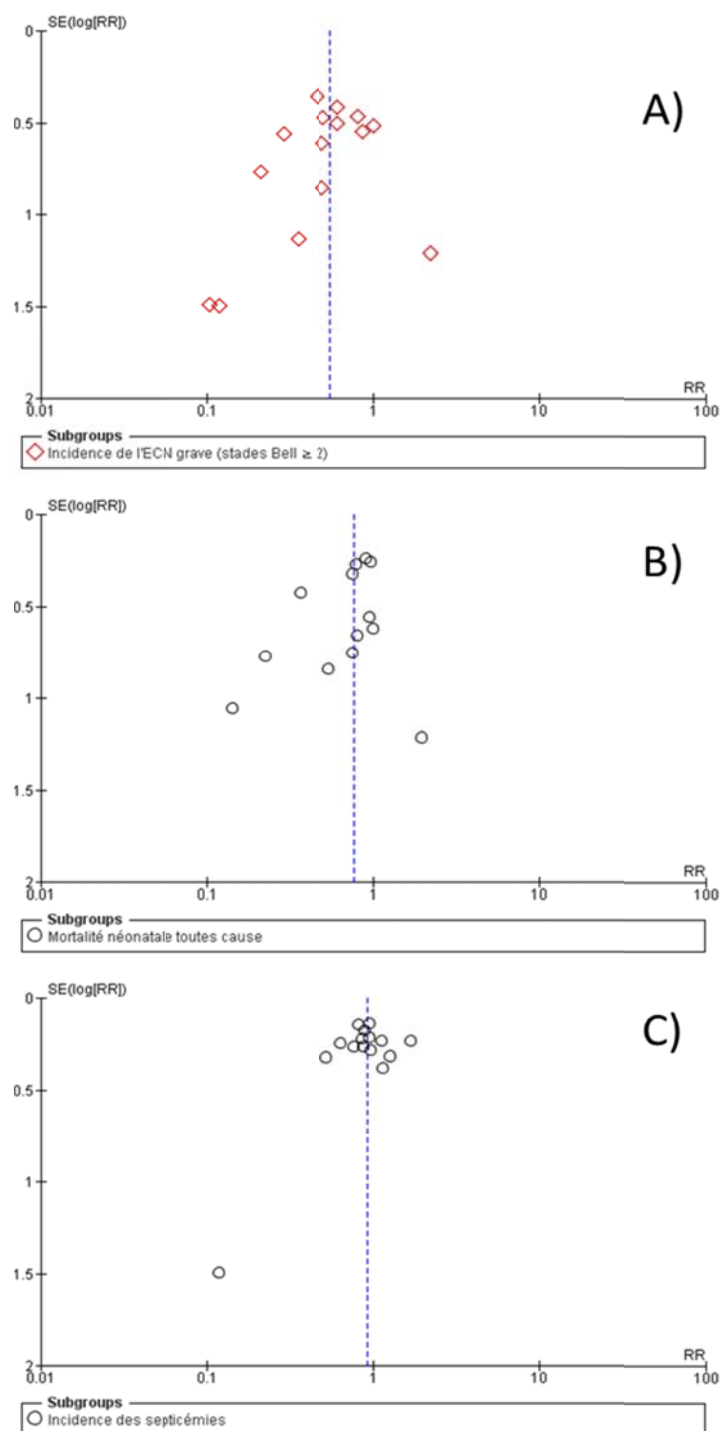
	Alimentation mixte	B : 32 % A : 57 %	38 %	Témoin n = 29	
	Alimentation avec formulation	B : 52 % A : 13 %	24 %	Alimentation + inuline	
	Voie d'alimentation	B : 16 % entérale	entérale		
	Volume maximal ingéré	NR	NR		
	Augmentation du volume ingéré	NR	NR		
Qualité méthodologique : satisfaisante Motif d'exclusion de la méta-analyse de l'UETMIS : ne répond pas aux critères d'éligibilité (coadministration d'un prébiotique) et ne répond pas aux critères d'éligibilité en ce qui a trait aux indicateurs d'efficacité définis <i>à priori</i>				Commandite de l'industrie pharmaceutique : non Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt	

