

Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et au *Clostridium difficile* chez l'adulte hospitalisé

Rapport d'évaluation 03-14

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

JUILLET 2014

Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et au *Clostridium difficile* chez l'adulte hospitalisé

Rapport d'évaluation

03-14

préparé par

Martin Bussières, B.Sc.

Sylvain L'Espérance, Ph.D.

Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P.

Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS, CHU de Québec

JUILLET 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). Utilisation des probiotiques pour prévenir les diarrhées associées aux antibiotiques et au *Clostridium difficile* chez l'adulte hospitalisé – Rapport d'évaluation préparé par Martin Bussières, Sylvain L'Espérance, Martin Coulombe et Marc Rhainds (UETMIS 03-14) Québec, 2014, XI - 75 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

M^{me} Chantal Audet, adjointe à la Directrice des services multidisciplinaires, HEJ

D^r Marc Bradet, gastro-entérologue, L'HDQ

D^r Pierre Hallé, gastro-entérologue, HSS

M^{me} Marylin Hudon, pharmacienne, HEJ

D^r Vilayvong Loungnarath, microbiologiste-infectiologue, HEJ

M^{me} Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHUL

D^r Marie-Claude Roy, microbiologiste-infectiologue, HEJ

D^r Annie Ruest, microbiologiste-infectiologue, L'HDQ

D^r Geneviève Soucy, microbiologiste-infectiologue, HEJ

AUTRES COLLABORATEURS

M^{me} Danielle Goulet, adjointe au directeur, Direction des soins infirmiers, L'HDQ (poste au moment de la consultation)

M. Martin Parent, pharmacien, HEJ

M^{me} Isabelle Simard, pharmacienne, HEJ

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.

LE 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

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

M^{me} Geneviève Asselin, agente de recherche
M^{me} Mélissa Blouin, agente de recherche
M. Martin Bussières, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – module Évaluation, DEQPS
M^{me} Francine Daudelin, technicienne en administration
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 20 mai 2014 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

L'administration d'antibiotiques chez les patients hospitalisés est une pratique courante pour lutter contre les infections. Or, l'antibiothérapie favorise chez certains patients le développement de diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) qui peuvent parfois se compliquer en diarrhées associées au *Clostridium difficile* (DACD), une condition grave en termes de morbidité. Diverses mesures sont proposées pour prévenir les effets indésirables associés à la prise d'antibiotiques, dont l'administration de probiotiques. Un projet d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été entrepris au CHU de Québec afin de réviser les preuves relatives à l'efficacité et à l'innocuité de l'administration de probiotiques en prévention des DAA et des DACD chez des adultes hospitalisés.

Dans l'ensemble, les données probantes montrent que la prévention des DAA et des DACD passe par la priorisation des mesures de base en prévention et contrôle des infections. Les preuves disponibles ne permettent pas de démontrer l'efficacité des probiotiques en prévention des DAA en milieu hospitalier. Elles suggèrent par contre que les probiotiques pourraient diminuer le risque de DACD, mais l'ampleur de cet effet reste à déterminer. De plus, la présence d'hétérogénéité clinique, notamment au niveau des populations étudiées, du type de probiotiques à utiliser et du régime posologique, limite la portée des conclusions. Bien que relativement rares, des cas de bactériémies et de fongémies causées par l'administration d'un probiotique ont été rapportés, rappelant ainsi le potentiel de transmission de microorganismes parmi les populations vulnérables.

En appréciant l'ensemble des données probantes, l'UETMIS ne recommande pas au CHU de Québec d'introduire les probiotiques pour la prévention des DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. L'UETMIS recommande cependant, pour les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD, la possibilité d'introduire les probiotiques à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours. À cet effet, différents paramètres d'implantation et d'encadrement sont proposés par l'UETMIS. Aussi, l'UETMIS recommande au CHU de Québec de développer la recherche en lien avec l'utilisation des probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

DAA	Diarrhée associée aux antibiotiques
DACD	Diarrhée associée au <i>Clostridium difficile</i>
DEQPS	Direction de l'évaluation, de la qualité et de la planification stratégique
ECR	Essai clinique randomisé
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
UFC	Unité formatrice de colonies

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	II
AVANT-PROPOS.....	III
SOMMAIRE	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	V
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 statistiques complémentaires à la recherche documentaire.....	4
3.2.1 Sélection et évaluation de la qualité méthodologique des études incluses dans les revues systématiques	4
3.2.2 Mesure de l'effet	4
3.2.3 Analyses de sous-groupes et de sensibilité	5
3.2.4 Évaluation du risque de biais de publication	5
3.3 Enquête aux unités B et E-5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus	5
3.4 Contextualisation	6
3.5 Révision	6
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	7
4.1 Les diarrhées associées à la prise d'antibiotiques (DAA)	7
4.2 Les diarrhées associées à <i>Clostridium difficile</i> (Dacd)	7
4.3 Les dacd au CHU de Québec.....	8
4.4 Les probiotiques.....	9
5. RÉSULTATS.....	11
5.1 EFFICACITÉ	11
5.1.1 Études de synthèse	11
5.1.2 Guide de pratique clinique et consensus d'expert	16
5.1.3 Études originales	17
5.1.3.1 Analyses complémentaires	17
5.1.3.2 Efficacité des probiotiques en prévention des DAA	17
5.1.3.3 Efficacité des probiotiques en prévention des dacd	23
5.1.4 Biais de publication	29
5.1.5 Synthèse des analyses complémentaires portant sur l'efficacité des probiotiques en prévention des DAA et des dacd	29

5.2	Synthèse des résultats de l'analyse descriptive des données au sujet de l'application d'un protocole d'administration d'un probiotique sur les unités B et E-5000 de l'Hôpital de L'Enfant-Jésus	31
5.2.1	Résultats	31
5.2.2	Limites	33
5.3	Innocuité des probiotiques en prévention des DAA et des DACD	34
5.4	Études en cours	38
6.	DISCUSSION.....	39
7.	RECOMMANDATIONS.....	43
8.	CONCLUSION	46
	ANNEXES	47
	RÉFÉRENCES	69

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE GRISE.....	47
ANNEXE 2 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS	51
ANNEXE 3 – STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	52
ANNEXE 4 – VUE D'ENSEMBLE DE LA PROBLÉMATIQUE.....	55
ANNEXE 5 – LISTE DES DOCUMENTS EXCLUS APRÈS ÉVALUATION DE L'ÉLIGIBILITÉ ET RAISONS 'EXCLUSION.....	56
ANNEXE 6 – CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES	62
ANNEXE 7– RÉPARTITION DES ÉTUDES INCLUSES DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES	67

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Sur la base des données probantes disponibles en 2010, l'UETMIS n'avait pas recommandé d'introduire les probiotiques pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) et des diarrhées associées au *Clostridium difficile* (Dacd) chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Cette recommandation a été maintenue dans un rapport de veille scientifique publié par l'UETMIS en février 2012. Depuis la création du CHU de Québec en juillet 2012, le besoin d'harmonisation des pratiques et la publication de nouvelles données ont incité l'UETMIS à revoir les preuves scientifiques disponibles concernant l'administration de probiotiques pour prévenir les DAA et les Dacd chez les adultes hospitalisés recevant une antibiothérapie.

QUESTION DÉCISIONNELLE

Doit-on utiliser des probiotiques pour la prévention des DAA et des Dacd chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie au CHU de Québec?

QUESTIONS D'ÉVALUATION

- 1- Quelle est l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des Dacd chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie?
 - Incidence de DAA
 - Incidence de Dacd
- 2- Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA et les Dacd chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie?
 - Effets indésirables majeurs (bactériémies, fongémies)
- 3- Si les données probantes soutiennent l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour prévenir les DAA et les Dacd chez l'adulte sous antibiothérapie, quel serait l'impact organisationnel de ce changement de pratique au CHU de Québec en lien avec
 - a. l'approvisionnement et la disponibilité des probiotiques?
 - b. les coûts reliés à l'achat et la gestion des probiotiques?
 - c. le contrôle et la surveillance de l'administration des probiotiques?

MÉTHODOLOGIE

Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir de bases de données indexées (*Medline [PubMed]*, *Embase*, *Center for Reviews and Dissemination*, bibliothèque *Cochrane*) et de la littérature grise pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques en prévention des DAA et des Dacd chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. La recherche d'information incluait des études de synthèse, des guides de pratique et des essais cliniques randomisés (ECR). Les documents rédigés en français ou en anglais, publiés depuis le début des bases de données jusqu'au 20 mai 2014, ont été considérés. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées. Deux évaluateurs ont procédé de manière indépendante à la sélection, à l'évaluation de la qualité des documents et à l'extraction des données. Une analyse complémentaire à la recherche documentaire a été effectuée à partir de toutes les études incluses dans les revues systématiques retenues. La qualité des ECR portant exclusivement sur des adultes hospitalisés sous antibiothérapie recevant de façon concomitante un probiotique a été évaluée. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour déterminer l'impact de certains facteurs (qualité méthodologique, source de financement, âge et durée du suivi) sur la relation observée entre l'administration des probiotiques et la prévention des DAA et des

DACD. Les données issues d'une enquête réalisée en 2013 sur les unités B et E-5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, où des adultes sous antibiothérapie ont reçu un probiotique, ont été révisées et analysées par l'UETMIS avec l'accord du chef du Département de pharmacie.

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail composé d'experts du CHU de Québec. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations. Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail. Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS.

GÉNÉRALITÉS

L'administration d'antibiotiques chez les patients hospitalisés est fréquemment utilisée pour traiter des infections. L'antibiothérapie peut produire chez certains patients un débalancement de la flore intestinale et mener au développement de DAA. L'une des causes majeures de DAA en milieu hospitalier est l'infection à *C. difficile*, une condition grave en termes de morbidité pouvant même être fatale. Diverses mesures sont proposées pour prévenir les effets indésirables associés à la prise d'antibiotiques, entre autre, l'utilisation judicieuse des antibiotiques et l'administration de probiotiques.

RÉSULTATS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ

Au total, 1224 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur éligibilité. Les documents inclus sont cinq méta-analyses, un guide de pratique, un consensus d'experts et trois ECR issus de la mise à jour des méta-analyses.

Analyse complémentaire et études de synthèse

Les données disponibles, bien qu'elles soient hétérogènes tant au plan statistique que clinique, suggèrent un effet favorable des probiotiques en comparaison avec un placebo pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. L'analyse complémentaire des données issues des ECR de meilleure qualité méthodologique montrent que l'ampleur de l'effet lié à l'administration des probiotiques sur la réduction de l'incidence de DAA pourrait en partie être expliqué par l'action de cofacteurs comme le financement des études par l'industrie, l'inclusion de sujets de moins de 50 ans et une durée planifiée de suivi pour la recherche de cas de DAA chez les patients inférieure à 28 jours. Ces facteurs semblent également influencer la relation observée entre l'usage des probiotiques et la prévention des DACD. D'ailleurs, un effet bénéfique plus prononcé des probiotiques sur la différence de risque de DACD est observé dans trois études financées par l'industrie pour lesquelles le taux de DACD dans le groupe de comparaison est plus élevé que la moyenne. Ces observations suggèrent que ces trois études ont un impact important sur l'effet observé entre l'usage des probiotiques et l'incidence des DACD ainsi que sur l'hétérogénéité des études au plan statistique. Ainsi, les données disponibles ne permettent pas d'établir un régime thérapeutique précis autant pour la prévention des DAA que des DACD (type de probiotiques, dose à administrer, moment d'initiation et durée de l'intervention). La variabilité des définitions de DAA et de DACD utilisées dans les études limite aussi la généralisation des résultats.

La pertinence clinique d'interventions visant à prévenir les DAA en milieu hospitalier, considérant la faible gravité de l'incident, est questionnable, alors qu'elle demeure justifiée pour la prévention des DACD. Cependant, les présents résultats suggèrent que l'ampleur de l'effet attribuable aux probiotiques sur la prévention des DACD pourrait être modeste (1 %) dans les milieux cliniques ou l'incidence de DACD est inférieure à 5 %.

Guides de pratique clinique

Un consensus d'experts indique pour les patients sous antibiothérapie que des probiotiques pourraient être utilisés comme thérapie adjuvante pour la prévention des DAA. En ce qui concerne la prévention des DACD, le guide de pratique retenu ne recommande pas que les probiotiques soient utilisés pour cette indication puisque les données sont limitées et qu'il existe un risque potentiel d'infection par voie sanguine. Concernant le guide de pratique, plusieurs lacunes méthodologiques ont été identifiées, les principales étant la méthodologie de recherche documentaire ainsi que le processus de développement des recommandations non rapportés. De plus, aucune information n'a été présentée sur les sources de financement et les déclarations de conflits d'intérêts. Enfin, les deux organisations n'ont pas présenté les informations concernant les barrières, les facilitateurs et les ressources nécessaires pour l'implantation de leurs recommandations.

Enquête aux unités B et E-5000 de l'HEJ

Une collecte de données a été effectué chez 376 patients admis sur les unités B et E-5000 de l'HEJ entre le 11 février et le 27 juillet 2013 et ayant reçu un probiotique de manière concomitante à une antibiothérapie. Au total, 116 formulaires respectaient les critères d'inclusion fixés par l'UETMIS. Dans ce groupe de patients ayant reçu une prophylaxie avec un probiotique, sept ont été diagnostiqués avec une infection à *C. difficile* en cours d'hospitalisation. Le taux d'incidence d'infections à *C. difficile* rapporté chez les 116 patients est similaire à celui observé pour la population globale admise aux unités B et E-5000 pendant cette période pour l'année 2013. Pour la période visée par l'étude, les données issues de l'enquête ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du probiotique administré à prévenir les DACD chez les patients hospitalisés recevant une antibiothérapie.

RÉSULTATS PORTANT SUR L'INNOCUITÉ ET LA SÉCURITÉ

Les données probantes issues des études de synthèse suggèrent que l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie serait associée à peu d'événements indésirables. En effet, la majorité des ECR inclus dans les études de synthèse ont rapporté des effets indésirables mineurs à la suite de l'utilisation de probiotiques en prévention des DAA et des DACD. Toutefois, les devis de type expérimental sont parfois qualifiés de sous-optimaux pour la détection d'effets indésirables majeurs puisqu'ils sont généralement réalisés dans des environnements très contrôlés et sur des populations sursélectionnées.

De nouveaux cas de bactériémie ($n = 1$) et de fongémies ($n = 2$) suivant l'administration de probiotiques ont été recensés chez des adultes, s'ajoutant à la quarantaine de cas déjà identifiés par l'UETMIS en 2010. Bien que ces cas constituent des événements relativement rares, ils méritent une attention particulière en ce qui concerne l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'administration des probiotiques. En général, ces complications majeures ont été observées chez des patients vulnérables. Parmi ces cas recensés en milieu hospitalier, les risques encourus suivant un contact avec des probiotiques pourraient provenir autant d'une exposition directe que par l'entremise d'une contamination croisée et pourraient ne refléter qu'une proportion seulement des cas réels.

DISCUSSION

Le présent rapport visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques en prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Il se dégage de cette analyse de la preuve et des discussions avec les membres du groupe de travail les constats suivants :

- La preuve de l'efficacité de l'administration de probiotiques en prévention des DAA reste à être démontrée.
- L'utilisation des probiotiques en prévention des DACD en milieu hospitalier est une mesure qui semble efficace mais dont l'ampleur est indéterminée.
- L'utilisation des probiotiques en prévention des DAA et des DACD est une pratique sécuritaire mais non sans risque en milieu hospitalier.
- Il faut accorder la priorité aux mesures de base en matière de prévention et de contrôle des infections pour la prévention des DAA et des DACD en milieu hospitalier.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Il n'est pas recommandé au CHU de Québec d'introduire les probiotiques pour la prévention des DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

Recommandation 2

Il est recommandé au CHU de Québec que l'introduction des probiotiques à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours puisse être autorisée sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD.

Recommandation 3

Il est recommandé au CHU de Québec de développer la recherche en lien avec l'utilisation des probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

CONCLUSION

Les résultats issus de la présente analyse ne permettent pas de conclure sur les bénéfices que pourrait apporter l'introduction des probiotiques sur l'incidence des DAA, mais les données disponibles suggèrent que l'administration de probiotiques pourrait contribuer à réduire l'incidence des DACD. Toutefois, il est difficile pour le moment d'établir avec certitude le profil d'efficacité et de sécurité de cette mesure préventive chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. L'UETMIS ne recommande pas l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA, mais suggère qu'ils puissent être autorisés à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD. Les incertitudes entourant l'ampleur de l'effet attendu et les paramètres optimaux du régime thérapeutique justifient de poursuivre des travaux de recherche en lien avec l'administration de probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

1. INTRODUCTION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a publié, en octobre 2010, un rapport d'évaluation portant sur l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier [1]. La prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) ainsi que des diarrhées associées au *Clostridium difficile* (Dacd) était parmi les sujets d'intérêt traités dans le rapport. Sur la base des données probantes disponibles, l'UETMIS n'avait pas recommandé d'introduire les probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Cette recommandation a été maintenue dans un rapport de veille scientifique publié en février 2012 par l'UETMIS portant sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes hospitalisés [2].

Depuis la création du CHU de Québec en juillet 2012, le besoin d'harmonisation des pratiques et la publication de nouvelles données ont incité l'UETMIS à revoir les preuves scientifiques disponibles concernant l'administration de probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes hospitalisés recevant une antibiothérapie.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Doit-on utiliser des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie au CHU de Québec?

2.2 Questions d'évaluation

2. Quelle est l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie?
3. Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie?
4. Si les données probantes soutiennent l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour prévenir les DAA et les DACD chez l'adulte sous antibiothérapie, quel serait l'impact organisationnel de ce changement de pratique au CHU de Québec en lien avec
 - a. l'approvisionnement et la disponibilité des probiotiques?
 - b. les coûts reliés à l'achat et la gestion des probiotiques?
 - c. le contrôle et la surveillance de l'administration des probiotiques?

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'éligibilité, les limites ainsi que les indicateurs utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets efficacité et innocuité. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées Medline (*PubMed*), *Embase*, du *Center for Reviews and Dissemination*, de la bibliothèque *Cochrane* et de la littérature grise. Une recherche a été effectuée afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, et les guides de pratique fondés sur les données probantes. Les 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 liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. La recherche de protocoles publiés sur des essais cliniques randomisés (ECR) et des études de synthèse a été effectuée à partir de sites internet spécialisés (Annexe 2). Une mise à jour des revues systématiques a été effectuée afin d'identifier les ECR publiés à la suite de la revue systématique la plus récente. Les auteurs des études originales ont été contactés au besoin.

Une évaluation de la sécurité et de l'innocuité a été effectuée à partir des études retenues pour le volet efficacité de ce projet d'évaluation. De plus, pour le volet innocuité, une recherche complémentaire dans les bases de données *Medline* (*PubMed*) et *Embase* a été réalisée. Les études observationnelles, les séries de cas et les études de cas ont été considérées pour ce volet. Les stratégies de recherche utilisées pour l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'innocuité des probiotiques sont présentées à l'Annexe 3.

3.1.2 Sélection des études

Suivant l'application de la stratégie de recherche, une présélection des documents a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et S.L.) à partir du titre, du résumé et, au besoin, du texte original de l'article. La conformité aux critères d'éligibilité (Tableau 1) a par la suite été évaluée par ces deux mêmes évaluateurs. 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 (M.B. et S.L.). L'évaluation des revues systématiques et des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles AMSTAR [3] et AGREE II [4], 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 Centre hospitalier universitaire de Québec (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 (M.B. et S.L.) à l'aide d'une grille standardisée. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1 pour le volet de l'efficacité et à la section 5.3 pour le volet de la sécurité et de l'innocuité. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

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

Critères d'inclusion	
Participants	Adultes hospitalisés sous antibiothérapie
Intervention(s)	Administration de probiotiques suivant un régime thérapeutique précis (dose, genre et espèce, moment de l'introduction et durée de l'administration) par la voie digestive
Comparateur(s)	Placebo, traitement actif ou sans traitement Autre probiotique
Résultats (outcomes)	Efficacité : <ul style="list-style-type: none">• Incidence de DAA^a• Incidence de DACD^a Innocuité : <ul style="list-style-type: none">• Effets indésirables majeurs (bactériémies, fongémies)
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 : 15 juillet 2010 au 20 mai 2014	
Critère d'exclusion	
Symbiotiques, prébiotiques ou bactéries inactivées Résumés de congrès Étude dont les patients reçoivent le probiotique pour traiter la DAA ou pour potentialiser l'effet d'un traitement antibiotique pour l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	

^a Selon la définition des auteurs.