ND: non déterminé, NR : non rapporté

LISTE DES ECR INCLUS DANS LES REVUES DE SYNTHÈSE RETENUES ET DONT LES DONNÉES NE SONT PAS EXTRAITES

Auteur (année), [réf.]	Raisons de la non extraction
Di <i>et al.</i> (2010), [53]	ECR publié en chinois
Huang <i>et al.</i> (2009), [68]	ECR publié en chinois
Ke <i>et al.</i> (2008), [54]	ECR publié en chinois
Ren <i>et al.</i> (2010), [69]	ECR publié en chinois
Uhlemann <i>et al.</i> (1999), [56]	ECR publié en allemand

ANNEXE 7 – GRAPHIQUES EN ENTONNOIR ÉVALUANT LA PRÉSENCE D'UN BIAIS DE PUBLICATION



A : Incidence de l'ECN, B : Taux de mortalité néonatale globale, C : Incidence des septicémies

ANNEXE 8 – QUESTIONNAIRE UTILISÉ AFIN DE DOCUMENTER LES PRATIQUES OPÉRATIONNELLES EN LIEN AVEC L'ADMINISTRATION DE PROBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS AUPRÈS DES ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES SONDÉS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec (Québec, Canada), en collaboration avec des néonatalogistes et d'autres experts en pédiatrie, travaille actuellement à la révision et l'actualisation des recommandations concernant l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'entéocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés. En plus de collecter des données probantes à partir de revues systématique et d'essais cliniques randomisés, nous aimerions obtenir de l'information sur vos pratiques opérationnelles en lien avec l'utilisation des probiotiques pour cette indication, et ce, afin de compléter notre rapport d'évaluation.

Objectif : Décrire vos pratiques opérationnelles en lien avec l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'entéocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés.

NOM DU CENTRE HOSPITALIER : _____

NOM DU RÉPONDANT : _____

FONCTION : _____

TÉLÉPHONE ET ADRESSE COURRIEL : _____

QUESTION EN LIEN AVEC LA CONTEXTUALISATION

QUESTION 1

<p>a) Quelles sont les raisons ayant mené à l'introduction des probiotiques dans votre unité néonatale?</p> <p>b) Depuis quand les probiotiques ont-ils été introduits?</p>

QUESTION 2

Est-ce une pratique généralisée (systématique) ou à la discrétion du clinicien?

QUESTIONS RELATIVES À LA PRESCRIPTION DES PROBIOTIQUES

QUESTION 3

Quel professionnel de la santé est responsable d'inscrire les probiotiques au plan de traitement du nouveau-né (médecin, pharmacien, nutritionniste)?

QUESTION 4

- a) Est-ce que la prescription de probiotiques est basée sur des critères spécifiques ou des indications cliniques (p.ex. : poids à la naissance, âge gestationnel, type et voie d'alimentation)?
- b) Dans l'affirmative, existe-t-il un processus permettant de s'assurer que tous les bénéficiaires des probiotiques satisfont ces critères?

QUESTION 5

Concernant l'administration des probiotiques, quelles informations sont consignées dans le dossier médical du nourrisson (p. ex. : type de probiotiques administrés, dose, régime thérapeutique, durée de l'administration, voie d'administration)?

QUESTION 6

- | |
|--|
| <p>a) Est-ce que les probiotiques sont conservés à l'unité néonatale?</p> <p>b) Dans la négative, à quel endroit sont-ils conservés?</p> |
|

 |

QUESTION 7

<p>Dans votre établissement, qui est responsable de commander, de conserver et d'assurer le maintien de l'inventaire des probiotiques?</p>

QUESTION 8

<p>Dans votre établissement, est-ce que les probiotiques sont disponibles à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit?</p>

QUESTIONS CONCERNANT LE TYPE DE PROBIOTIQUES UTILISÉS ET LE RÉGIME THÉRAPEUTIQUE

QUESTION 9

Quelles sont les caractéristiques des probiotiques utilisés pour la prévention de l'entérocolite nécrosante?

- a. Nom commercial du produit
- b. Fabricant
- c. Types de probiotiques et concentrations

QUESTION 10

Quelles sont les raisons qui ont mené au choix de ce produit?

QUESTION 11

- a) Quels sont les paramètres du régime thérapeutique liés à l'administration de probiotiques chez cette clientèle (dose quotidienne administrée (unique ou fractionnée), initiation du traitement, durée du traitement)?
- b) Accepteriez-vous de nous transmettre une copie de votre procédure officielle?

QUESTION 12

De quelles façons les probiotiques sont-ils administrés aux nouveau-nés (alimentation entérale, gavage, addition au lait maternel ou à une préparation commerciale)?

QUESTIONS CONCERNANT LA PRÉPARATION ET L'ADMINISTRATION DES PROBIOTIQUES

QUESTION 13

À quel endroit sont préparés les probiotiques (p. ex. : à la pharmacie, au service de nutrition, dans un laboratoire de préparation du lait, au chevet de l'enfant)?

QUESTION 14

- a) Est-ce que la viabilité de la préparation de probiotiques est évaluée avant d'être administrée aux nourrissons?
- b) Dans l'affirmative, de quelle façon procédez-vous?

QUESTION 15

Avez-vous modifié vos mesures de prévention des infections dans votre unité néonatale depuis l'introduction des probiotiques?

QUESTIONS CONCERNANT LES IMPACTS LIÉS À L'INTRODUCTION DES PROBIOTIQUES

QUESTION 16

L'introduction des probiotiques a-t-elle eu un impact sur :

- l'incidence de l'entérocolite nécrosante?
- le taux de mortalité néonatale (globale ou en lien avec l'ECN)?
- l'incidence des septicémies?
- d'autres paramètres?

QUESTION 17

Avez-vous observé des événements indésirables en lien avec l'administration des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés (incluant des septicémies)?

AUTRES QUESTIONS

QUESTION 18

Le consentement des parents est-il nécessaire à l'administration des probiotiques chez un nouveau-né prématuré?

QUESTION 19

**Est-ce que les parents sont autorisés à administrer leurs propres probiotiques?
Dans l'éventualité où un parent souhaite administrer des probiotiques autres que ceux proposés par votre établissement, quelles mesures sont prises?**

COMMENTAIRES SUPPLÉMENTAIRES

QUESTION 20

Souhaitez-vous nous transmettre d'autres informations en lien avec l'utilisation des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés?

MERCI BEAUCOUP DE VOTRE COLLABORATION!

Pour toutes questions, n'hésitez pas à communiquer avec :

Sylvain L'Espérance, Ph.D.

10 rue de l'Espinay, Québec (Québec)
Canada, G1L3L5
TEL: 418-525-4444 poste 54686
FAX: 418-525-4028
sylvain.lesperance@chuq.qc.ca

Mélissa Blouin, Ph.D.

10 rue de l'Espinay, Québec (Québec)
Canada, G1L3L5
TEL: 418-525-4444 poste 53533
FAX: 418-525-4028
melissa.blouin@chuq.qc.ca

ANNEXE 9 – PORTRAIT DES PRATIQUES OPÉRATIONNELLES EN LIEN AVEC L'ADMINISTRATION DE PROBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS – RÉPONSES OBTENUES DES ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES SONDÉS