3.2 Analyses statistiques complémentaires à la recherche documentaire

3.2.1 Sélection et évaluation de la qualité méthodologique des études incluses dans les revues systématiques

Toutes les études incluses dans les revues systématiques retenues ont été révisées de manière indépendante par deux évaluateurs (M.B. et S.L.) afin de déterminer quels ECR rencontraient le critère d'éligibilité des participants tel que défini au Tableau 1. La qualité méthodologique de chacun des ECR a été évaluée selon les critères suivants :

- description de la méthode de randomisation et de dissimulation de l'attribution des traitements;
- description des techniques pour maintenir l'insu en indiquant pour quelles personnes elles ont été appliquées;
- raisons pour les pertes de sujets;
- indications sur le type d'analyse effectuée (intention de traiter, selon le protocole);
- homogénéité clinique des groupes;
- indicateurs de mesures fiables et standardisés;
- traitement similaire entre le groupe d'intervention et de comparaison;
- définition utilisée pour les indicateurs d'effet.

3.2.2 Mesure de l'effet

Les données des études originales de qualité méthodologique satisfaisante ont été agrégées afin de déterminer l'efficacité des probiotiques à prévenir les DAA et les DACD. Les données ont été analysées avec le logiciel Review Manager (RevMan 5) et combinées dans une méta-analyse lorsque les groupes à l'étude et les indicateurs étaient suffisamment similaires. Les désaccords ont été résolus par discussion (M.B. et S.L.) et un troisième évaluateur (M.R.) a été consulté au besoin. L'hétérogénéité sur le plan statistique a été évaluée à l'aide d'un test de chi-carre. Une méthode statistique à effet aléatoire a été utilisée pour déterminer la mesure globale de l'effet. Un risque

relatif (RR) associé à un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour chaque indicateur évalué. Le nombre requis de personnes à traiter pour prévenir un cas de DAA ou de DACD (*number needed to treat*, NNT) ainsi que la différence de risque (DR) ont été calculés lorsque jugé pertinent.

3.2.3 Analyses de sous-groupes et de sensibilité

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour déterminer l'impact de certains facteurs sur la relation observée entre l'administration des probiotiques et la prévention des DAA et des DACD. Les sous-analyses suivantes ont été effectuées : qualité méthodologique (peu de lacunes, plusieurs lacunes) et source de financement (industrie, autre). De plus, les résultats des études ont été stratifiés en fonction de l'âge des participants à la randomisation (tout âge, ≥ 50 ans) pour évaluer l'effet des probiotiques sur le risque de développer une DACD qui est plus élevé chez les personnes âgées. Puisqu'une DACD pourrait survenir jusqu'à trois mois après la fin d'une antibiothérapie, une sous-analyse en fonction de la durée du suivi (< 28 jours, ≥ 28 jours) a été planifiée afin d'évaluer l'effet de ce facteur sur la relation entre l'usage des probiotiques et l'incidence de DACD.

3.2.4 Évaluation du risque de biais de publication

L'évaluation du risque de biais de publication a été effectuée lorsque plus de 10 études ont été agrégées. La symétrie de la distribution des études a été analysée à l'aide d'un graphique en forme d'entonnoir.

3.3 Enquête aux unités B et E-5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus

En février 2013, un probiotique de la marque de commerce BioK+ a été introduit exclusivement sur les unités de médecine interne B et E-5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (HEJ) pour les patients sous antibiothérapie. Cette mesure non pharmacologique a été autorisée par le chef du Département de pharmacie pour une période d'un mois en raison de l'échec des autres mesures visant à contrer l'augmentation des infections au *C. difficile* sur cette unité. Le probiotique est un mélange de *L. acidophilus*, de *L. casei* et de *L. rhamnosus*. Deux capsules (1×10^{11} unité formatrice de colonies (UFC) de lactobacilles) sont administrées une fois par jour. La possibilité d'introduire des probiotiques comme mesure préventive des infections au *C. difficile* chez la clientèle hospitalisée avait été envisagée en 2012 à l'occasion d'une rencontre du Comité de pharmacologie. La décision avait cependant été reportée puisque le Comité de pharmacologie désirait, avant de se prononcer, attendre les résultats des mesures qui allaient être mises en place par le Programme de prévention et de contrôle des infections (p. ex. : fumigation). Puisque le probiotique en question n'avait pas fait l'objet d'une évaluation par le Comité de pharmacologie préalablement à son introduction, l'usage de ce produit a par la suite été autorisé mensuellement jusqu'en décembre 2013.

Le Département de pharmacie a initié de manière rétrospective, en juin 2013, une révision des dossiers des patients ayant reçu du BioK+ sur les unités B et E-5000. Cette collecte de données a été effectuée afin d'établir un portrait de l'utilisation de ce probiotique de février à juillet 2013. Un formulaire a été développé pour recueillir de l'information de manière standardisée sur les caractéristiques des patients, les antécédents médicaux, les types de soins reçus pendant leur séjour, les effets secondaires attribués au probiotique et le diagnostic d'une infection au *C. difficile* en cours d'hospitalisation.

Les données disponibles ont été révisées et analysées par l'UETMIS avec l'accord du chef du Département de pharmacie. L'information contenue sur le formulaire a été saisie dans une base de données Excel. L'exactitude des données saisies a été validée par la suite par une deuxième personne.

Pour être éligibles à l'analyse, les dossiers devaient contenir les informations complètes concernant les éléments suivants :

- Historique d'infection à *C. difficile*
- Durée d'administration du probiotique pendant le séjour hospitalier
- Présence ou absence d'une infection à *C. difficile* en cours d'hospitalisation

En complément, les données concernant l'âge et le sexe des patients ont également été extraites des formulaires éligibles.

Les données sur le nombre de patients admis sur les unités B et E-5000 durant la période de référence¹ (13 janvier au 27 juillet 2013) ont été obtenues en contactant la Direction des finances du CHU de Québec. Les cas de *C. difficile* sur les unités B et E-5000 pour les années 2011-2012, 2012-2013 et 2013-2014 ont été fournis par le service de prévention et de contrôle des infections de l'HEJ.

Des taux d'incidence par 10 000 jours-personnes ainsi que la prévalence d'infection à *C. difficile* ont été calculés et comparés à ceux correspondant à l'ensemble des personnes admises aux unités B et E-5000 durant la même période (2013) et avec ceux correspondant à l'ensemble des personnes admises sur ces unités l'année précédente (2012). Les données utilisées pour les comparaisons ont été fournies par le Comité de prévention et de contrôle des infections de l'HEJ.

3.4 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire. La composition de ce groupe de travail est présentée à la page ii. Les membres du groupe de travail ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations 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.

3.5 Révision

Le rapport d'évaluation a été révisé par les membres du groupe de travail (voir la section « Remerciements »). Il a été révisé et adopté par le Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 10 juin 2014.

¹ L'administration du probiotique a débuté en février 2013. Toutefois, puisque certains patients admis en janvier 2013 ont reçu le probiotique, la période de référence s'étale de janvier à juillet 2013.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), une diarrhée se définit par au moins trois selles très molles à liquides par jour. Plusieurs facteurs peuvent mener au développement d'une diarrhée dont la présence d'agents pathogènes, l'effet direct d'une substance sur la muqueuse intestinale ou les conséquences d'un débalancement de la flore fécale normale [8].

4.1 Les diarrhées associées à la prise d'antibiotiques

Un épisode de diarrhée est dit associé à la prise d'antibiotiques (DAA) lorsqu'on ne peut identifier un pathogène en cause et que l'événement survient durant ou après la prise d'antibiotiques [8]. Ces diarrhées sont souvent bénignes et la conséquence d'un débalancement de la flore intestinale lors d'une antibiothérapie [9]. Cependant, chez les personnes présentant des symptômes plus importants, la présence d'une DAA peut mener à un état de déshydratation, à un trouble électrolytique ou à une dénutrition importante chez des sujets fragiles [9]. La prévalence des DAA chez les patients sous antibiothérapie varie de 2 à 25 % selon le type d'antibiotiques et la présence d'autres facteurs de risque [10]. Les facteurs de risque associés à la DAA peuvent être regroupés en deux catégories : les facteurs liés à l'antibiothérapie et ceux liés à l'hôte (Tableau 2).

Tableau 2. Facteurs de risque associés aux DAA*

Facteurs liés à l'antibiothérapie	Facteurs liés à l'hôte
<ul style="list-style-type: none">• Utilisation d'un antibiotique à large spectre<ul style="list-style-type: none">◦ Amoxicilline◦ Amoxicilline/acide clavulanique◦ Céphalosporine de 2^e et 3^e génération◦ Clindamycine• Durée de l'antibiothérapie<ul style="list-style-type: none">◦ Traitement de longue durée◦ Répétition de traitement• Administration d'une combinaison d'antibiotiques	<ul style="list-style-type: none">• Âge<ul style="list-style-type: none">◦ < 6 ans◦ > 65 ans• Comorbidités<ul style="list-style-type: none">◦ Antécédents de DAA◦ Maladies sous-jacentes graves◦ Problème gastro-intestinal chronique◦ Immunodépression• Hospitalisation<ul style="list-style-type: none">◦ Durée du séjour◦ Chirurgie◦ Intervention gastro-intestinale◦ Alimentation par sonde nasogastrique

*Tableau adapté de Kaltenbach *et al.* [9].

La fréquence des DAA varie en fonction du type d'antibiotique administré. Il a été estimé qu'une DAA survient chez 5 à 10 % des personnes traitées avec de l'ampicilline, chez 10 à 25 % de celles recevant une combinaison d'amoxicilline et d'acide clavulanique, chez 15 à 20 % de celles traitées avec de la cefixime et chez 2 à 5 % de celles traitées avec d'autres types d'antibiotiques (céphalosporine, fluoroquinolone, clarithromycine, azithromycine, érythromycine et tétracycline) [8]. La majorité des DAA sont causées par l'administration d'antibiotiques. L'arrêt de l'antibiothérapie, qui constitue la principale ligne de traitement à envisager, permet le plus souvent la régression spontanée de la DAA [8, 9]. S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement, un ajustement de doses pourrait être considéré afin de minimiser le risque de développer une colite à *C. difficile*.

4.2 Les diarrhées associées à *Clostridium difficile*

L'une des causes majeures de DAA en milieu hospitalier est l'infection à *C. difficile* (DACD). Celle-ci est la cause d'environ 20 % des DAA [9]. Les DACD peuvent survenir suivant l'administration de presque tous les antibiotiques, mais il a été observé qu'elles étaient plus fréquentes suivant la prise d'un antibiotique de la classe des bêta-lactamines. Le risque de développer une DACD varie en fonction du type d'antibiothérapie. De plus, la prise consécutive de plusieurs antibiotiques, les chirurgies gastro-intestinales et digestives, les lavements rectaux, les gastrostomies, l'utilisation de tube

nasogastrique ainsi que la prise de médicament de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons pourraient être associés à un risque plus élevé de développer une DACD [11, 12].

Le *C. difficile* est une bactérie de type anaérobie à gram positif qui, sous sa forme infectieuse, produit deux exotoxines. La toxine A (entérotoxine) provoque la libération de médiateurs de l'inflammation au niveau de l'intestin tandis que la toxine B (cytotoxine) est essentielle pour la virulence de la bactérie [13-17]. Les deux toxines ont un effet synergétique et provoquent une symptomatologie clinique variable d'une personne à une autre [9]. En plus de la symptomatologie, la confirmation du diagnostic de DACD repose sur la présence d'une souche toxigénique de *C. difficile* à la culture de selles ou d'une toxine. Un cas de DACD peut également être défini par la présence d'une diarrhée et d'un résultat de colonoscopie démontrant la présence d'une colite pseudomembraneuse [18]. Plusieurs tests sont utilisés pour la détection des toxines produites par le *C. difficile*. Les performances analytiques des principales méthodes de détection sont présentées au Tableau 3. L'outil diagnostique le plus largement utilisé est la recherche de la toxine B par culture cellulaire [12]. Elle n'est cependant pas disponible dans tous les laboratoires et nécessite un délai de 24 à 72 heures. Des tests plus rapides et plus facilement accessibles, ayant des niveaux de sensibilité et spécificité variables, sont également utilisés. Les tests ELISA et par réaction en chaîne par polymérase (PCR), standard ou en temps réel, en sont deux exemples. La recherche des acides nucléiques (détection des gènes des toxines de *C. difficile* [*tcdB* et/ou *tcdA*]) par PCR tend à devenir l'outil de référence.

Tableau 3. Comparaison de différents tests de laboratoire pour la détection du *C. difficile* dans les selles*

Type de test	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)	Valeur prédictive positive (IC à 95 %)	Valeur prédictive négative (IC à 95 %)
ELISA	86,7 (68,4 à 95,6)	98,5 (95,3 à 99,6)	89,7 (71,5 à 97,3)	98 (94,6 à 99,4)
PCR en temps réel	100 (85,9 à 100)	96,5 (92,6 à 98,4)	81,1 (64,3 à 91,4)	100 (97,6 à 100)
Cytotoxicité	90 (72,3 à 97,4)	97 (93,2 à 96,8)	81,8 (63,9 à 92,4)	98,5 (95,2 à 99,6)
Culture de selles	100 (85,9 à 100)	92,9 (88,2 à 95,9)	68,2 (52,3 à 80,9)	100 (97,5 à 100)

*Tableau adapté de Peterson *et al.* [19].

4.3 Les DACD au CHU de Québec

Au début des années 2000, particulièrement au Québec, une augmentation de la fréquence et de la gravité des DACD a été constatée [20, 21]. Durant cette période, et pour tout le Québec, un taux de mortalité de 16 % lié aux DACD a été enregistré [22]. Au printemps 2007 et en hiver 2008, des taux d'acquisition anormalement élevés de DACD avaient été notés au CHUQ. Suivant cette élosion, un effort concerté de la part des équipes de prévention et de contrôle des infections, du service d'hygiène et de salubrité, du Comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques et des cliniciens du CHUL, de L'HDQ et de l'HSFA a été effectué dans le but de réduire les taux d'infection à *C. difficile* observés et atteindre les taux ciblés d'acquisitions d'infections nosocomiales fixés par le Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les taux d'incidence d'infection à *C. difficile* des cinq dernières années, pour chacun des hôpitaux du CHU de Québec, sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4. Taux d'incidence d'infection à *C. difficile* (par 10 000 jours-présence) de 2008 à 2013*

	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013
CHUL	8,6	7,5	7,1	5,2	3,2
L'HDQ	11	10,1	13,4	11,2	7,8
HSFA	11,3	12	12,8	9,6	16,1
HEJ	7,3	8,5	3,6	6,9	7
HSS	9,4	4,9	3,9	5,3	7,8

*Données tirées des rapports annuels du CHU de Québec (2012-2013), du CHUQ (2008 à 2012) et du CHA (2008 à 2012).

La prévention de la DAA repose principalement sur la réévaluation de l'antibiothérapie (pertinence de l'initiation et choix de l'agent antimicrobien) [23]. Cependant, en ce qui concerne les DACD, les mesures préventives requièrent d'autres types d'interventions. Parmi celles-ci, notons des mesures de surveillance, de précaution, d'hygiène et, comme pour la prévention des DAA, des mesures visant à revoir les indications pour l'initiation d'une antibiothérapie [24]. Au CHU de Québec, le Comité de prévention et de contrôle des infections a mis sur pied une série de mesures ayant pour objectif de réduire l'incidence des infections à *C. difficile*. Une meilleure gestion des patients ayant reçu un diagnostic de DACD, des mesures d'hygiène et de salubrité adaptées et optimisées, des méthodes diagnostiques plus fiables et plus rapides ainsi que la promotion de bonnes pratiques de prévention des infections auprès du personnel en contact avec les patients font partie des mesures préconisées. De concert avec les mesures de prévention des infections, le Comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques du CHUL, de L'HDQ et de l'HSFA a mis en place en 2012 une campagne de sensibilisation nommée *Stop ou encore!* Elle visait à promouvoir auprès des cliniciens une meilleure utilisation des antibiotiques, le développement d'outils cliniques et administratifs ainsi que la mise en place de procédures ayant comme objectif de vérifier l'indication de l'initiation ou du maintien d'une antibiothérapie. D'autres mesures préventives ont été étudiées au cours des dernières années, dont l'utilisation des probiotiques.

4.4 Les probiotiques

Le tractus gastro-intestinal chez l'humain est peuplé d'une multitude de microorganismes, de 300 à 500 espèces différentes [26]. Chez un adulte en santé, la flore intestinale est composée d'environ 10^{14} bactéries [27]. 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 [26, 28].

Comme définis par Santé Canada, les probiotiques sont « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » [29]. 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 [30]. 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. À ce jour, les probiotiques qui ont été les plus étudiés appartiennent aux familles de bactéries *Lactobacillaceae* et *Bifidobacteriaceae*, aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ainsi qu'aux levures *Saccharomyces*.

Les mécanismes d'action des probiotiques ne sont pas connus avec certitude. Toutefois, ils auraient des effets bénéfiques sur la maturation des fonctions de la barrière intestinale [31] ainsi que sur la régulation des mécanismes d'apoptose [32]. De plus, ils contribueraient à une diminution de l'adhésion et de la prolifération de microorganismes pathogènes [33], favoriseraient la production de facteurs pro-inflammatoires [34, 35], atténuerait la production d'oxyde nitrique [36] et amélioreraient l'activité antioxydante [37].

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 d'un probiotique, des preuves doivent être fournies attestant son efficacité et son innocuité. 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.