Questions		Établissement 1	Établissement 2	Établissement 3
1	Quelles sont les raisons ayant mené à l'introduction des probiotiques dans votre établissement? Depuis quand les probiotiques sont-ils introduits?	Historique d'un cas isolé + données probantes grandissantes sur le sujet Introduits en 2011	Données probantes en en appui Introduits en 2011	Données probantes en appui (résultats des ECR de Lin, 2005 et de Bin-Nun, 2005) Introduits en 2008-2009
2	Est-ce une pratique généralisée (systématique) ou à la discrétion du clinicien?	Pratique standardisée chez les néonatalogistes	Tous les néonatalogistes suivent le même protocole	L'utilisation des probiotiques chez les prématurés de très petit poids est régie par une procédure opérationnelle standardisée (POS)
3	Quel professionnel de la santé est responsable d'inscrire les probiotiques au plan de traitement du nouveau-né (médecin, pharmacien, nutritionniste)?	Ordonnance individuelle par un médecin	Néonatalogiste	Médecin
4	Est-ce que la prescription de probiotiques est basée sur des critères spécifiques ou des indications cliniques (p.ex. : poids à la naissance, âge gestationnel, type et voie d'alimentation)? Dans l'affirmative, existe-t-il un processus permettant de s'assurer que tous les bénéficiaires des probiotiques satisfont ces critères?	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 33 semaines d'âge gestationnel ou < 1500 g à la naissance Alimenté de façon entérale Sans anomalie congénitale ou autres pathologies affectant le tractus intestinal Sans déficit immunitaire 	<ul style="list-style-type: none"> Moins de 31 semaines d'âge gestationnel < 1500 g à la naissance Âgé d'au moins 6 jours Alimenté de façon entérale depuis moins de 48h ou prêt à commencer l'alimentation entérale 	<ul style="list-style-type: none"> Prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel ou < 1500 g lors de l'arrêt de l'antibiothérapie ou au 3^e jour de vie lorsque le nourrisson prématuré n'est pas sous antibiothérapie
5	Concernant l'administration des probiotiques, quelles informations sont consignées dans le dossier médical du nourrisson (p. ex. : type de probiotiques administrés, dose, régime thérapeutique, durée de l'administration, voie d'administration)?	Information consignée sur un formulaire d'administration des médicaments (FADM)	Type de probiotiques administrés, dose, régime thérapeutique, durée de l'administration, voie d'administration	Au même titre qu'un médicament, les informations relatives à l'administration des probiotiques sont inscrites dans le dossier médical
6	Est-ce que les probiotiques sont conservés à l'unité néonatale? Dans la négative, à quel endroit sont-ils conservés?	Oui, 1 pot par patient, conservé à température ambiante	Oui, seulement 200 capsules à la fois réfrigérées sur l'unité néonatale (2 à 8°C), le reste est conservé à la pharmacie	Oui
7	Dans votre établissement, qui est responsable de commander, de conserver et d'assurer le maintien de l'inventaire des probiotiques?	Pharmacien	Pharmacien attitré à l'unité néonatale	Infirmière en chef
8	Dans votre établissement, est-ce que les probiotiques sont disponibles à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit?	Non	Oui	Oui
9	Quelles sont les caractéristiques des probiotiques utilisés pour la prévention de l'entérocolite nécroisante?	Poudre, mixture de probiotiques (lactobacilles et bifidobactéries)	Capsule, mixture de probiotiques (lactobacilles et bifidobactéries)	Capsule, mixture de probiotiques (lactobacilles et bifidobactéries)
10	Quelles sont les raisons qui ont mené au choix de ce produit?	Produits ayant toutes les caractéristiques souhaitées par le comité de pharmacologie, reproduit la flore intestinale d'un bébé allaité, possède un # NPN, recommandé par un médecin de l'établissement	Données probantes claires supportant la combinaison d lactobacilles et de bifidobactéries	Produit autorisé par les instances réglementaires seul probiotique dont des données à long-terme sont disponibles (Chou, (2010) [108]), efficacité d'une mixture de probiotiques supérieure à une seule souche (Wang (2012), Guthmann (2011) [35, 109])
11	Quels sont les paramètres du régime thérapeutique	FloraBaby ^{MD} (<i>B. breve</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>B. infantis</i> +	Inflo ^{MD} (<i>B. breve</i> + <i>L. acidophilus</i>)	Inflo ^{MD} (<i>B. infantis</i> + <i>L. acidophilus</i>)