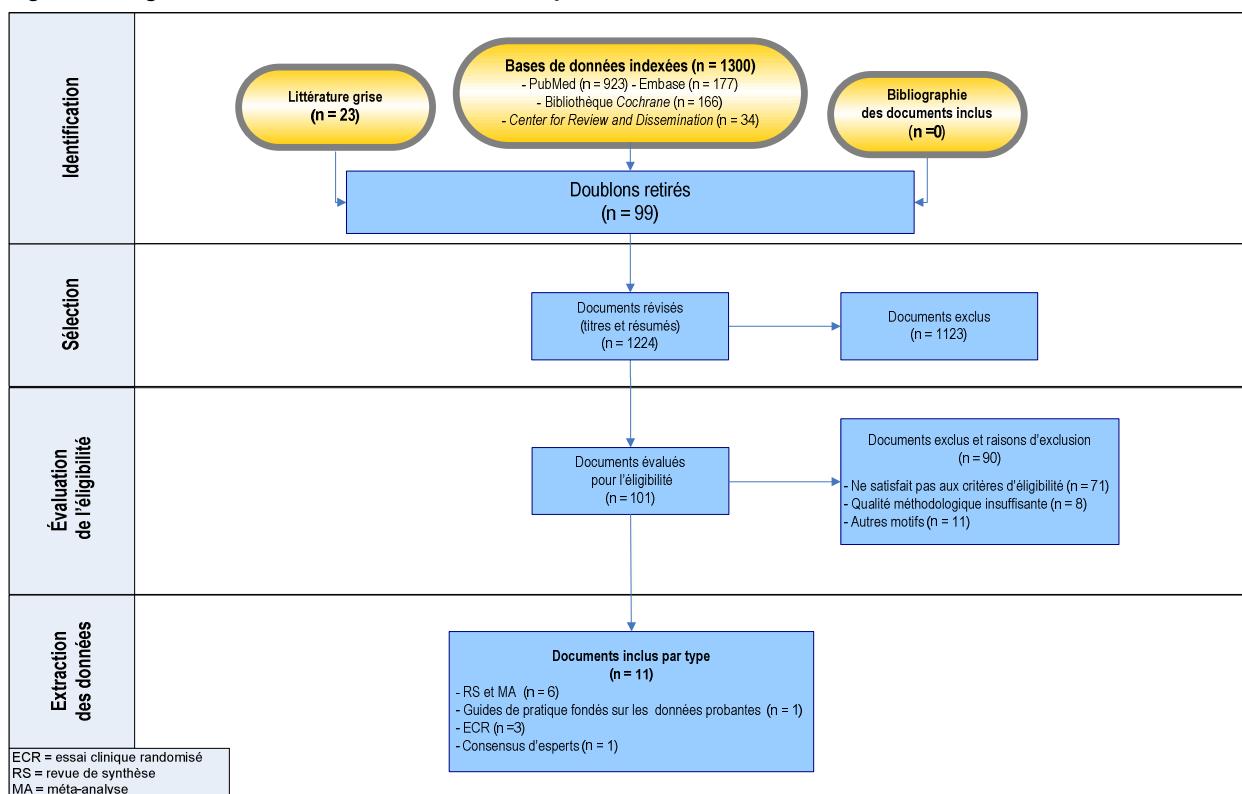
Actuellement, 551 produits contenant des probiotiques ont reçu une homologation par Santé Canada. Cependant, seulement trois souches de probiotiques sont approuvées par Santé Canada pour des indications particulières. Le *Lactobacillus johnsonii* peut être utilisé comme complément à un traitement aux antibiotiques chez les patients atteints d'une infection à *Helicobacter pylori*, sous la supervision d'un médecin. Le *Lactobacillus rhamnosus GG* peut aider au traitement de la diarrhée infectieuse aigüe et de la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques. Il peut également agir à titre préventif en réduisant le risque d'être atteint d'une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, tout comme le *Saccharomyces boulardii*. Une vue d'ensemble de la problématique en lien avec l'utilisation des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie est présentée à l'Annexe 4.

5. RÉSULTATS

5.1 Efficacité

La stratégie de recherche utilisée pour la recension des documents portant sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD a permis de répertorier 1224 publications. Après avoir effectué les étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, 10 études ont été retenues. Les documents inclus sont cinq revues systématiques avec ou sans méta-analyse [39-43], un guide de pratique [18] et un consensus d'experts [44]. Une mise à jour de la revue systématique la plus récente a permis de répertorier trois nouveaux ECR [45-47]. Des résultats ont également été publiés de manière plus exhaustive dans la revue *Health Technology Assessment* [48] pour l'un des ECR [45] et ces informations ont été consultées pour la réalisation de l'analyse complémentaire effectuée par l'UETMIS. La Figure 1 présente le diagramme de sélection des documents. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 5.

Figure 1. Diagramme de sélection des documents pour le volet efficacité



5.1.1 Études de synthèse

Cinq revues systématiques avec ou sans méta-analyse ont été retenues pour ce projet d'évaluation. Une description de leurs principales caractéristiques est présentée à l'Annexe 6. Les principaux résultats sur l'incidence de DAA et de DACD en fonction du type de population sont présentés au Tableau 5.

5.1.1.1 Description des études de synthèse retenues

Sinclair et al. 2011

L'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) a publié en 2011 un rapport d'évaluation portant sur l'utilisation des lactobacilles pour la prévention des DACD [39]. Une recherche documentaire a été menée dans plusieurs bases de données électroniques afin de recenser des ECR et des études de synthèse dans lesquelles l'incidence de DACD était un indicateur d'efficacité primaire ou secondaire. Les auteurs ont également effectué une recherche exhaustive dans la littérature grise. Les études devaient inclure principalement des adultes hospitalisés sous antibiothérapie. La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide des critères de la collaboration *Cochrane*. Les auteurs ont réalisé des analyses de sous-groupes selon la source de financement, le risque de biais et le taux de base de DACD dans le groupe contrôle. Une analyse bayésienne a été effectuée afin d'évaluer la crédibilité d'une conclusion en calculant l'importance de l'information contradictoire nécessaire pour la renverser.

La recherche documentaire a permis de répertorier 11 ECR, dont sept ont été agrégés dans une méta-analyse selon les critères d'inclusion des auteurs. Les études originale retenues incluaient entre 34 et 437 sujets. Les lactobacilles étaient administrés seuls ou en combinaison avec d'autres types de probiotiques. La présence de co-interventions reliées aux mesures de contrôle des infections, aux protocoles de désinfection ou à la gestion des antibiotiques n'était pas décrite dans la totalité des ECR. Les auteurs ont rapporté plusieurs sources d'hétérogénéité dans les études originale relatives au risque de contracter une DACD, des souches de *C. difficile* étudiées, des types et de la durée des antibiotiques administrés. Une hétérogénéité importante a aussi été mentionnée par les auteurs concernant le régime thérapeutique (type de probiotique, dose) et la durée du suivi des sujets.

Malgré les données probantes suggérant que les lactobacilles pourraient être efficaces en prévention des DACD, l'Unité d'évaluation des technologies du CUSM considère que ces données sont insuffisantes pour justifier un changement de politique à travers ses hôpitaux. Les auteurs de ce rapport d'évaluation ne recommandent pas l'utilisation de lactobacilles sur une base routinière pour la prévention des DACD chez les adultes hospitalisés.

Johnston et al. 2012

La revue systématique de Johnston *et al.* avait comme objectif de déterminer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes et les enfants sous antibiothérapie [40]. Les ECR menés chez des sujets traités avec des antibiotiques et ayant comparé l'effet d'un probiotique à un placebo ou à aucun traitement ont été inclus dans cette analyse. De plus, un résultat positif à un test de culture de *C. difficile* ou de l'une de ses cytotoxines, de même que l'incidence de diarrhées devaient également être rapportés. Les études incluant des personnes immunosupprimées ou recevant un traitement immunosuppresseur n'ont pas été incluses. Les critères de la collaboration *Cochrane* ont servi de base pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études. Une évaluation du risque de biais de publication a été effectuée. Le niveau de preuve se rapportant à chacun des indicateurs a également été déterminé avec l'approche GRADE. Des sous-analyses ont été réalisées par les auteurs selon l'âge des sujets inclus, le type et la dose de probiotiques administrés de même que selon le risque de biais dans les études primaires.

L'évaluation de l'éligibilité a permis d'inclure 20 publications parmi les 101 articles évalués. Les études primaires retenues incluaient des adultes hospitalisés ($n = 13$), des enfants ($n = 3$), un mélange de patients hospitalisés et ambulatoires ($n = 3$) et une étude n'ayant pas spécifié cette information ($n = 1$). Le nombre de sujets variait de 40 à 472. Les probiotiques évalués dans les études incluaient des lactobacilles ($n = 10$), du *S. boulardii* ($n = 6$) ou un mélange de plusieurs espèces de probiotiques différents ($n = 4$). Les auteurs n'ont présenté aucune donnée sur le type d'antibiotique administré aux sujets et la durée de l'antibiothérapie. L'évaluation de la qualité des études a révélé que sept des études avaient un faible risque de biais. Les principales lacunes méthodologiques identifiées par les auteurs dans les 13 autres études étaient liées à l'absence d'information sur les méthodes de dissimulation lors de la randomisation ainsi que l'absence d'information sur les sujets inclus. D'autres limites ont été identifiées par les auteurs dont des variations dans les méthodes utilisées pour identifier les cas de DACD ainsi qu'une variabilité importante concernant le taux de DACD dans les groupes témoins.

La conclusion de la méta-analyse indique que les preuves disponibles sont de qualité modérée et suggère un large effet protecteur des probiotiques pour la prévention des DACD. Les auteurs ajoutent que le faible coût des probiotiques et

l'absence d'effet indésirable important constituent des éléments suffisants pour encourager l'utilisation des probiotiques chez les personnes recevant une antibiothérapie et à risque de développer une DACD.

Videlock et al. 2012

L'objectif de l'étude de Videlock *et al.* était d'estimer la réduction du risque de DAA et d'identifier des facteurs associés à cette réduction chez des personnes recevant des probiotiques de façon préventive [41]. L'effet des probiotiques sur la prévention des DACD n'a pas été évalué dans cette méta-analyse. Les ECR présentant des groupes parallèles, contrôlés par un placebo, incluant des personnes recevant des probiotiques et un antibiotique de manière concomitante étaient considérés éligibles. De plus, l'incidence de DAA et le nombre de sujets ayant eu une diarrhée pendant ou après l'antibiothérapie devaient être rapportés dans les études. Les ECR dans lesquels des patients avaient reçu une médication antidiarrhéique pendant l'étude n'ont pas été retenus. La qualité méthodologique des études a été évaluée à partir des critères de la collaboration Cochrane. Les auteurs ont effectué plusieurs sous-analyses en fonction de la qualité des ECR, de l'âge des participants ainsi que selon le type de probiotique utilisé. Le risque de biais de publication a été évalué par un test statistique d' Egger.

Sur les 231 études répertoriées, 34 ont été retenues à la suite de l'évaluation de l'éligibilité. Dans ces études, le nombre de sujets variait de 18 à 437. Les participants inclus dans ces études étaient âgés entre six mois et 74 ans, hospitalisés ou non ainsi que des volontaires sains. Plusieurs types de probiotiques (*S. boulardii*, lactobacilles, bifidobactéries) et différents régimes d'antibiothérapie ont été employés dans ces études. La durée de l'administration de l'antibiothérapie variait de un à trois jours alors que celle des probiotiques était de trois à 28 jours. Les auteurs ont rapporté des lacunes méthodologiques dans 20 des études originales. Dix ECR ont été décrits comme ayant un risque élevé de biais. Les principales raisons invoquées étaient un taux élevé de pertes au suivi, une description inadéquate des méthodes de randomisation et d'insu de même qu'un support financier de l'industrie pharmaceutique. Dans la plupart des cas sur la base d'une description inadéquate des méthodes de randomisation et d'insu, 10 autres études ont été classées dans la catégorie de risque de biais incertain.

Suivant l'analyse de ces données probantes, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu qu'un effet préventif sur l'incidence de DAA est associé à l'administration des probiotiques. Selon eux, cet effet serait cohérent malgré les variations des espèces de probiotiques utilisées, des antibiotiques administrés ainsi que des populations d'adultes et d'enfants étudiées.

Goldenberg et al. 2013

Cette revue systématique de la collaboration Cochrane visait à évaluer l'efficacité et la sécurité des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes et les enfants sous antibiothérapie [42]. Les ECR comparant l'administration de probiotiques à un placebo, une prophylaxie alternative ou à aucun traitement ont été considérés éligibles. Les études portant sur l'administration d'un probiotique pour le traitement des DACD ont été exclues alors que celles sur la prévention des DAA étaient incluses pour l'évaluation des indicateurs secondaires. Des analyses de sous-groupes, planifiées *a priori*, ont été réalisées selon la dose et l'espèce de probiotique, le risque de biais et l'âge des sujets (adultes et enfants). La méthode décrite dans le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* a servi pour l'évaluation du risque de biais. La présence d'un biais de publication a également été explorée. Le niveau de preuve pour chacun des indicateurs a été évalué à l'aide de la méthode GRADE.

La recherche documentaire a généré 1935 publications, desquelles 31 ECR ont été retenus à la suite du processus d'évaluation de l'éligibilité. Parmi les études éligibles, 23 portaient sur l'incidence de DACD et 25 sur l'incidence de DAA. Les sujets assignés au groupe témoin recevaient majoritairement un placebo. Le risque de biais était élevé ou indéterminé dans 16 des ECR inclus. Plusieurs études présentaient des données manquantes concernant l'incidence de DACD (n = 16). La qualité méthodologique des données retenues en lien avec l'indicateur d'incidence de DACD a été qualifiée de modérée. Ce niveau de qualité des études indiquerait, selon les auteurs, que des recherches supplémentaires seraient susceptibles d'avoir un impact important sur l'estimation de l'effet. En ce qui concerne les études sur la prévention des DAA, un faible niveau de preuve a été rapporté.

Dans l'ensemble de la preuve, les données suggèrent que les probiotiques pourraient avoir un effet protecteur important pour la prévention des DACD. En ce qui concerne les DAA, un faible niveau de preuve plaide en faveur d'un effet

protecteur des probiotiques. De plus, les auteurs de cette méta-analyse ajoutent que les probiotiques semblent sécuritaires et efficaces lorsqu'ils sont utilisés de manière concomitante à une antibiothérapie chez des personnes immunocompétentes. Ils recommandent toutefois l'ajout d'études sur le sujet afin de déterminer le régime thérapeutique optimal à utiliser.

Pattani et al. 2013

L'étude de Pattani *et al.* visait à évaluer l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés recevant une antibiothérapie [43]. Des ECR publiés en anglais dans lesquels au moins un des deux indicateurs ciblés (DAA ou DACD) était évalué étaient recherchés. Les études portant sur le traitement de *H. pylori* ou sur la récidive des DACD n'étaient pas éligibles. L'évaluation du risque de biais méthodologique dans chacune des études primaires incluses a été réalisée selon les recommandations de la *US Preventive Services Task Force*. L'hétérogénéité aux plans clinique et statistique ainsi que la présence potentielle d'un biais de publication ont aussi été explorées.

La recherche documentaire a permis de recenser 2011 publications. Après l'évaluation de l'éligibilité, 16 ECR ont été retenus. Le nombre de sujets inclus dans ces études primaires variait de 31 à 472. L'ensemble des participants étaient des adultes hospitalisés sous antibiothérapie recevant un probiotique ou un placebo de manière concomitante. Les principaux régimes de probiotiques utilisés dans les ECR inclus étaient un mélange de probiotiques à base de lactobacilles ($n = 10$), du *S. boulardii* ($n = 5$) et des entérocoques ($n = 1$). Les types d'antibiotiques administrés de même que la durée de l'antibiothérapie n'ont pas été rapportés. Des analyses de sous-groupes, planifiées *a priori*, ont été réalisées en fonction du type de probiotique (lactobacilles vs *S. boulardii*), de la qualité méthodologique des ECR (bonne vs modérée vs faible) et de la durée du suivi (< 4 semaines vs ≥ 4 semaines).

Sept ECR inclus sur 16 ont été jugés de faible qualité méthodologique. De plus, des taux de base élevés de DAA et de DACD ont été observés dans les groupes témoins des ECR les plus récents [49-51]. Selon les auteurs, ces taux pourraient avoir favorisé la détection d'effets significatifs en faveur des probiotiques malgré les faibles tailles d'échantillon des études. Par ailleurs, le recrutement dans certaines études primaires a été inférieur à celui initialement prévu pour détecter une différence entre les groupes, ce qui constitue un facteur important pour les études où des résultats négatifs ont été observés. Enfin, les auteurs mentionnent avoir détecté un biais de publication modéré ainsi que la présence d'hétérogénéité clinique et statistique parmi les ECR inclus.

Suivant l'analyse des différentes preuves scientifiques, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que l'administration de probiotiques était bénéfique pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie ne présentant aucune contre-indication. Néanmoins, les données ne permettent pas de déterminer le type de probiotique qui serait le plus bénéfique à administrer. Les auteurs suggèrent que les futurs ECR puissent recruter un nombre élevé de sujets afin d'obtenir une puissance statistique suffisante pour observer l'effet des probiotiques en prévention des DAA et des DACD.

Tableau 5. Principaux résultats des méta-analyses incluses sur le risque relatif de DAA et de DACD associé à l'usage des probiotiques en fonction de la population étudiée

Auteurs/années [réf.]	n études	Global ¹		n études	Adultes ²		n études	Hospitalisés ³		n études	Adultes hospitalisés	
		RR [IC à 95 %]	I ² (%)		RR [IC à 95 %]	I ² (%)		RR [IC à 95 %]	I ² (%)		RR [IC à 95 %]	I ² (%)
Incidence des DAA												
Goldenberg <i>et al.</i> , 2013 [42]	25	0,60 [0,49 à 0,72]	36	19	0,63 [0,51 à 0,76]	35	13	0,66 [0,49 à 0,88]	49	---	---	---
Pattani <i>et al.</i> , 2013 [43]	----	----	----	----	----	----	----	----	----	15	0,61 [0,47 à 0,79]	39
Johnston <i>et al.</i> , 2012 [40]	20	0,34 [0,24 à 0,49]	0	NR	0,22 [0,23 à 0,49]	NR	----	----	----	----	----	----
Videlock <i>et al.</i> , 2012 [41]	34	0,53 [0,44 à 0,63]	44	24	0,53 [0,43 à 0,66]	44	----	----	----	13	0,52 [0,38 à 0,72]	54
Sinclair <i>et al.</i> , 2011 [39]	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Incidence des DACD												
Goldenberg <i>et al.</i> , 2013 [42]	23	0,36 [0,26 à 0,51]	0	19	0,36 [0,24 à 0,52]	0	14	0,35 [0,24 à 0,52]	0	----	----	----
Pattani <i>et al.</i> , 2013 [43]	----	----	----	----	----	----	----	----	----	9	0,37 [0,22 à 0,61]	0
Johnston <i>et al.</i> , 2012 [40]	20	0,34 [0,24 à 0,49]	0	17	0,34 [0,23 à 0,49] ⁴	NR	----	----	----	----	----	----
Videlock <i>et al.</i> , 2012 [41]	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Sinclair <i>et al.</i> , 2011 [39]	----	----	----	----	----	----	----	----	----	7	0,17 [0,04 – 0,42]	NR

¹ Les populations de certains ECR pouvaient inclure des adultes et des enfants, hospitalisés ou non.

² Les populations de certains ECR pouvaient inclure des adultes hospitalisés ou non.

³ Les populations de certains ECR pouvaient inclure des adultes ou des enfants.

⁴ La valeur d'effet rapportée dans l'article est de 0,22.

5.1.2 Guide de pratique clinique et consensus d'experts

Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) et Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2010)

La SHEA et l'IDSA ont développé conjointement un guide de pratique clinique dont l'objectif était d'améliorer le diagnostic et la prise en charge d'adultes hospitalisés présentant une DACD [18]. De plus, une attention particulière a été portée sur les méthodes de contrôle des infections à *C. difficile* et sur l'impact de l'environnement hospitalier. Des documents de langue anglaise ont été recherchés à partir de mots clés prédéterminés. Le niveau de preuve a été évalué à l'aide d'une échelle adaptée de la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*. Considérant que les données concernant l'usage des probiotiques en prévention des DACD sont limitées et qu'il existe un risque potentiel d'infection par voie sanguine, la SHEA et l'IDSA ont recommandé que les probiotiques ne soient pas utilisés pour cette indication (niveau de preuve faible).

Au point de vue méthodologique, des lacunes sont présentes dans ce guide de pratique clinique. Entre autres, la méthodologie de recherche documentaire ainsi que le processus de développement des recommandations ne sont pas rapportés par les auteurs. De plus, aucune information n'est présentée concernant les barrières, facilitateurs et les ressources nécessaires pour l'implantation des recommandations ainsi que les sources de financement et les déclarations de conflits d'intérêts. La recommandation en lien avec l'usage des probiotiques repose sur les données d'un ECR contenant plusieurs lacunes méthodologiques [51].

European Society for Primary Care Gastroenterology (2013)

Un consensus d'expert de l'*European Society for Primary Care Gastroenterology* a mené à la publication d'un document de pratiques cliniques dont l'objectif était de fournir aux cliniciens un guide de référence sur le rôle de certains probiotiques lors de la prise en charge de problèmes gastro-intestinaux [44]. Ce consensus d'experts composé de microbiologistes et de médecins ayant des intérêts en gastroentérologie a effectué une recherche systématique de la littérature afin d'identifier des données probantes permettant de répondre à des questions spécifiques. La méthode GRADE a été utilisée pour déterminer le niveau de preuve. À la suite de l'analyse de la littérature, des énoncés consensuels ont été développés avec une méthode Delphi. Un consensus a été défini *a priori* lorsque 67 % des membres étaient en accord avec l'énoncé consensuel. Basé sur six ECR [49-54], le groupe d'experts a conclu que, pour les patients sous antibiothérapie, des probiotiques pourraient être utilisés comme thérapie adjuvante pour la prévention des DAA.

Ce consensus d'experts est de bonne qualité méthodologique. Cependant, il est limité par le fait que les probiotiques étudiés ne sont pas adéquatement identifiés et qu'aucune information concernant les barrières, les facilitateurs et les ressources nécessaires pour l'implantation des recommandations n'a été présentée. De plus, les auteurs du guide n'ont pas procédé à une révision externe pour s'assurer de la validité de l'information.

5.1.3 Études originales

La mise à jour des ECR à partir de la recherche documentaire de la revue de synthèse la plus récente [42] a permis de retracer trois nouvelles études originales publiées depuis le 21 février 2013 [47, 48, 55]. Les principales caractéristiques de ces études sont présentées au Tableau 6.

5.1.3.1 Analyses complémentaires

L'analyse détaillée des ECR inclus dans les revues de synthèse retenues dans le présent rapport a révélé la présence d'hétérogénéité entre les populations étudiées. En effet, les résultats agrégés des études dans certaines des méta-analyses sont issus de populations très différentes (p. ex. : pédiatrique, ayant pris des probiotiques à la maison, prenant des probiotiques pour le traitement du *C. difficile* ou du *H. pylori*). Des analyses complémentaires ont alors été effectuées afin d'évaluer l'impact de l'administration de probiotiques en prévention des DAA et des DACD, et ce, spécifiquement chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Les critères de sélection des études pour la réalisation de ces analyses sont précisés dans la méthodologie (section 3.2). Sur l'ensemble des ECR inclus dans les revues de synthèse ($n = 94$) et pour ceux issus de la mise à jour ($n = 3$), 34 portaient sur la population ciblée [47-80]. Après la révision de ces études, 12 étaient éligibles [47-52, 55-60]. Les principales caractéristiques des études sélectionnées sont présentées au Tableau 6. Les critères d'éligibilité des ECR inclus peuvent être consultés dans le Tableau 1 de la section 3.2.1.

5.1.3.2 Efficacité des probiotiques en prévention des DAA

Une agrégation des résultats des études sélectionnées portant sur l'efficacité des probiotiques à prévenir les DAA a été planifiée en utilisant un modèle statistique aléatoire. Un niveau élevé d'hétérogénéité au plan statistique a été observé avec les données concernant les DAA ($\chi^2 = 31,48$; $I^2 = 62\%$, $p = 0,002$). La présence d'hétérogénéité clinique a également été notée, notamment au niveau du régime thérapeutique des probiotiques administrés de même que pour les définitions de DAA utilisées. En raison du niveau d'hétérogénéité observée, une analyse qualitative de l'ensemble de la preuve a été préférée pour cet indicateur.

L'efficacité des probiotiques en prévention des DAA a été évaluée dans les 12 ECR sélectionnés [47-52, 55-60]. La taille d'échantillon de ces ECR variait entre 69 et 2941 participants. L'âge moyen des patients inclus dans ces études s'étalait de 49 à 80 ans. Cinq ECR ont étudié principalement l'effet des probiotiques chez les 50 ans et plus [48, 50, 51, 57, 59]. Les personnes incluses dans ces études ont reçu des lactobacilles ($n = 4$) [47, 49, 50, 56], une mixture de lactobacilles et de bifidobactéries ($n = 3$) [47, 48, 55], une mixture de lactobacilles et de streptocoques ($n = 1$) [51] ou du *S. boulardii* ($n = 4$) [57-60]. Les doses de probiotiques administrées variaient de 4×10^8 à 1×10^{11} UFC par jour. Généralement, l'intervention débutait moins de 48h suivant le début de l'antibiothérapie et pouvait se prolonger jusqu'à 14 jours suivant la fin de la prise des antibiotiques. Six études ont été jugées de bonne qualité méthodologique [48, 50, 51, 55, 58, 59].

Tableau 6. Principales caractéristiques des ECR inclus dans l'analyse complémentaire sur la relation entre l'usage des probiotiques et l'incidence de DAA et DACD

Auteurs (années) [réf.]	Nb de patients randomisés (n) I/T	Âge moyen/médian en années (étendue) I/T	Antécédent de DACD (%) I/T	Nombre d'antibiotiques %	Patients prenant IPP (%) I/T	Probiotique (gêne et espèce)*	Dose totale en UFC/jour ou mg	Début de l'intervention	Durée de l'intervention en jours	Suivi en jours	Indicateurs évalués	Qualité méthodologique
Allen <i>et al.</i> (2013) [48]	1470/1471	77 (71 à 84) / 77 (71 à 84)	----	I= 1 : 21,1 % / ≥ 2 : 78,9 % T= 1 : 21,1 % / ≥ 2 : 78,9 %	39,1 ^a	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. lactis</i>	6,0x10 ¹⁰	NR	21	42 à 84	DAA DACD	Peu de lacunes
Beausoleil <i>et al.</i> (2007) [49]	44/45	69±15/73±13	4,5/8,9	----	34,1/40	<i>L. acidophilus</i> CL1285 <i>L. casei</i> LBC80R	5,0x10 ¹⁰	< 48h après le début de l'ABT	NR	21	DAA DACD	Plusieurs lacunes
Gao <i>et al.</i> , (2009) [50]	171/84	60±6/60±6	----	----	----	<i>L. acidophilus</i> CL1285 <i>L. casei</i> LBC80R	5,0x10 ¹⁰ à 1,0x10 ¹¹	< 36h après le début de l'ABT	ABT + 5	21	DAA DACD	Peu de lacunes
Gotz <i>et al.</i> (1979) [56]	48/50	64 (24 à 88) / 65 (19 à 86)	----	I= 1 : 100 % T= 1 : 100 %	----	<i>L. acidophilus</i> <i>L. helveticus</i> (<i>bulgaricus</i>)	4,0x10 ⁸	< 24h après le début de l'ABT	5	0	DAA	Plusieurs lacunes
Hickson <i>et al.</i> (2007) [51]	69/66	74±11 / 74±11	----	I= 1 : 58 % / ≥ 2 : 42 % T= 1 : 52 % / ≥ 2 : 48 %	----	<i>L. casei</i> DN-11400 <i>S. thermophilus</i> <i>L. bulgaricus</i>	4,2x10 ¹⁰	< 48h après le début de l'ABT	ABT + 7	28	DAA DACD	Peu de lacunes
Lewis <i>et al.</i> (1998) [57]	33/36	75 (71 à 81) / 77 (70 à 85)	----	----	----	<i>S. boulardii</i>	200 mg	NR	ABT	0	DAA	Plusieurs lacunes
MacFarland <i>et al.</i> (1995) [58]	97/96	41±16 / 42±18	----	----	----	<i>S. boulardii</i>	3,0x10 ¹⁰	< 72h après le début de l'ABT	ABT + 3	31-46	DAA DACD	Peu de lacunes
Ouwehand <i>et al.</i> (2013) [55]	336/167	49±11 / 50±11	0/0	----	----	<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. paracasei</i> Lpc-37 <i>B. lactis</i> Bi-07 <i>B. lactis</i> Bi-04	4,17x10 ⁹ à 1,7x10 ¹⁰	< 36h après le début de l'ABT	ABT + 7	28	DAA DACD	Peu de lacunes
Pozzoni <i>et al.</i> (2012) [59]	141/134	80±10 / 79±10	----	I= 1 : 75,2 % / ≥ 2 : 24,8 % T= 1 : 68,5 % / ≥ 2 : 31,5 %	37,3/28	<i>S. boulardii</i>	1,0x10 ¹⁰	< 48h après le début de l'ABT	ABT + 7	84	DAA DACD	Peu de lacunes
Selinger <i>et al.</i> (2013) [47]	117/112	61 / 57	2/1	----	27/29	VSL#3	9,0x10 ¹⁰	< 48h après le début de l'ABT	ABT + 7	28	DAA	Plusieurs lacunes
Song <i>et al.</i> (2010) [52]	103/111	74±15 / 60±16	0/0	----	----	<i>L. rhamnosus</i> R0011 <i>L. acidophilus</i> R0052	4,0x10 ⁹	< 48h après le début de l'ABT	14	14	DAA	Plusieurs lacunes
Surawicz <i>et al.</i> (1989) [60]	116/64	49 / 46	----	----	----	<i>S. boulardii</i>	1000 mg	< 48h après le début de l'ABT	ABT + 14	0	DAA DACD	Plusieurs lacunes

I : intervention; T : témoin; ABT = antibiothérapie; VSL#3 = *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *S. thermophilus*.

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

*Tous les ECR inclus comportaient un placebo comme mesure témoin.

^a 1149 sujets au total inclus dans l'étude d'Allen *et al.* avaient pris des IPP.

Parmi les études sélectionnées, l'incidence moyenne de DAA est de 10,9 % (étendue de 0 à 21,6 %) chez les patients ayant reçu des probiotiques et de 18,7 % (étendue de 7,2 à 44 %) chez ceux ayant reçu un placebo. Une diminution significative de l'incidence de DAA chez les personnes prenant un probiotique a été observée dans cinq études [49, 51, 56, 58, 60]. Trois études ont rapporté des augmentations nonsignificatives du taux d'incidence de DAA chez les personnes prenant des probiotiques [48, 57, 59]. La définition de DAA utilisée pour déterminer la présence ou non de diarrhée chez les sujets inclus n'était pas uniforme entre les études sélectionnées (Tableau 7).

Tableau 7. Taux d'incidence de DAA chez les adultes hospitalisés et sous antibiothérapie rapportés dans les ECR inclus dans l'analyse complémentaire

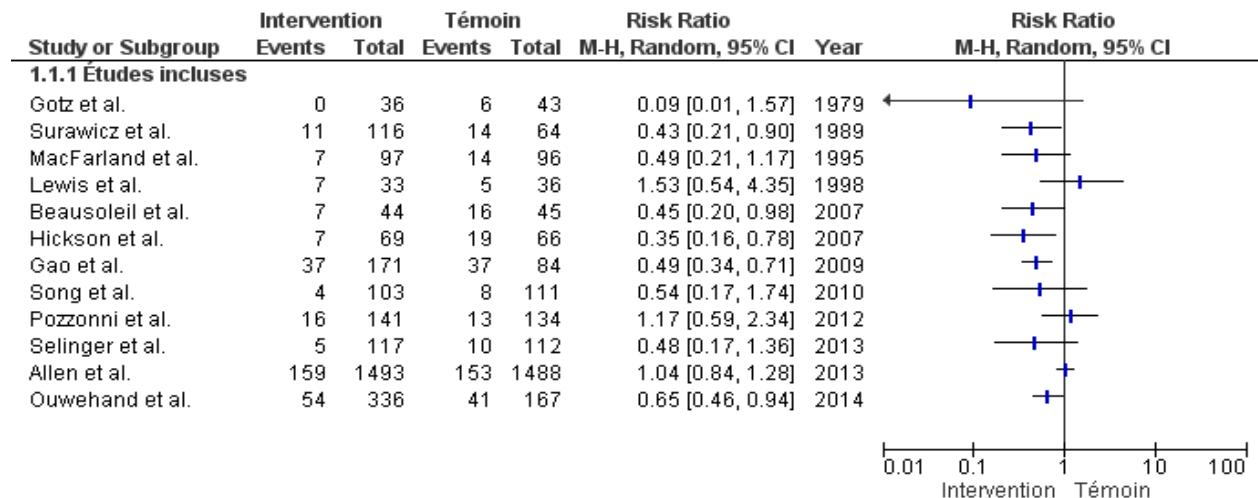
Auteurs (années) [réf.]	N cas/N participants		Valeur p	Définition de DAA
	Intervention (%)	Témoin (%)		
Allen <i>et al.</i> (2013) [48]	159/1493 (10,6)	153/1488 (10,3)	0,72	≥ 3 selles molles (consistance de 5 à 7 selon l'échelle de Bristol) en 24h ^a
Beausoleil <i>et al.</i> (2007) [49]*	7/44 (15,9)	16/45 (35,6)	0,05	≥ 3 selles liquides à l'intérieur de 24h
Gao <i>et al.</i> , (2009) [50]*	37/171 (21,6)	37/84 (44)	NR	≥ 3 selles liquides à l'intérieur de 24h suivant la prise d'antibiotique sans aucune autre explication apparente
Gotz <i>et al.</i> (1979) [56]*	0/36 (0)	6/43 (13,9)	0,03	≥ 3 selles supplémentaires que la normale du patient, quelle que soit leur consistance
Hickson <i>et al.</i> (2007) [51]*	7/69 (10,1)	19/66 (28,8)	0,007	≥ 2 selles liquides par jour pendant 3 jours ou plus en quantité supérieure à la normale pour chaque patient
Lewis <i>et al.</i> (1998) [57]	7/33 (21,2)	5/36 (13,8)	NR	≥ 3 selles molles par jour
MacFarland <i>et al.</i> (1995) [58]*	7/97 (7,2)	14/96 (14,6)	0,02	≥ 3 selles molles par jour pendant au moins 2 jours consécutifs
Ouwehand <i>et al.</i> (2013) [55]*	54/336 (16,1)	41/167 (24,6)	NR	≥ 3 selles liquides (Bristol 7) par jour confirmées par 2 médecins
Pozzoni <i>et al.</i> (2012) [59]	16/141 (11,3)	13/34 (9,7)	0,71	≥ 3 selles liquides par jour depuis au moins 48h ou ≥ 5 selles en moins de 48h
Selinger <i>et al.</i> (2013) [47]*	5/117 (4,3)	10/112 (8,9)	0,19	≥ 3 selles liquides (Bristol 6 ou 7) supplémentaires à la normale pour chaque patient par jour depuis au moins 48h
Song <i>et al.</i> (2010) [52]	4/103 (3,9)	8/111 (7,2)	0,44	≥ 3 selles molles ou liquides par jour depuis au moins 48h
Surawicz <i>et al.</i> (1989) [60]*	11/116 (9,5)	14/64 (21,9)	0,038	> 3 selles molles ou liquides par jour pendant au moins 48h

^a Chez les participants incapables d'utiliser l'échelle de Bristol, les diarrhées pouvaient aussi être définies comme étant des selles plus molles que la normale.

*Étude financée par l'industrie.

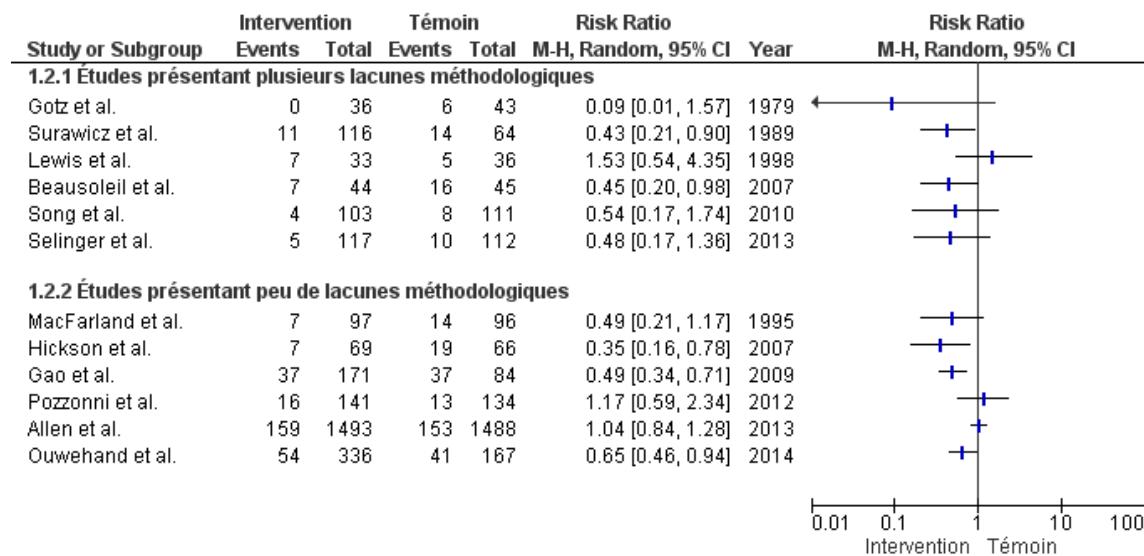
Dans les études sélectionnées, comparativement aux sujets ayant pris un placebo, le risque relatif de développer une DAA chez les personnes ayant reçu des probiotiques varie de 0,09 à 1,53 (Figure 2).

Figure 2. Rapport de l'incidence des DAA associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses



La qualité méthodologique de l'ensemble de la preuve peut être considérée comme modérée si l'on considère l'absence de méthode pour maintenir l'insu lors de la randomisation dans certaines études ($n = 4$) [49, 56, 57, 60] ou pendant l'exécution du protocole expérimental ($n = 5$) [49, 56-58, 60]. De plus, plusieurs études n'ont pas effectué leurs analyses selon le principe en intention de traiter ($n = 5$) [55-57, 59, 60]. La classification des différentes études selon la présence de lacunes méthodologiques suggère un effet plus prononcé des probiotiques sur la réduction du risque de DAA dans les études présentant plusieurs lacunes méthodologiques (Figure 3).