Questions		Établissement 1	Établissement 2	Établissement 3
	liés à l'administration de probiotiques chez cette clientèle (dose quotidienne administrée (unique ou fractionnée), initiation du traitement, durée du traitement)? Accepteriez-vous de nous transmettre une copie de votre procédure officielle?	<i>B. longum</i> + <i>L. rhamnosus GG</i> 0,5 g (2X10 ⁹ UFC) / dose Administré une fois par jour	250 mg (10 ⁹ UFC) / capsule	250 mg (2X10 ⁹ UFC) / capsule 1 capsule die pendant 10 jours. Après chaque cycle d'antibiothérapie, le nourrisson reçoit des probiotiques pendant 10 jours.
12	De quelles façons les probiotiques sont-ils administrés aux nouveau-nés (alimentation entérale, gavage, addition au lait maternel ou à une préparation commerciale)?	Produit reconstitué dans l'eau stérile Administré par gavage	Produit reconstitué dans le lait maternel ou une formulation pour nourrisson, selon le choix de la mère Administré via alimentation entérale ou gavage	Produit reconstitué dans le lait maternel Administré par gavage
13	À quel endroit sont préparés les probiotiques (p. ex. : à la pharmacie, au service de nutrition, dans un laboratoire de préparation du lait, au chevet de l'enfant)?	Au chevet de l'enfant	Au chevet de l'enfant	Au chevet de l'enfant juste avant l'administration
14	Est-ce que la viabilité de la préparation de probiotiques est évaluée avant d'être administrée aux nourrissons? Dans l'affirmative, de quelle façon procédez-vous?	Non	Oui, dans un laboratoire universitaire	Non
15	Avez-vous modifié vos mesures de prévention des infections dans votre unité néonatale depuis l'introduction des probiotiques?	Éducation des infirmières sur l'importance de l'hygiène des mains	NR	Tous les nouveau-nés prématurés de très petit poids à la naissance reçoivent du lait humain exprimé par la mère ou via une banque de lait maternel
16	L'introduction des probiotiques a-t-elle eu un impact sur l'incidence de l'ECN, le taux de mortalité néonatale (globale ou en lien avec l'ECN), l'incidence des septicémies, d'autres paramètres?	Incidence de l'ECN [79]: • avant : 10% • après : 5% (p < 0,05) • NNT = 20 Taux de mortalité : pas d'impact Incidence des septicémies : NR	Réduction significative de l'incidence de l'ECN (article présentement soumis)	Réduction d'un peu moins de 50 % des cas d'ECN. L'ECN est maintenant devenu un événement extrêmement rare (1 seul cas de mortalité par ECN depuis 3 ans sur un total d'environ 700 enfants de petit poids à la naissance)
17	Avez-vous observé des événements indésirables en lien avec l'administration des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés (incluant des septicémies)?	Aucun cas de septicémie Effets indésirables mineurs non explorés Se fie à l'expérience terrain des infirmières	Non	2 hémocultures positives pour un constituant de l'Infloran ^{MD} cependant, la validité clinique de ces résultats n'est pas claire
18	Le consentement des parents est-il nécessaire à l'administration des probiotiques chez un nouveau-né prématuré?	Non, car pratique est reconnue	Oui car c'est un élément requis par la TGA (équivalent de Santé Canada) Taux de consentement de 100 %	Non
19	Est-ce que les parents sont autorisés à administrer leurs propres probiotiques? Dans l'éventualité où un parent souhaite administrer des probiotiques autres que ceux proposés par votre établissement, quelles mesures sont prises?	Non	NR	Non
20	Souhaitez-vous nous transmettre d'autres informations en lien avec l'utilisation des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés?	La formation et de l'éducation du personnel sont importantes	Considérant les données probantes disponibles, est-il éthique de ne pas administrer de probiotiques en prévention de l'ECN si des produits efficaces et sécuritaires sont disponibles? La sélection du produit est un processus important et doit suivre les recommandations à cet effet.	L'ECN est une pathologie grave et l'administration d'Infloran ^{MD} ne provoque virtuellement aucun événement indésirable. Ainsi, il est difficile de penser qu'une raison valable justifie le fait de ne pas administrer de probiotiques dans ces conditions.