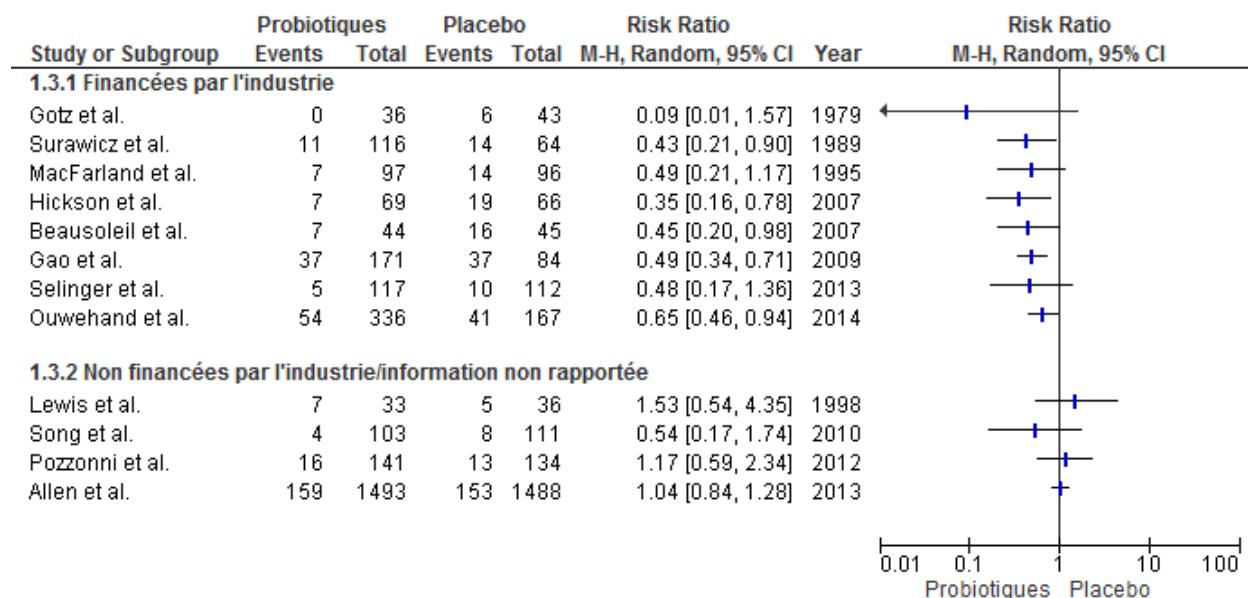
Figure 3. Rapport de l'incidence de DAA associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la présence de lacunes méthodologiques



La Figure 4 illustre la répartition des risques relatifs de l'incidence de DAA en fonction de la source de financement des études. On remarque qu'une proportion élevée des études incluses ont été commanditées par l'industrie ($n = 8$) [47, 49-51, 55, 56, 58, 60]. L'effet des probiotiques sur la réduction de l'incidence de DAA semble plus constant et plus élevé dans

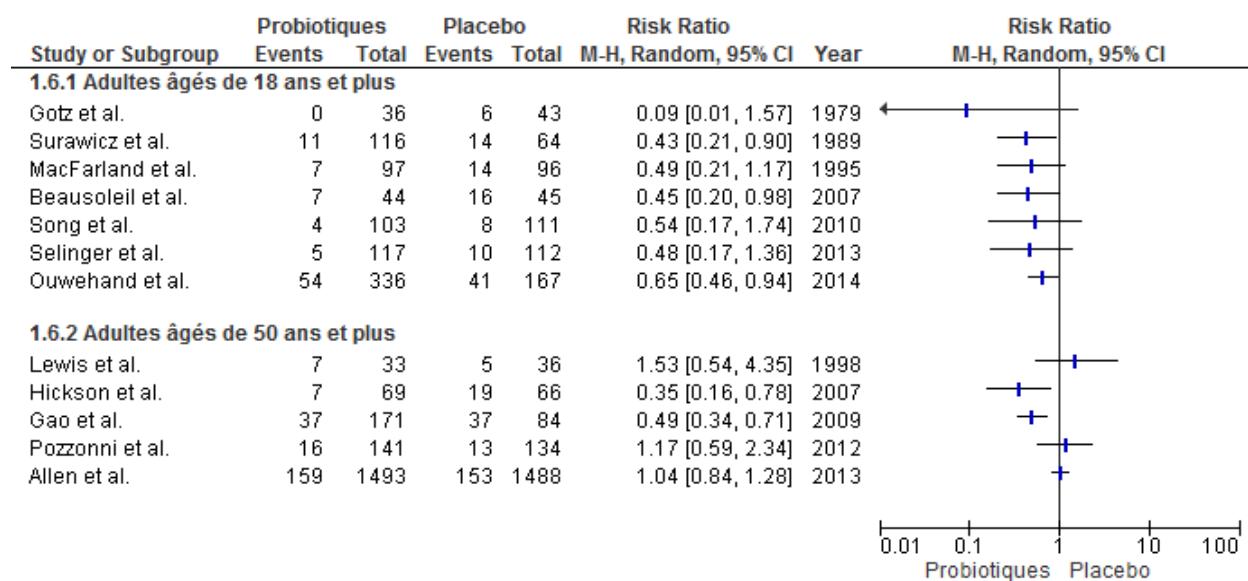
les études supportées financièrement par l'industrie des probiotiques. Dans les études non commanditées ou n'ayant pas fourni d'information à cet égard ($n = 4$) [48, 52, 57, 59], la direction des résultats semble plutôt pointer vers une absence d'effet des probiotiques pour la prévention des DAA.

Figure 4. Rapport de l'incidence des DAA associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la source de financement



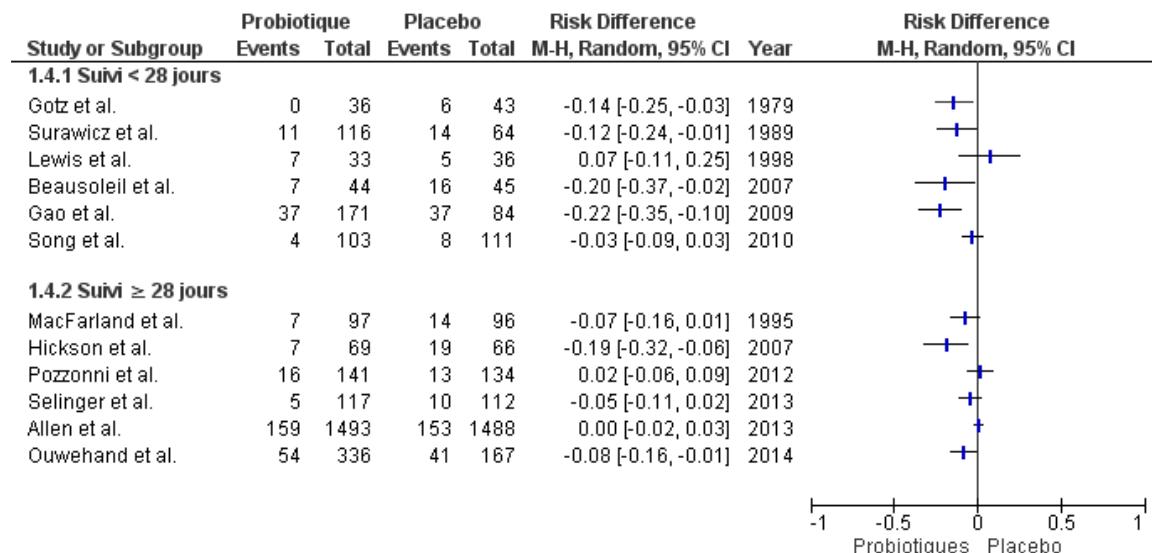
Contrairement aux études dans lesquelles des patients de 18 ans et plus ont été randomisés [47, 49, 52, 55, 56, 58, 60], l'effet des probiotiques sur l'incidence des DAA semble présenter plus de variabilité d'une étude à l'autre que dans celles qui ont inclus des sujets âgés de 50 ans et plus (Figure 5).

Figure 5. Rapport de l'incidence des DAA associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon l'âge des patients



La Figure 6 illustre la répartition des études en fonction de la durée du suivi des patients. L'effet des probiotiques sur la différence de risque de DAA entre les groupes d'intervention et de comparaison est moindre dans les études avec une durée de suivi supérieure ou égale à 28 jours [49, 50, 52, 56, 57, 60]. L'administration des probiotiques semble par ailleurs mener à une plus grande différence de risque dans les études où le suivi est plus court [49, 50, 52, 56, 57, 60].

Figure 6. Différences de risque de l'incidence de DAA associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la durée du suivi



En résumé, les données probantes disponibles suggèrent que différents facteurs pourraient expliquer en partie les résultats observés dans les études sur la relation entre l'usage des probiotiques et la prévention des DAA. La direction de l'effet observée à travers les études semble être plus constante, et au bénéfice des probiotiques, dans les essais cliniques présentant plusieurs lacunes méthodologiques, financés par l'industrie, ayant inclus des sujets adultes de tous âges ou ayant suivi les sujets sur une période plus courte (moins d'un mois suivant la fin de l'antibiothérapie).

5.1.3.3 Efficacité des probiotiques en prévention des DACD

L'incidence des DACD a été évaluée dans huit [48-51, 55, 58-60] des 12 ECR sélectionnés. Des variations sont observées quant aux critères utilisés pour définir un cas de DACD dans ces études (Tableau 8). Chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie ayant reçu des probiotiques, l'incidence de DACD varie de 0 % à 5,3 % tandis qu'elle oscille entre 1,1 % et 23,8 % dans le groupe témoin. L'incidence de DACD est élevée dans le groupe témoin de trois études [49-51]. Parmi l'ensemble des études, deux indiquent que l'administration de probiotiques est associée à une diminution significative de l'incidence de DACD [50, 51]. Par ailleurs, les études de Gao *et al.* et d'Ouwehand *et al.* ont évalué l'efficacité de deux doses de probiotiques sur la réduction de l'incidence des DACD [50, 55]. Dans ces études, les doses plus élevées ont permis de réduire significativement l'incidence de DACD comparativement au placebo ($p = 0,002$ dans l'étude de Gao *et al.* et $p = 0,02$ dans l'étude d'Ouwehand *et al.*). L'utilisation d'une dose plus faible de probiotiques a permis de réduire significativement le taux de DACD dans l'étude de Gao *et al.* ($p = 0,03$).

Tableau 8. Taux d'incidence de DACD chez les adultes hospitalisés et sous antibiothérapie rapportés dans les ECR inclus dans l'analyse complémentaire

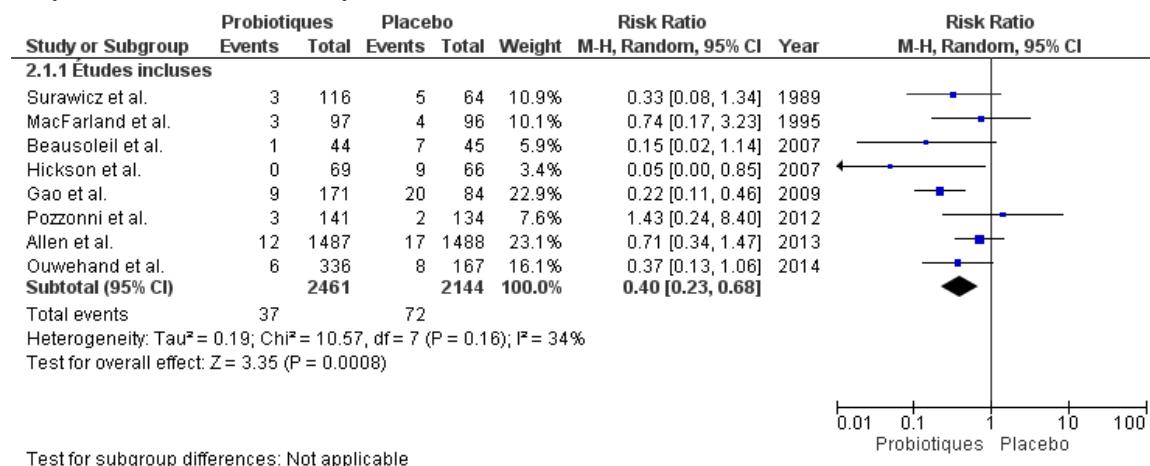
Auteurs, années [réf.]	N cas/ N participants Intervention (%)	N cas/ N participants Témoin (%)	Valeurs p	Définition de la DACD	Méthode de détection
Allen <i>et al.</i> (2013) [48]	12/1487 (0,8)	17/1488 (1,1)	0,35	NR	Immunoessais Essais cytopathiques sur culture cellulaire
Beausoleil <i>et al.</i> (2007) [49]*	1/44 (2,3)	7/45 (15,6)	0,06	NR	NR
Gao <i>et al.</i> (2009) [50]*	9/171 (5,3)	20/84 (23,8)	NR ^a	Diarrhée positive pour la toxine A ou B de <i>C. difficile</i>	Essais cytopathiques sur culture cellulaire
Hickson <i>et al.</i> (2007) [51]*	0/69 (0)	9/66 (13,6)	0,001	Diarrhée positive pour la toxine A et/ou B de <i>C. difficile</i>	NR
MacFarland <i>et al.</i> (1995) [58]*	3/97 (3,1)	4/96 (4,2)	NR	NR	Culture bactérienne, Essais cytopathiques sur culture cellulaire
Ouwehand <i>et al.</i> (2013) [55]*	6/336 (1,8)	8/167 (4,8)	NR ^a	Présence de la toxine A ou B de <i>C. difficile</i> chez les sujets ayant eu plus de deux selles liquides en 24h	Immunoessais Essais cytopathiques sur culture cellulaire
Pozzoni <i>et al.</i> (2012) [59]	3/141 (2,1)	2/134 (1,5)	1,00	Présence d'une DAA associée à un résultat positif au test de détection de la toxine A ou B de <i>C. difficile</i>	Immunoessais
Surawicz <i>et al.</i> (1989) [60]*	3/116 (2,6)	5/64 (7,8)	NR	Détection de la toxine de <i>C. difficile</i> dans les selles d'un patient dont au moins 3 selles sont positives pour la présence de <i>C. difficile</i>	Immunoessais Essais cytopathiques sur culture cellulaire

^a Une diminution significative de l'incidence des DACD a été observée suivant l'administration de chacune des doses de probiotiques évaluées.

*Étude financée par l'industrie.

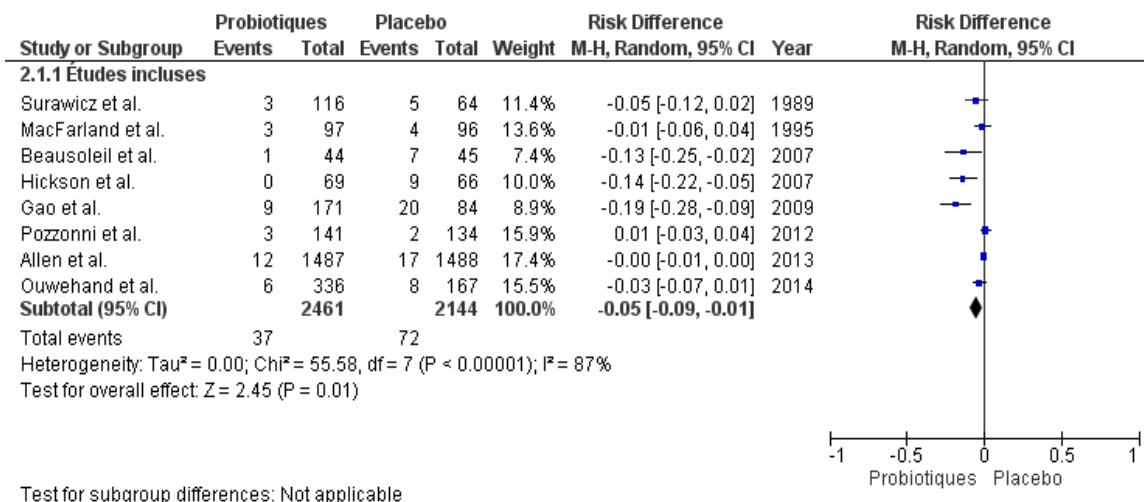
L'agrégation des résultats de ces études est présentée à la Figure 7. Chez la population ciblée ayant reçu des probiotiques, l'incidence de DACD est de 1,5 % (37 sur 2461) comparativement à 3,4 % (72 sur 2144) dans le groupe de comparaison. Ce résultat suggère que, comparativement au risque de DACD encouru par les personnes prenant un placebo, l'administration de probiotiques réduirait de 60 % le risque de développer une DACD ($RR = 0,40 [0,23 \text{ à } 0,68]; p = 0,0008$). Une hétérogénéité au plan statistique non significative est cependant observée entre les études ($I^2 = 34\%, p = 0,16$).

Figure 7. Rapport de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses



L'ampleur de l'effet des probiotiques sur la prévention des DACD a également été évalué dans les ECR sélectionnés en utilisant comme indicateur de mesure la différence de risque, c'est-à-dire la différence d'incidence entre les groupes (Figure 8). Parmi les études incluses, une différence de risque variant de -0,3 % à -19 % a été observée entre les groupes d'intervention et de comparaison. Globalement, l'administration de probiotiques pourrait réduire en moyenne l'incidence de DACD de cinq points de pourcentage ($DR = -0,05$ [$IC \text{ à } 95\% : -0,09 \text{ à } -0,01$]; $p = 0,01$) chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie, et ce, comparativement à l'administration d'un placebo. Toutefois, une importante hétérogénéité au plan statistique est observée entre les études avec cet indicateur de mesure d'association ($I^2 = 87\%, p < 0,00001$). Autrement dit, on observe une plus grande dispersion des résultats sur la différence de risque de DACD suggérant que l'ampleur de l'effet des probiotiques varie beaucoup d'une étude à l'autre, comme on le constate à la Figure 8.

Figure 8. Différences de risque de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses



Tel qu'indiqué à la Figure 8 et au Tableau 8, un effet bénéfique plus prononcé des probiotiques sur la différence de risque de DACD est observé dans trois études financées par l'industrie pour lesquelles le taux de DACD dans le groupe de comparaison est plus élevé que la moyenne (13,6 % à 23,8 %) [49-51]. L'exclusion de ces études de l'analyse a pour effet de diminuer l'effet associé aux probiotiques sur l'incidence de DAA de même que l'hétérogénéité statistique (87 % à 26 %). La Figure 9 montre que le risque relatif obtenu en excluant ces études de l'analyse est de 0,59 (IC à 95 % : 0,36 à 0,97; $p = 0,04$, $I^2 = 0\%$). La différence de risque de développer une DACD (Figure 10), s'élève en moyenne à -0,01 (IC à 95 % : -0,02 à 0,01; $p = 0,29$, $I^2 = 26\%$). L'impact de l'exclusion de ces études est également important sur le ratio interventions-bénéfices (*number needed to treat*) passant de 54 à 165 patients devant recevoir des probiotiques pour éviter un cas de DACD. Ces observations suggèrent que ces trois études ont un impact important sur l'effet observé entre l'usage des probiotiques et l'incidence des DACD ainsi que sur l'hétérogénéité des études au plan statistique.

Figure 9. Rapport de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie en excluant les études de Beausoleil et al., Gao et al. et Hickson et al. [49-51]

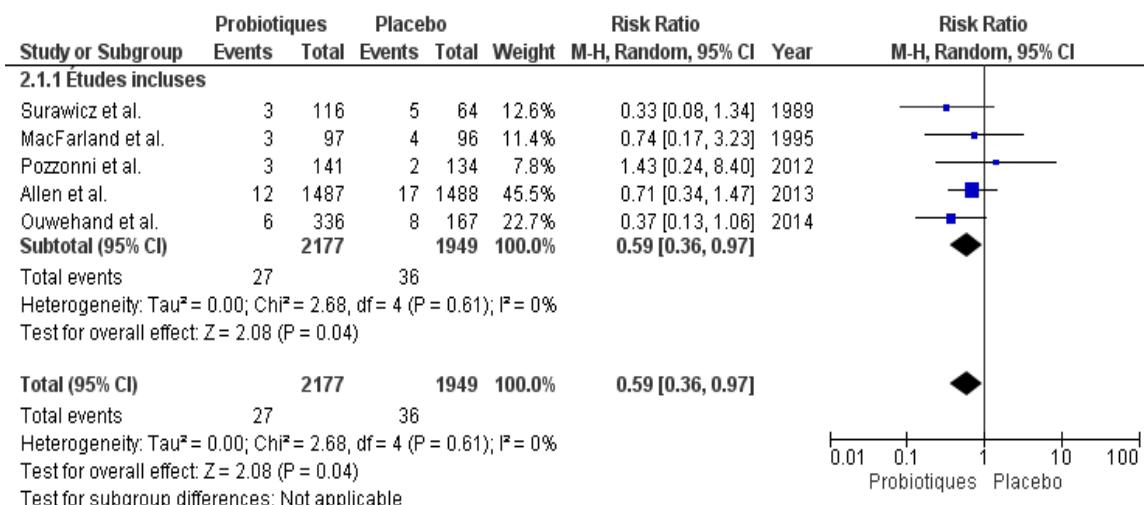
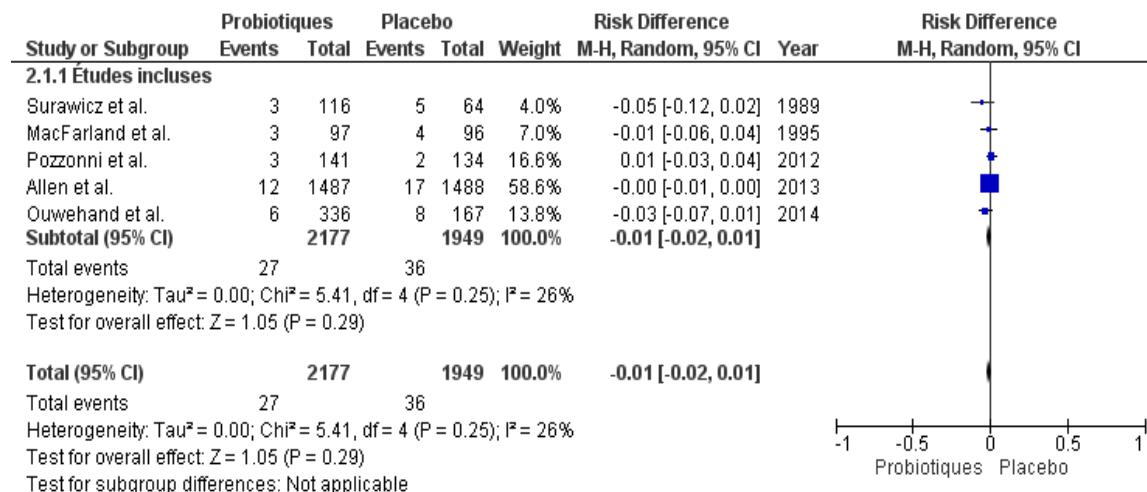


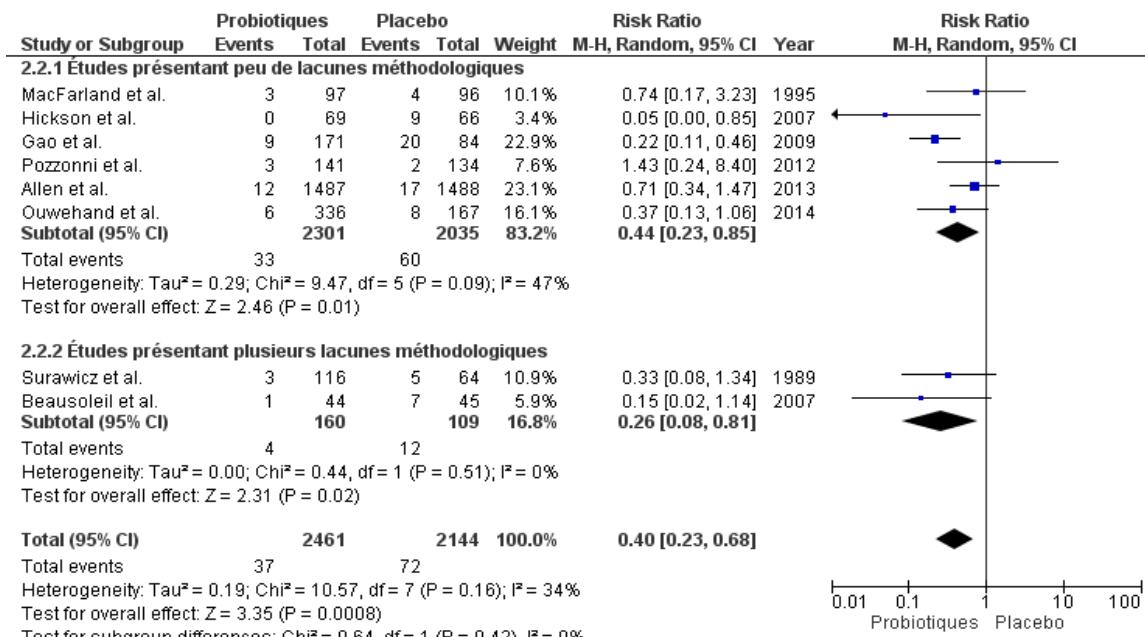
Figure 10. Différences de risques de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie en excluant les études de Beausoleil et al., Gao et al. et Hickson et al. [49-51]



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 des DACD (présence de lacunes méthodologiques, financement par l'industrie, âge et durée du suivi des participants). Les différents graphiques en forêt correspondant à ces sous-analyses sont présentés ci-dessous.

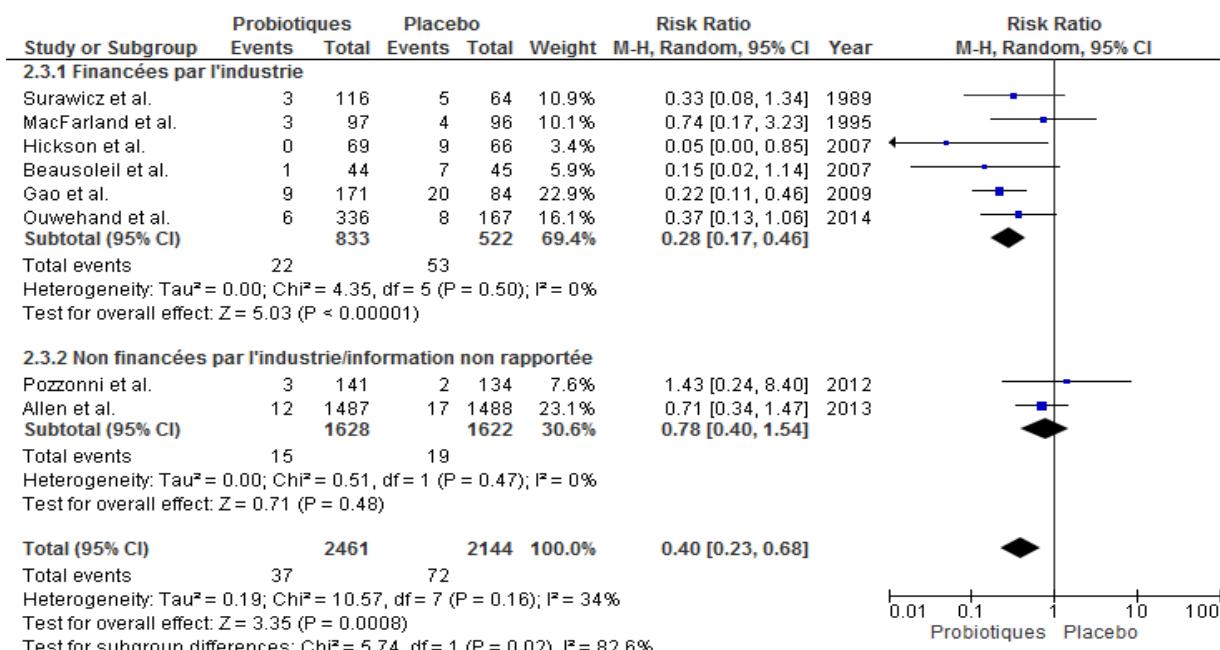
Une sous-analyse en fonction de la qualité méthodologique des études est présentée à la Figure 11. La classification des études selon la présence de lacunes méthodologiques suggère un effet plus grand des probiotiques sur la réduction du risque de DACD dans les deux études présentant plusieurs lacunes méthodologiques. Globalement, la qualité méthodologique de la preuve est modérée si l'on considère l'absence de méthode pour maintenir l'insu lors de la randomisation dans certaines études ($n = 2$) [49, 58] ou pendant l'exécution du protocole expérimental ($n = 4$) [46, 49, 58, 60]. De plus, les analyses n'ont pas été réalisées selon le principe en intention de traiter dans trois études [46, 59, 60].

Figure 11. Rapport de l'incidence de DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la présence de lacunes méthodologiques



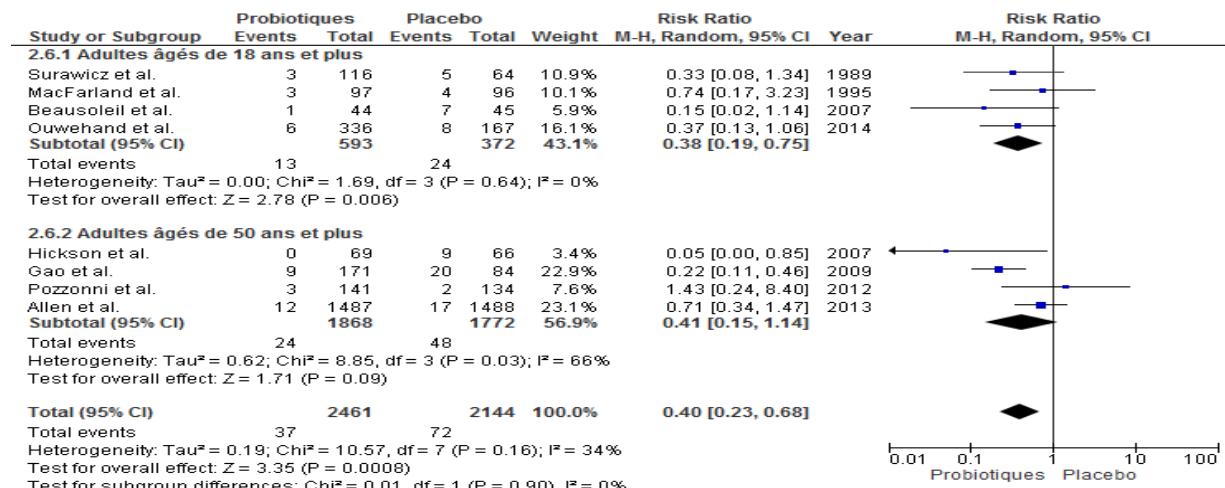
La Figure 12 illustre la répartition des risques relatifs de l'incidence de DACD en fonction de la source de financement des études. On observe que la majorité des études incluses ont été commanditée par l'industrie ($n = 6$) [46, 49-51, 58, 60]. La réduction de l'incidence de DACD attribuable à l'administration des probiotiques est plus élevée dans les études supportées financièrement par l'industrie des probiotiques (Figure 12). Dans les études non commanditées ou n'ayant pas fourni d'information à cet égard ($n = 2$) [48, 59], la direction des résultats indique plutôt une absence d'effet des probiotiques pour la prévention des DACD.

Figure 12. Rapport de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la source de financement



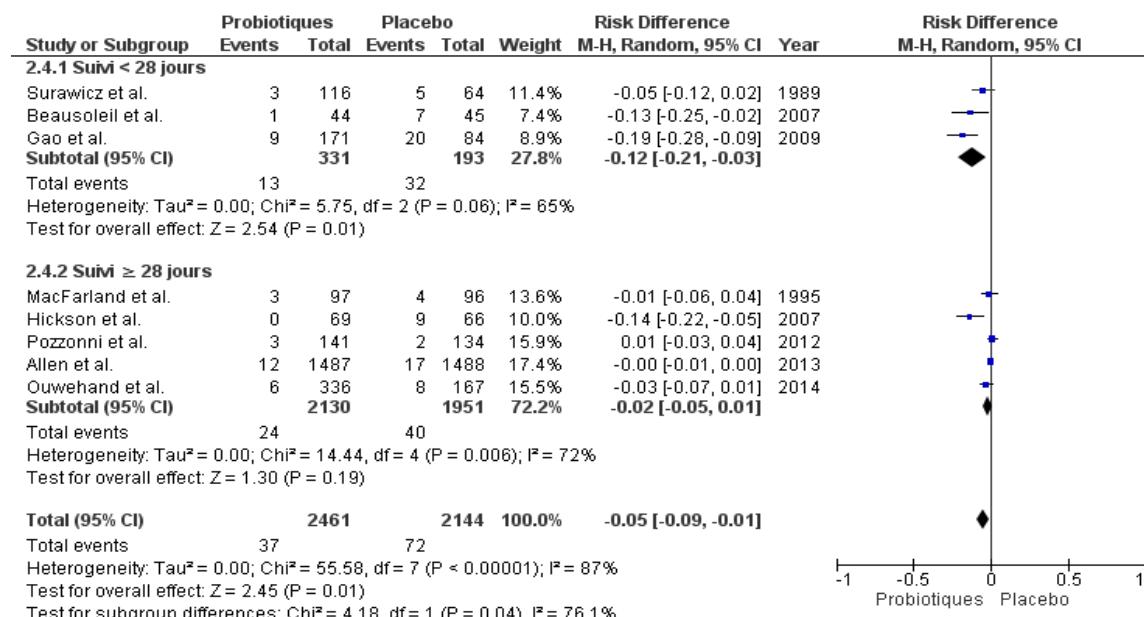
La sous-analyse en fonction de l'âge des participants randomisés dans les études suggère peu de variation de la mesure globale du risque relatif de l'incidence de DACD (Figure 13). On remarque toutefois que l'effet des probiotiques sur l'incidence des DACD semble être plus variable dans les études ayant randomisé des sujets âgés de 50 ans et plus comparativement à celles ayant une plus grande variété d'âge de patients (adultes âgés de 18 ans et plus). De plus, le risque relatif en regroupant les résultats des études portant sur des sujets de 50 ans et plus est non significatif (Figure 13).

Figure 13. Rapport de l'incidence des DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon l'âge des patients



La Figure 14 présente la répartition des études en fonction de la durée du suivi des patients pour la recherche de cas de DACD. L'effet des probiotiques sur la différence moyenne de risque de DACD entre les groupes d'intervention et de comparaison est plus modeste dans les études où la durée de suivi était supérieure ou égale à 28 jours (-0,02 comparativement à -0,12). On observe également que l'administration de probiotiques semble mener à une plus grande différence de risque dans les études dans lesquelles le suivi est plus court.

Figure 14. Différences de risque de l'incidence de DACD associées à l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie dans les études incluses selon la durée du suivi

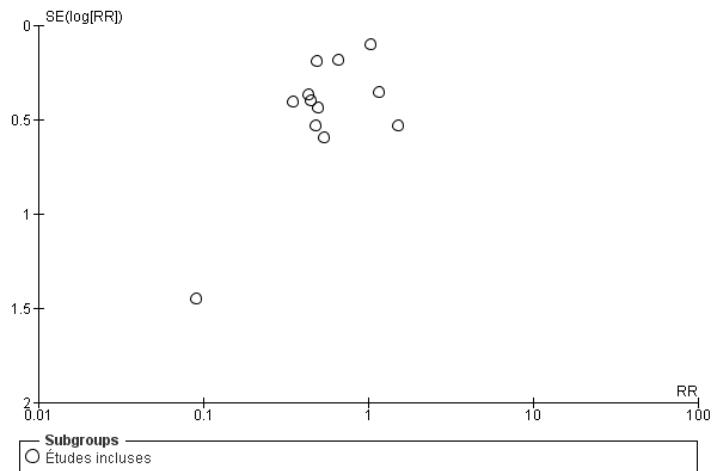


Les résultats de l'analyse de sensibilité suggèrent que l'effet observé avec des probiotiques sur le risque de DACD pourrait en partie être relié à l'effet d'autres facteurs soit l'inclusion d'adultes de tout âge (18 ans et plus) dans les études, la source de financement par l'industrie et une durée de suivi plus courte pour la recherche de DACD. De plus, on remarque également que l'ampleur de l'effet est plus grand dans les études présentant plusieurs lacunes méthodologiques. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque les devis de ces études n'ont pas été développés *a priori* pour contrôler l'effet de ces cofacteurs sur l'incidence des DACD. En somme, à la lumière des données probantes disponibles, l'administration de probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie pourrait mener à une réduction du risque de développer une DACD. Toutefois, il existe une hétérogénéité au plan clinique entre les études, notamment au regard du régime thérapeutique utilisé pour l'administration des probiotiques de même que pour la définition et les méthodes de détection des DACD, limitant ainsi la portée de ces résultats. D'autres biais potentiels en lien avec le financement des études par l'industrie, l'âge des sujets randomisés et la durée du suivi des patients ont pu avoir un impact sur le résultat final observé.

5.1.4 Biais de publication

Un graphique en entonnoir (*funnel plot*) a été réalisé à partir des études incluses dans l'analyse complémentaire sur la prévention des DAA seulement (Figure 15). Visuellement, à l'exception d'une seule étude qui s'écarte considérablement de l'ensemble, il n'y a pas d'asymétrie franche observable qui pourrait suggérer la présence d'un biais de publication. Cette analyse n'a pas été effectuée avec les données relatives à la prévention des DACD puisque le nombre d'études est insuffisant.

Figure 15. Graphique en entonnoir sur les résultats des risques relatifs des études incluses dans l'analyse complémentaire sur la prévention des DAA et l'usage des probiotiques.



5.1.5 Synthèse des résultats pour le volet efficacité

Globalement, les données disponibles suggèrent un effet favorable lié à l'utilisation des probiotiques comparativement à un placebo. Cependant, l'analyse complémentaire des données portant sur l'efficacité des probiotiques à prévenir les DAA et les DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie montre qu'elles sont hétérogènes, et ce, tant au plan statistique que clinique. Différents régimes thérapeutiques (type de probiotiques, dose à administrer, moment d'initiation et durée de l'intervention) ont été utilisés dans les études incluses. De plus, la variabilité des définitions de DAA et de DACD utilisées dans les études limite la généralisation des résultats. Par ailleurs, la viabilité des microorganismes administrés et la confirmation de la colonisation entérique par les probiotiques n'ont pas été documentées dans les études.

Pour la prévention des DAA, compte tenu de l'hétérogénéité au plan statistique, les données d'efficacité issues des études sélectionnées n'ont pas été agrégées, mais une analyse qualitative de l'ensemble des études a permis d'observer que l'ampleur de l'effet pouvait potentiellement être expliquée par l'action de cofacteurs comme le financement des études par

l'industrie, l'inclusion de sujets de moins de 50 ans et une durée planifiée de suivi des patients inférieure à 28 jours. Ces mêmes facteurs semblent également jouer un rôle dans la relation observée entre l'usage des probiotiques et la prévention des DACD. Des biais méthodologiques en lien avec l'absence d'insu dans le processus de randomisation ou durant l'exécution de l'étude ainsi qu'en lien avec le choix du type d'analyse statistique réduit la confiance envers les résultats de certaines études. En plus des biais méthodologiques déjà mentionnés dans la majorité des études, tous les patients randomisés n'ont pas été testés pour la recherche de *C. difficile*. Ainsi, sans qu'il soit possible d'en évaluer l'impact sur la mesure d'effet, on peut présumer qu'il y a une sous-estimation des cas de DACD.

Par ailleurs, le consensus d'experts indique pour les patients sous antibiothérapie que des probiotiques pourraient être utilisés comme thérapie adjuvante pour la prévention des DAA. En ce qui concerne la prévention des DACD, le guide de pratique retenu ne recommande pas que les probiotiques soient utilisés pour cette indication puisque les données sont limitées et qu'il existe un risque potentiel d'infection par voie sanguine.

Malgré la variabilité des effets observés, l'ensemble de la preuve pour ces indicateurs semble suggérer que l'administration des probiotiques en prévention pourrait réduire le risque de DAA et de DACD chez des adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'établir un régime thérapeutique précis. On peut également se questionner quant à la pertinence clinique de prévenir la DAA en milieu hospitalier. La pertinence de réduire les cas de DACD quant à elle, n'est plus à démontrer dans les milieux hospitaliers. Toutefois, les présents résultats suggèrent que l'ampleur de l'effet attribuable aux probiotiques sur la prévention des DACD pourrait être plutôt modeste (1 %) dans les milieux cliniques où l'incidence de DACD est inférieure à 5 %.

5.2 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ANALYSE DESCRIPTIVE DES DONNÉES AU SUJET DE L'APPLICATION D'UN PROTOCOLE D'ADMINISTRATION D'UN PROBIOTIQUE SUR LES UNITÉS B ET E-5000 DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS

5.2.1 Résultats

Le nombre total de patients admis sur les unités B et E-5000 pendant la période d'administration du probiotique s'élève à 1091. La collecte de données a porté sur 376 (34 %) patients admis sur ces unités entre janvier et juillet 2013 inclusivement. Tous ces patients ont reçu le probiotique de manière concomitante à une antibiothérapie entre le 11 février et le 27 juillet 2013. Sur la totalité des formulaires disponibles, 116 (31 %) contenaient une information complète. Les formulaires qui ne respectaient pas les critères d'inclusion fixés *a priori* par l'UETMIS se répartissent de la façon suivante : absence d'information sur la survenue ou non d'une infection à *C. difficile* ($n = 135$), durée non rapportée de l'administration du probiotique ($n = 118$) et historique d'infection au *C. difficile* non précisée ($n = 7$). Les principales caractéristiques démographiques des sujets retenus ($n = 116$) pour l'analyse sont présentées au Tableau 9.