RÉFÉRENCES

- [1] Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53(3): 158-63.
- [2] Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2012; 97(3): F217-F8.
- [3] Cochran WJ. Necrotizing enterocolitis. Merck Manual.
- [4] 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 Rhains, (UETMIS 02-10) Québec, 2010, xiii-91 p.
- [5] Unité dévaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ). L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour la prévention des entérocolites nécrosantes chez les nouveau-nés prématurés - Rapport de veille scientifique. Rapport préparé par Martin Bussières, Brigitte Larocque, Martin Coulombe, et Marc Rhains, (UETMIS 04-12) Québec, 2012, 2 p.
- [6] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007; 7: 10.
- [7] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*. 2010; 182(18): E839-42.
- [8] Unité d valuation des technologies et des modes d'intervention en santé. Recherche et analyse documentaires visant la réalisation d'un rapport d valuation et d'un avis pr liminaire. Guide méthodologique. Québec: CHUQ 2007:80.
- [9] Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. 2012; 7(1): 29-37.
- [10] <http://emedicine.medscape.com/article/938721-overview> Accessed [13 ao t 2013].
- [11] Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117(2): e137-42.
- [12] Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *Journal of pediatric surgery*. 2009; 44(6): 1072-5; discussion 5-6.
- [13] Ganguli K, Walker WA. Probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45 Suppl: S133-8.
- [14] http://www.medicalcriteria.com/criteria/ped_nec.htm Accessed [13 ao t 2013].
- [15] McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003; 88(1): F11-4.
- [16] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361(9356): 512-9.
- [17] Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. . *Postgraduate Medical Journal*. 2004; 80(947): 516-26.
- [18] Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends in Microbiology*. 1996; 4(11): 430-5.
- [19] Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *Journal of gastroenterology*. 2009; 44(1): 26-46.
- [20] Probiotiques (monographie). 2012.
- [21] Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009; 9(4): 237-4.
- [22] World Gastroenterology Organization. Probiotiques et prébiotiques. . 2011: 1-28.
- [23] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292(5519): 1115-8.

- [24] Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277(52): 50959-65.
- [25] Neu J, Douglas-Escobar M, Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2007; 22(2): 174-82.
- [26] Matsumoto M, Benno Y. Anti-inflammatory metabolite production in the gut from the consumption of probiotic yogurt containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2006; 70(6): 1287-92.
- [27] Bakker-Zierikzee AM, Tol EA, Kroes H, Alles MS, Kok FJ, Bindels JG. Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or probiotic infant formula. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2006; 17(2): 134-40.
- [28] Tejada-Simon MV, Ustunol Z, Pestka JJ. Ex vivo effects of lactobacilli, streptococci, and bifidobacteria ingestion on cytokine and nitric oxide production in a murine model. *Journal of food protection*. 1999; 62(2): 162-9.
- [29] Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. *Biotechnology journal*. 2008; 3(2): 245-51.
- [30] CHU de Québec, Comité de prévention et contrôle des infections. PLAN D'ACTION / CHUL Unité néonatale. 2013.
- [31] Santé Canada. Preuves attestant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé naturels finis. Direction des produits de santé naturels, décembre 2006.
- [32] Ljungh A, Wadström T. *Lactobacillus Molecular Biology: From Genomics to Probiotics*. Caister Academic Press, 2009.
- [33] Mayo B, van Sinderen D. *Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects*. Caister Academic Press, 2010.
- [34] Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(3): CD005496.
- [35] Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *Journal of pediatric surgery*. 2012; 47(1): 241-8.
- [36] Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012; 31(1): 6-15.
- [37] Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012; 36(5): 506-23.
- [38] Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdevi O, Uras N, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2013.
- [39] Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2013; 132(6): 1055-62.
- [40] Demirel G, Erdevi O, Celik IH, Dilmien U. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized, controlled study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2013.
- [41] Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: A randomised controlled trial. *Early human development*. 2013; 89(12): 1033-6.
- [42] Fernandez-Carrocera LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayon M, Gallardo-Sarmiento RB, Garcia-Perez CS, Montano-Rodriguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2013; 98(1): F5-9.
- [43] Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. In: *Pediatrics*. 2012:e1113 II 20.
- [44] Awad H, Mokhtar H, Imam SS, Gad GI, Hafez H, Aboushady N. Comparison between killed and living probiotic usage versus placebo for the prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in neonates. *Pakistan journal of biological sciences: PJBs*. 2010; 13(6): 253-62.