Tableau 9. Caractéristiques démographiques des 116 sujets admis sur les unités B et E-5000 inclus dans l'analyse

Paramètres	Fréquence
Sexe, % (hommes/femmes)	50/50
Âge en années, médiane (étendue)	78 (25 à 98)
Antécédent d'infection à <i>C. difficile</i> , n (%)	6 (5,2)
Principaux motifs d'hospitalisation, n (%)	
• Pneumonie	33 (28)
• Septicémie/bactériémie/choc septique	17 (14)
• EAMPOC ¹	12 (10)
• Cellulite	9 (8)
Durée d'hospitalisation en jours, médiane (étendue)	9 (3 à 82)
Durée d'administration du probiotique en jours, médiane (étendue)	10 (2 à 61)
Délai d'initiation ² du probiotique en jours, médiane (étendue)	2 (-26 à 40)

¹EAMPOC : exacerbation aigüe de la maladie pulmonaire obstructive chronique.

²Délai entre la date d'admission et la date d'introduction du probiotique.

Parmi les 116 patients admis sur les unités B et E-5000 qui ont reçu une prophylaxie avec le probiotique entre février et juillet 2013, sept (6,03 % [IC à 95 % : 1,68 à 10,39]) ont été diagnostiqués avec une infection à *C. difficile* en cours d'hospitalisation pour un taux d'incidence d'infection à *C. difficile* de 42 par 10 000 jours-personnes [IC à 95 % : 41,7 à 42,3]. Le taux d'incidence d'infections à *C. difficile* rapporté chez les 116 patients est similaire à celui observé pour la population globale admise aux unités B et E-5000 pendant cette période pour l'année 2013 (Tableau 10). La comparaison du taux d'incidence d'infections à *C. difficile* pour la même période montre que les taux observés dans la population globale admise sur les unités B et E-5000 et l'échantillon de 116 patients sont supérieurs à celui rapporté pour l'année 2012 (Tableau 10). Une prévalence plus élevée d'infections à *C. difficile* est également observée dans l'échantillon des 116 patients comparativement à celle de la population globale admise aux unités B et E-5000 durant la même période pour les années 2012 et 2013 (Tableau 10).

Tableau 10. Taux d'incidence et prévalence d'infections à *C. difficile* chez les personnes admises aux unités B et E-5000

	n	Cas confirmés de <i>C. difficile</i>	Somme des durées d'hospitalisation (jours)	Taux d'incidence (10 000 jours-personnes) [IC à 95 %]	Prévalence (% [IC à 95 %])
Nombre total d'admissions					
aux unités B/E-5000 ^a - 2012	1139	25	9848	25,4 [25,3 à 25,3]	2,19 [1,34 à 3,05]
(P11 2011-12 à P4 2012-13)					
Nombre total d'admissions					
aux unités B/E-5000 ^b - 2013	1091	37	8990	41,2 [41 à 41,3]	3,39 [2,32 à 4,47]
(P11 2012-13 à P4 2013-14)					
Échantillon pour l'analyse					
(Formulaires complets)	116	7	1667	42 [41,7 à 42,3]	6,03 [1,68 à 10,39]
P12 2012-13 à P4 2013-14)					

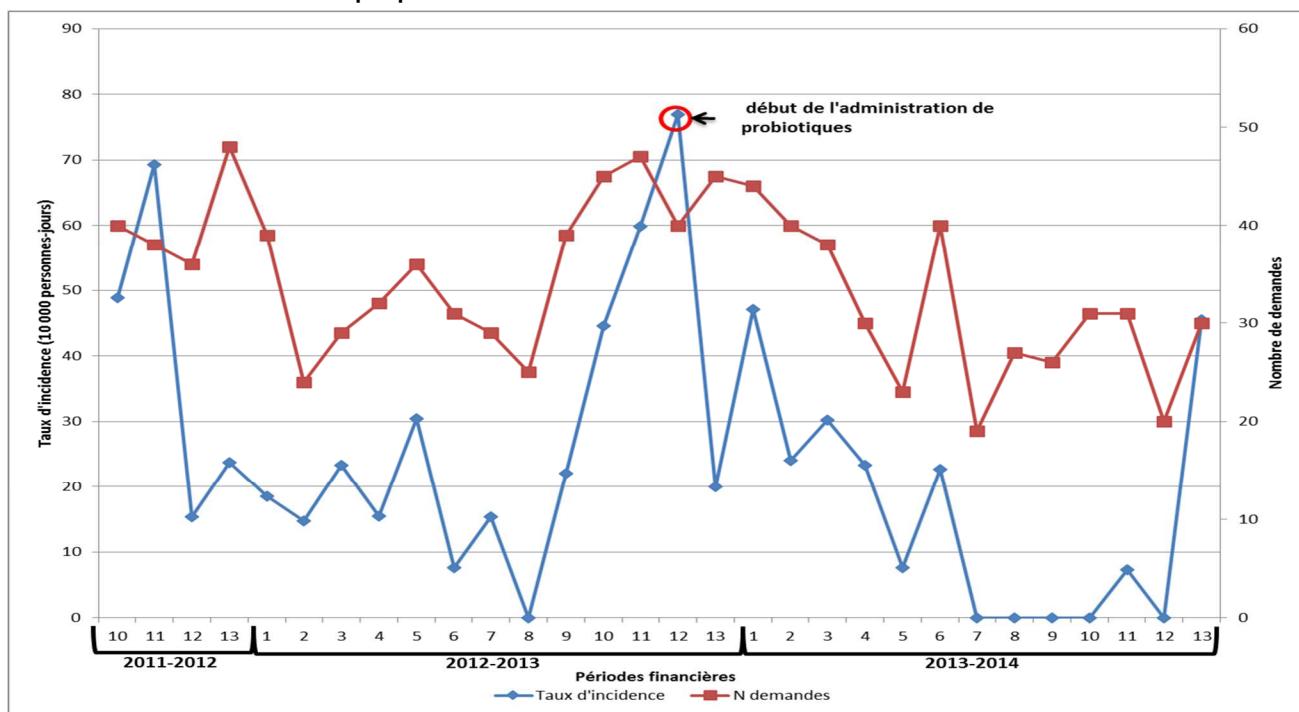
^a Nombre total d'admissions incluant le nombre de nouvelles admissions (n = 881) et le nombre de transferts sur cette unité (n = 258).

^b Nombre total d'admissions incluant le nombre de nouvelles admissions (n = 798) et le nombre de transferts sur cette unité (n = 293).

P : période financière.

Les variations par période financière des taux d'incidence de DACD ainsi que du nombre de demandes de recherche d'antigènes de *C. difficile* avant et pendant l'administration de probiotiques sont présentés à la Figure 16. Il est observé que la distribution de l'incidence de DACD dans le temps semble être similaire d'une année à l'autre avec un pic d'incidence autour de la période 12. La Figure 16 montre également que la distribution du nombre de demandes de recherche d'antigène de *C. difficile* suit celle de l'incidence de DACD. Des requêtes pour la recherche d'antigène ont continué d'être acheminées après la période 6 de l'année 2013-2014 même en absence de détection de cas clinique de *C. difficile* suggérant que des patients présentaient des symptômes apparentés à une DACD.

Figure 16. Taux d'incidences de cas de DACD et nombre de demandes pour la recherche d'antigène de *C. difficile* aux unités B et E-5000 de l'HEJ par période financière



5.2.2 Limites

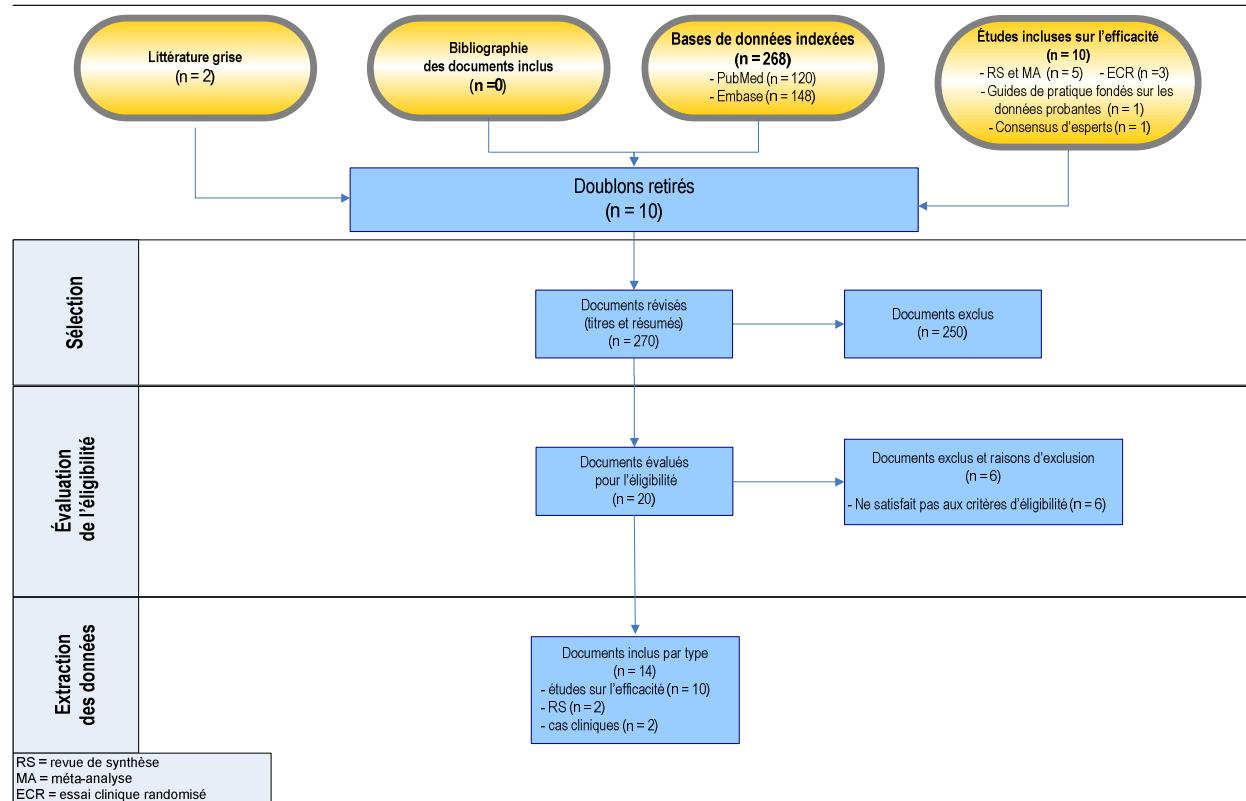
Ces données sont issues d'une analyse descriptive rétrospective concernant l'utilisation d'un probiotique dans un échantillon de patients admis sur deux unités de médecine interne. Comme on peut le constater, l'information disponible ne concerne qu'une faible proportion des patients admis sur les unités B et E-5000 entre le 10 février et le 27 juillet 2013. L'information concernant les autres patients de l'unité n'a pas été colligée pendant la période à l'étude. Par conséquent, les résultats correspondant aux 116 patients dont l'information au dossier était complète représentent 10,6 % des patients admis sur cette unité. Seulement les patients qui n'avaient pas de contre-indication ont reçu le probiotique. Ce type de devis ne permet habituellement pas de se prononcer sur l'efficacité ou l'inefficacité d'une intervention. En effet, en l'absence d'un véritable groupe de comparaison n'ayant pas reçu de probiotiques et de méthode pour contrôler l'effet de facteurs confondants, l'impact de l'addition de cette mesure préventive sur les infections à *C. difficile* ne peut pas être déterminé avec certitude.

L'analyse des informations compilées lors de cette enquête indique qu'une seule personne, après avoir reçu son congé de l'hôpital, aurait consulté à l'HEJ pour une diarrhée. La littérature scientifique indique que les DACD pourraient survenir jusqu'à un mois après une antibiothérapie. Puisqu'aucune procédure systématisée de suivi des patients (p. ex. : un contact téléphonique hebdomadaire) n'a été instaurée pour documenter le risque de développer une DACD suivant l'hospitalisation, il est difficile de confirmer si l'étiologie de ce symptôme origine d'une infection à *C. difficile*. De plus, il est possible que d'autres patients des unités B et E-5000 sous antibiothérapie et ayant reçu un probiotique aient consulté dans d'autres centres hospitaliers ou cliniques médicales pour de la diarrhée après leur séjour hospitalier ou n'aient pas consulté de médecin. Dans un tel contexte, une sous-estimation des cas de DACD est très probable.

5.3 Innocuité des probiotiques en prévention des DAA et des DACD

Afin d'identifier de nouvelles données probantes concernant l'innocuité des probiotiques administrés en prévention des DAA et des DACD, une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans les bases de données indexées (voir l'Annexe 3). La stratégie de recherche utilisée pour la recension des documents portant sur l'innocuité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD a permis de répertorier 374 publications. Après avoir retiré les doublons et effectué les étapes de sélection et d'évaluation de l'éligibilité, cinq documents ont été retenus soit un rapport d'ETMIS [1], une revue de synthèse [81] ainsi que trois nouveaux cas cliniques [82-84]. De plus, les documents portant sur l'efficacité des probiotiques inclus dans le présent rapport d'évaluation ont été révisés afin d'identifier des données portant sur l'innocuité ($n = 10$). Le diagramme de processus de sélection des documents pour l'évaluation de l'innocuité est présenté à la Figure 17.

Figure 17. Diagramme de sélection des documents pour le volet innocuité



5.3.1. Données d'innocuité issues des documents portant sur l'efficacité des probiotiques

La plupart des revues systématiques rapportées dans la section de ce rapport portant sur l'efficacité (section 5.1) ont évalué l'innocuité liée à l'administration de probiotiques en prévention des DAA et des DACD (Tableau 11). Globalement, la majorité des événements indésirables rapportés sont mineurs.

Tableau 11. Effets indésirables rapportés dans les documents inclus portant sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD

Auteurs (années) [réf.]	Évènements indésirables rapportés
Revues de synthèse	
Goldenberg <i>et al.</i> (2013) [42]	<ul style="list-style-type: none"> • 26 ECR ont rapporté des évènements indésirables mineurs. • Incidence d'évènements indésirables: <ul style="list-style-type: none"> ○ 13,7 % dans le groupe probiotiques versus 18,7 % dans le groupe placebo ○ RR = 0,80 [IC à 95 %: 0,68 à 0,95]; $p = 0,009$
Pattani <i>et al.</i> (2013) [43]	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun évènement indésirable grave rapporté. • Évènements indésirables les plus communs sont d'ordre gastro-intestinal.
Johnston <i>et al.</i> (2013) [40]	<ul style="list-style-type: none"> • Principaux évènements indésirables rapportés sont mineurs. • ECR ont rapporté des évènements indésirables graves chez les patients du groupe placebo. • Incidence d'évènements indésirables: <ul style="list-style-type: none"> ○ 9,3 % dans le groupe probiotiques versus 12,6 % dans le groupe placebo ○ RR = 0,82 [IC à 95 %: 0,68 à 1,05]; $p = 0,11$
Videlock <i>et al.</i> (2012) [41]	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune analyse, mais mention dans la discussion qu'il n'y avait aucun évènement indésirable grave en lien avec les probiotiques dans les études incluses.
Sinclair <i>et al.</i> (2011) [39]	<ul style="list-style-type: none"> • 8 ECR ont rapporté des évènements indésirables mineurs. • Fréquences similaires entre les groupes probiotiques et les groupes placebo.
ECR issus de la mise à jour	
Allen <i>et al.</i> (2013) [48]	<ul style="list-style-type: none"> • 19,7 % des participants dans l'étude ont eu au moins un évènement indésirable grave. Aucun cas n'était relié à la participation à l'étude. <ul style="list-style-type: none"> ○ Désordres respiratoires, thoraciques, médiastinaux, gastro-intestinaux ou cardiaques • 2,7 % (15 sujets dans le groupe probiotiques comparativement à 11 dans le groupe placebo) ont eu un évènement indésirable grave d'ordre gastro-intestinal. • La survenue d'évènements indésirables n'a pas été à la source de retrait de l'étude.
Ouwehand <i>et al.</i> (2013) [55]	<ul style="list-style-type: none"> • Évènements indésirables rapportés par 4,2 % des personnes prenant les probiotiques et 7,2 % des gens prenant le placebo. • Aucun évènement indésirable n'a été relié à la prise de probiotiques.
Selinger <i>et al.</i> (2013) [47]	<ul style="list-style-type: none"> • Évènements indésirables rapportés par 6,8 % des personnes prenant les probiotiques et 8,9 % des gens prenant le placebo. <ul style="list-style-type: none"> ○ Évènements indésirables graves: 5,1 % dans le groupe probiotiques et 5,4 % dans le groupe placebo. • Aucun évènement indésirable n'a été relié à la prise de probiotiques.

5.3.2. Études de synthèse

UETMIS du CHUQ (2010)

Dans son rapport publié en 2010, l'UETMIS du CHUQ avait recensé dans la littérature une quarantaine de cas d'événements indésirables majeurs liés à l'administration des probiotiques [1]. Il s'agissait de cas de bactériémies et de fongémies associées à l'administration de *L. rhamnosus GG*, *B. subtilis* et de *S. boulardii* chez des adultes. Ces complications majeures ont été observées en milieu hospitalier, principalement chez des patients vulnérables ou admis en unité de soins critiques. L'identification du microorganisme ayant causé l'infection a été établie par un test diagnostique moléculaire pour établir le lien de causalité entre le probiotique administré et la souche responsable de l'infection. L'UETMIS considérait dans ses recommandations qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier notamment pour les patients immuno-supprimés et ceux porteurs d'un CVC.

Cette revue de synthèse sans méta-analyse est de bonne qualité méthodologique. Les objectifs sont clairs et la méthode de recherche systématique est détaillée. Toutefois, bien qu'une analyse de la qualité méthodologique des documents ait été planifiée *a priori*, les outils d'évaluation utilisés, les résultats de ces analyses et l'influence de ces résultats sur le développement des conclusions et des recommandations ne sont pas explicites et facilement repérables. Néanmoins, à la lecture du document, il est facile de constater que les limites des différentes publications incluses ont été prises en considération dans l'élaboration des constats finaux. Bien que l'UETMIS ait pris des moyens afin d'éviter la présence d'un biais de publication, aucune évaluation formelle de la présence de ce biais n'a été effectuée.

Agency for Healthcare Research and Quality (2011)

L'étude de synthèse de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) avait comme objectif d'évaluer la sécurité des produits contenant des *Lactobacillus*, des *Bifidobacterium*, des *Saccharomyces*, des *Streptococcus*, des *Enterococcus*, ou des *Bacillus* utilisés pour la prévention, le traitement ou pour réduire le risque de maladie [81]. Douze bases de données électroniques, interrogées jusqu'en août 2010, ont permis d'inclure 622 documents scientifiques traitant principalement de lactobacilles seuls ou en combinaison avec d'autres probiotiques tels que des bifidobactéries. La présence de fongémies et de bactériémies potentiellement associées à l'administration de probiotiques a été recensée dans des études de cas alors que les études contrôlées ont majoritairement rapporté des événements indésirables d'origine gastro-intestinale. Dans les ECR évalués, comparativement aux sujets assignés dans les groupes témoins, l'administration à court terme de probiotiques n'augmenterait pas le risque d'événement indésirable ($RR = 1,00$ [IC à 95 % : 0,93 à 1,07]). Peu d'informations ont été retrouvées concernant l'administration à long terme des probiotiques. À la lumière des données probantes analysées, l'AHRQ a conclu que l'administration de probiotiques n'augmentait pas significativement le risque d'événement indésirable. Toutefois, les auteurs ont mentionné que les événements indésirables en lien avec l'administration des probiotiques ne sont pas très bien documentés dans la littérature et que les événements indésirables rares qui pourraient survenir sont difficiles à évaluer. Malgré la quantité de publications scientifiques sur ce sujet, la littérature disponible à ce jour ne permet pas de répondre avec confiance aux questionnements concernant la sécurité des interventions contenant des probiotiques.