- [45] Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *The Journal of pediatrics*. 2005; 147(2): 192-6.
- [46] Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of Bifidobacterium breve and Lactobacillus casei oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2011; 93(1): 81-6.
- [47] Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008; 122(4): 693-700.
- [48] Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 1-4.
- [49] Mihatsch WA, Vossbeck S, Eikmanns B, Hoegel J, Pohlandt F. Effect of Bifidobacterium lactis on the incidence of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Neonatology*. 2010; 98(2): 156-63.
- [50] Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *Journal of tropical pediatrics*. 2009; 55(2): 128-31.
- [51] Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biology of the neonate*. 2002; 82(2): 103-8.
- [52] Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009; 302(13): 1421-8.
- [53] Di M, Li X. Effects of bifidobacterium supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled trial. *Zhong Guo She Qu Shi*. 2010; 231: 69.
- [54] Ke D, Su Z, Li L, al. e. Effects of bifido supplement for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized controlled trial. *Chin Pediatr Emerg Med*. 2008; 12: 69-71.
- [55] Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, Priolo C, Farina D, Monetti C, et al. Oral supplementation with Lactobacillus casei subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by Candida species in preterm neonates: a randomized study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006; 42(12): 1735-42.
- [56] Uhlemann M, Heine W, Mohr C, Plath C, Pap S. Effects of oral administration of bifidobacteria on intestinal microflora in premature and newborn infants. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1999; 203(5): 213-7.
- [57] Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with Saccharomyces boulardii. *Early human development*. 2003; 74(2): 89-96.
- [58] Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1997; 76(2): F101-7.
- [59] Li Y, Shimizu T, Hosaka A, Kaneko N, Ohtsuka Y, Yamashiro Y. Effects of bifidobacterium breve supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2004; 46(5): 509-15.
- [60] Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with Lactobacillus GG. *Arch Dis Child*. 1993; 69(5 Spec No): 483-7.
- [61] Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin, and IgA in preterm infants. *Pediatric research*. 2008; 64(4): 418-22.
- [62] Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of clinical microbiology*. 2006; 44(11): 4025-31.
- [63] Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Lack of effect of Lactobacillus on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatric infectious disease*. 1986; 5(6): 663-8.

- [64] Rouge C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 89(6): 1828-35.
- [65] Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdevi O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2011; 65(4): 434-9.
- [66] Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliahou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early human development*. 2007; 83(9): 575-9.
- [67] Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009; 48(2): 216-25.
- [68] Huang B, Yan H, Huang X. Probiotics supplementations for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight neonates: a randomized, controlled trial. *J Guangdong Med Coll*. 2009; 27: 37-9.
- [69] Ren B. Preventive effect of bifidobacterium tetravaccine tablets in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Pharm* 2010; 16: 24-5.
- [70] Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol*. 2008; 32(2): 70-82.
- [71] Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4): CD002971.
- [72] Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(3): 687-703.
- [73] Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2000; 8(6): 504-5.
- [74] De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005; 24(3): 278-80.
- [75] Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004; 38(4): 457-8.
- [76] Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 178-81.
- [77] Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M. Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of *Saccharomyces* and *Candida*. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003; 88(5): F446.
- [78] Perapoch J, Planes AM, Querol A, Lopez V, Martinez-Bendayan I, Tormo R, et al. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2000; 19(6): 468-70.
- [79] Janvier A, Malo J, Barrington K. Cohort study of probiotics in a North American NICU. *manuscrit en préparation*. 2013.
- [80] Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Neonatology*. 2010; 97(2): 93-9.
- [81] Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012; 11: 58.
- [82] Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34938.
- [83] Szajewska H, Guandalini S, Morelli L, Van Goudoever JB, Walker A. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 51(2): 203-9.

- [84] Cincinnati Children's Hospital. Evidence-based clinical care guideline for infants with necrotizing enterocolitis. 2010: 1-10.
- [85] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttrop MJ, et al. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease. Evidence report/Technology Assessment No. 200. *AHRQ publication No 11-E007*. 2011.
- [86] Marchand, V., Société canadienne de pédiatrie, Comité de nutrition et de gastroentérologie. L'utilisation des probiotiques au sein de la population pédiatrique - Document de principes. 2012: 1 - 15.
- [87] Alexander T, Meyer M. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm very-low birth-weight neonates: A multicenter, randomised, double-blind trial. The middlemore stoppneec ARM of the study. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48: 132-3.
- [88] Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2012;253 // 9.
- [89] Barrington KJ. Review: Probiotics prevented necrotising enterocolitis and reduced mortality in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. 2011; 96(5): 199.
- [90] Benor S, Marom R, Tov AB, Domany KA, Zaidenberg-Israeli G, Dollberg S. Probiotic Supplementation in Mothers of Very Low Birth Weight Infants. *American journal of perinatology*. 2013.
- [91] Guthmann F, Kluthe C, Buhner C. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klinische Padiatrie*. 2010; 222(5): 284-90.
- [92] Meyer MP, Alexander T. Use of the probiotic lactobacillus GG in preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013; 49: 69-70.
- [93] Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A systemic review. *ISRN Gastroenterology*. 2012; 2012.
- [94] Sadowska-Krawczenko I, Korbal P, Polak A, Wietlicka-Piszc M, Szajewska H. Lactobacillus rhamnosus ATC A07FA for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: A randomized controlled trial (preliminary results). *Pediatrica Polska*. 2012; 87(2): 139-45.
- [95] Szajewska H, Makrides M. Is early nutrition related to short-term health and long-term outcome? *Annals of nutrition & metabolism*. 2011; 58 Suppl 1: 38-48.
- [96] Yamasaki C, Totsu S, Uchiyama A, Nakanishi H, Masumoto K, Washio Y, et al. Effect of Bifidobacterium administration on very-low-birthweight infants. *Pediatrics International*. 2012; 54(5): 651-6.
- [97] Zampieri N, Camoglio F, Scire G, Laconi F, Pietrobelli A. Lactobacillus paracasei ssp. paracasei F-19 and intestinal failure: Use in stage 1 of necrotising enterocolitis (NEC). *Early human development*. 2012; 88: S113.
- [98] Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, De Sa FP, Rullo VEV, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Jornal de Pediatria*. 2013; 89(1): 18-24.
- [99] Scotland J, Yee WH. Does the use of probiotics compared to no probiotics or placebo decrease the incidence of confirmed necrotizing enterocolitis. EPIQ online community 2011.
- [100] Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: where are we? Where are we going? *Early human development*. 2010; 86 Suppl 1: 81-6.
- [101] Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *Journal of pediatric surgery*. 2012; 47(11): 2111-22.
- [102] Deshpande G, Rao S, Keil A, Patole S. Evidence based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011; 47: 73.
- [103] Imam A, Haque KN. Guideline for management of neonatal Necrotising Enterocolitis in resource limited countries. *Pakistan Paediatric Journal*. 2012; 36(4): 180-91.
- [104] Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM, 3rd, McNeal-Trice K, Honeycutt AL, Christy CG, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2007; 8(5): 452-8; quiz 64.

- [105] Tran L, Wetzel R, Penn D, Norori J, Ferris M, Eren A. Fecal microbiota in infants with and without necrotizing enterocolitis: An update. *Journal of Investigative Medicine*. 2011; 59(2): 494.
- [106] Uchida Y, Morita H, Adachi S, Asano T, Taga T, Kondo N. Bacterial meningitis and septicemia of neonate due to *Lactococcus lactis*. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2011; 53(1): 119-20.
- [107] Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine probiotic use in very preterm infants: Retrospective comparison of two cohorts. *American journal of perinatology*. 2013; 30(1): 41-6.
- [108] Chou IC, Kuo HT, Chang JS, Wu SF, Chiu HY, Su BH, et al. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2010; 156(3): 393-6.
- [109] Guthmann F, Buhrer C. Routine probiotics in preterm infants? *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2011; 96(4): F311-F2.

CHU DE QUÉBEC

DIRECTION DE L'ÉVALUATION, DE LA QUALITÉ ET DE LA PLANIFICATION STRATÉGIQUE

Module Évaluation - Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Hôpital Saint-François d'Assise

10, rue de l'Espinay, Édifice D, D7-724

Québec (Québec) G1L 3L5

Téléphone : 418 525-4444 poste 54682 — Télécopieur : 418 525-4028