Au point de vue méthodologique, cette revue de synthèse est de bonne qualité. Elle utilise une méthode de recherche systématique et bien documentée. Toutefois, peu d'informations sont présentes concernant l'inclusion d'études publiées dans d'autres langues que l'anglais. Les études incluses et exclues sont bien détaillées et facilement repérables. Les auteurs de cette revue de synthèse ont utilisé un système s'apparentant à GRADE pour hiérarchiser les preuves pour chacune des questions répondues. Cependant, les résultats de cette analyse méthodologique ne sont pas explicitement utilisés pour formuler les constats finaux. Le risque de biais de publication n'a pas été exploré dans cette revue de synthèse. Finalement, l'une des principales limites de ce document concerne la généralisation des conclusions. En effet, cette revue regroupe de l'information concernant plusieurs types de probiotiques différents, utilisés pour diverses indications. À la suite de la lecture de ce document, il est difficile de cerner les conclusions applicables à notre contexte hospitalier et à notre population d'intérêt.

5.3.3. Études originales

La revue de la documentation spécifique à l'innocuité et à la sécurité des probiotiques a permis de répertorier trois nouveaux cas d'effets indésirables graves liés à l'utilisation des probiotiques, soit un cas de septicémie [82] et deux de fongémies [83, 85]. Les principales caractéristiques des cas cliniques sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12. Cas de septicémies et de fongémies rapportés chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie suivant l'administration de probiotiques.

Auteur (année) [réf]	Sexe, âge	Comorbidités	Antibiothérapie	Probiotiques (dose)	Événement indésirable	Méthode de confirmation	Résultat
Santino (2014) [83]	Homme, 86 ans	bronchite chronique obstructive + pancolite +DACD	Vancomycine 500 mg <i>qid</i>	<i>S. boulardii</i> , 250 mg <i>tid</i> pour 10 jours	Fongémie	Culture sanguine + identification PCR	Survie
Thygesen (2012) [85]	Femme, 79 ans	infection urinaire récidivante + candidose + DACD	Antibiotiques à large spectre	<i>S. boulardii</i> (NR)	Fongémie	Culture sanguine + comparaison avec la souche de probiotiques administrée	Décès*
Kochan (2011) [82]	Femme, 24 ans	Remplacement d'une valve de l'aorte	Antibiotiques en prophylaxie périopératoire	<i>L. rhamnosus GG</i> $(2 \times 10^{10}$ UFC/jour)	Septicémie	Culture + électrophorèse	Survie

*Le décès a été attribué à un choc septique sans signe de fongémie.

5.3.4. Synthèse des données probantes concernant l'innocuité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD

En résumé, les données probantes portant sur l'innocuité et la sécurité suggèrent que l'administration des probiotiques chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie serait associée à peu d'événements indésirables. En effet, la majorité des études de synthèse et des ECR ont rapporté des effets indésirables mineurs à la suite de l'utilisation de probiotiques en prévention des DAA et des DACD. Toutefois, les ECR sont des devis expérimentaux qui peuvent être qualifiés de sous-optimaux pour la détection d'effets indésirables majeurs puisqu'ils sont généralement réalisés dans des environnements très contrôlés qui peuvent s'éloigner plus ou moins de la réalité clinique. Par exemple, en raison des nombreux critères d'inclusion et d'exclusion, les populations randomisées peuvent différer de celles retrouvées en milieu clinique.

De nouveaux cas de bactériémies et de fongémies suivant l'administration de probiotiques ont été recensés dans la littérature et ceux-ci s'ajoutent à la quarantaine de cas déjà identifiés par l'UETMIS en 2010 chez des adultes. Bien que ces cas constituent des événements relativement rares, ils méritent une attention en ce qui concerne l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'administration des probiotiques. En général, ces complications majeures ont été observées chez des patients vulnérables tels que les personnes immunosupprimées, ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale, portant un cathéter veineux central, requérant des soins intensifs ou aigus, de même que chez celles présentant plusieurs comorbidités. Parmi ces cas recensés en milieu hospitalier, les risques encourus suivant un contact avec des probiotiques pourraient provenir autant d'une exposition directe que par l'entremise d'une contamination croisée.

Ces cas d'effets indésirables graves rapportés dans la littérature pourraient ne refléter qu'une proportion seulement des cas réels puisqu'une sous-déclaration des effets indésirables est un phénomène fréquent. À la déclaration potentielle de ce type d'évènement (bactériémie et fongémie) viennent s'ajouter des difficultés au niveau de la capacité des laboratoires à identifier ces microorganismes par des techniques de culture non routinières. En effet, les conditions de culture requises pour l'identification des probiotiques administrés pourraient nécessiter d'être optimisées afin d'assurer la sécurité des usagers susceptibles d'utiliser ces produits. Cette préoccupation a déjà été soulevée dans un rapport de l'UETMIS portant sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'entérocolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré [86].

5.4 Études en cours

Études de synthèse

Une étude de synthèse pertinente a été répertoriée. Celle-ci est une mise à jour d'une étude effectuée par l'Unité d'évaluation des technologies du Centre universitaire de santé McGill [39].

Études originales

Six études originales ont été répertoriées dont l'objectif principal semble correspondre aux critères d'éligibilité de ce projet d'évaluation en termes de population, d'intervention, de comparateur et d'indicateur de résultat (Tableau 13). L'étude clinique NCT01972932 se déroule au Centre hospitalier de l'Université de Montréal et porte sur le probiotique de la marque BioK+.

Tableau 13. Études originales en cours

Identification	Comparaisons	Indicateurs	Population ciblée (âge en années)	Recrutement estimé (n patients)	Date prévue de fin
NCT01596829	I : Lactobacilles T : Placebo	Incidence DAA	Adultes (18 à 65)	400	Mai 2014
NCT01972932	I : Lactobacilles et bifidobactéries T : Placebo	Incidence DACD	Adultes (≥ 18)	800	Novembre 2015
NCT01873872	I : Lactobacilles et bifidobactéries T : Placebo	Incidence DACD	Adultes (≥ 19)	120	Mars 2014
NCT01596153	I : Lactobacilles et bifidobactéries T : Placebo	Incidence DACD	Adultes (≥ 18)	600	Octobre 2014
NCT02076438	I : Lactobacilles T : Placebo	Incidence DAA Incidence DACD	Adultes (18 à 89)	290	Décembre 2015
NCT02127814	I : Lactobacilles T : Placebo	Incidence DACD	Adultes (≥ 18)	100	Août 2014

6. DISCUSSION

Les DAA constituent l'une des principales complications liées à l'administration d'antibiotiques. Elles surviennent principalement suite à un débordement de la flore intestinale. Les DACD représentent un enjeu important pour les centres hospitaliers en raison des impacts négatifs sur la santé des patients et l'allocation des ressources. Plusieurs mesures de prévention et de contrôle des infections sont préconisées pour réduire l'incidence des infections à *C. difficile* dans les hôpitaux.

En 2010, suivant une analyse des données probantes disponibles, l'UETMIS avait recommandé aux décideurs du CHUL, de l'HSFA et de L'HDQ de ne pas introduire les probiotiques en prévention des DAA et des DACD auprès de leurs clientèles hospitalisées [1]. Des travaux d'harmonisation des pratiques menés suite à la fusion du CHU de Québec ont révélé des divergences entre les hôpitaux quant à l'utilisation des probiotiques en prévention des DAA et des DACD. Dans ce contexte, une mise à jour des connaissances réalisée en partenariat avec un groupe de travail interdisciplinaire réunissant des experts des différents hôpitaux du CHU de Québec était devenue nécessaire.

Le présent rapport visait donc à évaluer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques en prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés. L'information recueillie via la littérature scientifique, les échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire et l'expérimentation sur le terrain représente la base des données probantes desquelles se dégagent les constats suivants concernant l'utilisation des probiotiques en prévention des DAA et des DACD en milieu hospitalier.

1- L'administration des probiotiques en prévention des DAA : une preuve d'efficacité à démontrer

Les résultats provenant des études de synthèse, tant celles menées sur des populations hétérogènes que celles sur des populations d'adultes hospitalisés, indiquent que l'utilisation des probiotiques comparativement à un placebo est associée à une réduction significative de l'incidence des DAA. Un consensus d'experts portant sur le rôle des probiotiques pour la prise en charge de problèmes gastro-intestinaux pointe dans la même direction en suggérant que les probiotiques peuvent être utilisés comme thérapie adjuvante pour la prévention des DAA [44]. Toutefois, la portée des résultats sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention des DAA est limitée par la qualité méthodologique des ECR inclus dans les études de synthèse. Les méthodes de randomisation et de dissimulation de l'attribution des traitements étaient inadéquates ou non rapportées dans plusieurs études tout comme les méthodes pour maintenir l'insu des intervenants. De plus, des pertes au suivi importantes ont été notées dans certains ECR et l'information concernant les analyses en intention de traiter n'est pas rapportée dans plusieurs études. Ces biais relevés dans le construit des devis des études originales sont de nature à affecter la confiance envers les résultats observés.

L'hétérogénéité notée entre les ECR au regard des populations étudiées et du régime thérapeutique pour l'administration des probiotiques est également un facteur qui peut exercer une influence tant sur l'ampleur que sur la direction de l'effet observé. En effet, les populations étudiées qui ont été incluses dans les méta-analyses se rapportent à divers milieux de soins, d'indication et d'âge des participants, soit des adultes hospitalisés ou non, des enfants et même des patients traités pour le *H. pylori*. Les études originales ont également porté sur une grande variété d'interventions tant pour les espèces de probiotiques évalués, les doses administrées, le moment d'initiation que la durée de traitement. En plus, vient s'ajouter à cette hétérogénéité clinique celle liée au devis méthodologique, comme la définition utilisée dans les études pour reconnaître un cas de DAA sur laquelle repose la mesure de l'indicateur d'efficacité. Ainsi, les définitions de cas de DAA n'étant pas uniformes d'une étude à l'autre, on peut se questionner sur l'agrégation de l'ensemble de ces résultats qui a été réalisée dans plusieurs méta-analyses. Une hétérogénéité a également été observée au plan statistique indiquant des variations importantes au regard de la distribution de la mesure de l'effet entre les ECR. Ces divers éléments limitent la généralisation de ces résultats et questionnent aussi la décision des auteurs des méta-analyses d'avoir agrégé l'ensemble de ces études afin d'obtenir un portrait global de l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA. De plus, les sous-analyses effectuées dans le cadre du présent rapport suggèrent que certains facteurs pourraient avoir modulé les résultats observés dans les études puisque les bénéfices liés à l'administration des probiotiques pour prévenir les DAA, du moins au niveau de la direction de l'effet, semblent être plus présents dans les études ayant plusieurs lacunes méthodologiques, financées par l'industrie ou ayant inclus des sujets adultes de tout âge (≥ 18 ans).

En somme, bien que la prévalence des DAA dans les études soit assez importante (entre 5 et 40 %), la gravité associée à cette condition se limite, en général, à des dérèglements au niveau gastro-intestinal. Ainsi, en raison de l'hétérogénéité

clinique et statistique observée, de la faible qualité méthodologique de plusieurs ECR, des observations dégagées lors de l'analyse complémentaire et de l'incertitude quant au régime thérapeutique, les preuves actuelles sur l'efficacité des probiotiques ne justifient pas l'introduction de cette mesure en prévention des DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

2- Les probiotiques en prévention des DACD en milieu hospitalier: une mesure qui semble efficace mais dont l'ampleur est indéterminée

Globalement, les études de synthèse suggèrent que, comparativement à un placebo, l'utilisation de probiotiques serait associée à une réduction de l'incidence de DACD chez des adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Ces résultats divergent de la recommandation de l'IDSA de ne pas utiliser de probiotiques pour la prévention des DACD primaires [18]. L'analyse complémentaire réalisée par l'UETMIS à partir des résultats des études primaires de bonne qualité méthodologique, portant sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie, est également cohérente avec les résultats des méta-analyses de Pattani [43] et Sinclair [39]. Les résultats de la présente analyse indiquent que l'administration de probiotiques serait associée à une diminution moyenne de 60 % du risque de développer une DACD. Sur le plan de la différence absolue du taux d'incidence de DACD, l'ampleur de l'effet serait en moyenne de cinq points de pourcentage chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie ayant reçu un probiotique par rapport à ceux n'en ayant pas reçu.

Tout comme pour les études sur la prévention des DAA, on dénote la présence d'hétérogénéité clinique entre les études originales incluses dans les différentes méta-analyses notamment au niveau des populations étudiées et du régime thérapeutique utilisé. La qualité méthodologique de l'ensemble des études évaluées pour déterminer l'efficacité des probiotiques à prévenir les DACD est modérée si l'on considère que certaines études n'avaient pas de méthode pour maintenir l'insu lors de la randomisation et pendant l'exécution du protocole expérimental ou utilisait une méthode statistique non optimale ($n = 4$) [18]. De plus, plusieurs études n'ont pas effectué leurs analyses selon le principe en intention de traiter ($n = 3$) [46, 59, 60]. L'analyse complémentaire effectuée par l'UETMIS suggère également que différents biais pourraient moduler l'effet observé. En effet, la présence de lacunes méthodologiques (Figure 11) et le financement par l'industrie privée (Figure 12) semblent augmenter la taille de l'effet. Aussi, ces analyses semblent montrer que l'efficacité des probiotiques serait supérieure dans les ECR où la durée du suivi des patients pour la détection des cas de DACD est inférieure à 28 jours. Ce court suivi des sujets pourrait biaiser le résultat observé en insérant des erreurs de classification puisqu'il est reconnu que les cas de DACD peuvent survenir jusqu'à trois mois après l'arrêt des antibiotiques. Enfin, une analyse réalisée en fonction de l'âge des sujets révèle que l'effet des probiotiques chez les personnes plus âgées (50 ans et plus) est statistiquement non significatif. Les personnes incluses dans cette catégorie d'âge sont plus à risque de développer des DACD en raison de la prévalence de comorbidités et des facteurs de risque de DACD dans cette population hospitalisée. Dans le cas présent, on peut présumer que la différence attendue d'incidence de DACD entre les groupes (intervention et comparaison) de patients âgés de 50 ans et plus serait plus faible et nécessiterait par conséquent un plus grand nombre de sujets (puissance statistique) pour observer une différence significative. Toutefois, l'étude d'Allen *et al.*, qui a porté sur plus de 1400 patients par groupe, ne semble pas appuyer cette hypothèse [48]. En plus d'être à la source de près de la moitié de tous les sujets répertoriés à travers les différentes études incluses, l'étude de Allen *et al.* est très rigoureuse au plan méthodologique. Néanmoins, cette étude a été critiquée au regard de l'utilisation d'un modèle statistique inappropriate et de l'impact sur l'efficacité lié à l'inclusion de sujets ayant débuté la prise de probiotiques avant le début de l'antibiothérapie avec ceux qui ont commencé le jour même de l'antibiothérapie [87, 88]. Aussi, Daneman a soutenu que, malgré sa taille, cette étude a peu d'effet sur l'ensemble des données probantes mais doit être prise en considération dans l'évaluation globale des risques et des bénéfices [89].

Trois ECR inclus dans l'analyse complémentaire présentent des taux anormalement élevés de DACD dans leurs groupes témoins (14 % à 24 %) comparativement à ceux des autres études. Ces taux sont également supérieurs à la réalité observée sur le terrain en milieu hospitalier dont au CHU de Québec. L'information disponible dans les études ne permet pas d'expliquer ces taux de base élevés qui pourraient être en lien avec l'adhésion des milieux de soins aux mesures d'hygiène universelle ou encore la vétusté des lieux où l'étude a été menée, par exemple. La présente analyse suggère que ces études ont une influence importante sur la mesure globale de l'effet associée aux probiotiques, et ce, principalement au regard de la différence de risque d'incidence de DACD qui passe de cinq à un point de réduction de pourcentage entre le groupe intervention et de comparaison. Ce niveau d'ampleur de l'effet questionne en réalité l'impact réel de cette mesure de prévention en milieu clinique.

Globalement, l'administration de probiotiques constitue une pratique parmi un ensemble de mesures de prévention et de contrôle des DACD. D'autres mesures relatives au confinement des personnes atteintes de DACD, à l'hygiène et la salubrité ainsi qu'à l'utilisation judicieuse des antibiotiques sont stratégiquement déployées dans les hôpitaux pour prévenir les éclosions de DACD. Aucune publication analysée dans le cadre de ce rapport d'évaluation n'a pris en considération la présence de ces diverses mesures, que l'on peut supposer différentes d'une étude à l'autre, dans l'analyse des résultats d'efficacité des probiotiques pour la prévention des DACD. Il est fort possible que l'apport de ces différentes actions préventives se reflète dans les fréquences de DACD retrouvées dans les groupes contrôles, mais ceci reste toutefois très spéculatif.

L'expérience terrain effectuée aux unités B et E-5000 de l'HEJ n'a pas permis de déterminer et de positionner la place des probiotiques dans l'arsenal préventif des DACD mis en place dans ces unités notamment en raison de la nature descriptive, rétrospective et non contrôlée de la documentation de cette pratique. Toutefois, cette analyse nous a permis de comparer les taux actuels de DACD avec ceux publiés dans les études répertoriées et d'observer que certains ECR ont des prévalences de DACD très élevées comparativement à celles observées dans les unités B et E-5000. Ces disparités questionnent la généralisation des conclusions de ces études à la situation prévalant dans nos hôpitaux.

Finalement, bien que l'administration des probiotiques pourrait être efficace pour prévenir les DACD selon les conclusions des études de synthèse, l'appréciation globale des données effectuée par l'UETMIS tend vers une plus grande prudence dans l'introduction de cette approche en milieu hospitalier. Les incertitudes liées à la population, au type de probiotique à utiliser et au régime posologique ainsi que les incertitudes liées à l'efficacité même de cette mesure préventive font en sorte qu'il n'est pas possible de déterminer si l'administration des probiotiques pourrait constituer une action préventive à systématiser pour tous les adultes recevant une antibiothérapie. Toutefois, cette mesure pourrait être appliquée de façon exceptionnelle, ponctuelle et pour une durée déterminée dans certaines situations où une éclosion de DACD n'est pas adéquatement résorbée par les mesures préventives générales de base et les mesures majorées instaurées par le Comité de prévention et de contrôle des infections.

3- Les probiotiques en prévention des DAA et DACD: une pratique sécuritaire mais non sans risque en milieu hospitalier

La majorité des études de synthèse et des ECR ont rapporté des effets indésirables mineurs suite à l'utilisation de probiotiques en prévention des DAA et des DACD. Il n'est pas rare de constater pour une intervention donnée que les événements indésirables rapportés dans les méta-analyses qui incluent majoritairement des ECR sont habituellement peu fréquents. En effet, en raison des nombreux critères d'exclusion qui amènent à ne considérer qu'une sous-population très sélectionnée de participants et un environnement clinique très contrôlé, les ECR sont souvent un type de devis sous-optimal pour la détection d'effets indésirables.

Le risque de développer une bactériémie ou une fongémie suite à l'administration d'un probiotique demeure présent pour les populations vulnérables comme celles rencontrées en milieu hospitalier (p. ex. : patients immuno-supprimés ou ayant un CVC, ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale ou ayant plusieurs comorbidités). Peu de cas ont été rapportés mais il n'est pas possible de statuer clairement sur la fréquence de ce type d'événements puisque les effets indésirables en médecine sont rarement rapportés et encore moins publiés. D'ailleurs, l'IDSA précise dans son guide qu'il existe un risque potentiel d'infection par voie sanguine lié à l'utilisation des probiotiques [18].

Tout en demeurant une pratique relativement sécuritaire, l'usage des probiotiques en milieu hospitalier doit être encadré par des mesures strictes entourant la pertinence de l'intervention, la prescription et le suivi médical afin de bien protéger la clientèle. L'expérience du CHU de Québec sur les unités B et E-5000 montre qu'il est possible lors d'une situation exceptionnelle d'introduire de façon sécuritaire des probiotiques en milieu hospitalier pour la prévention des DACD. Toutefois, il ne s'agit pas d'un élément pour justifier le relâchement de la vigilance qu'un établissement de santé doit exercer pour assurer la sécurité de sa clientèle. Dans un contexte où il existe encore beaucoup d'incertitude au regard de l'indication des probiotiques et du régime thérapeutique optimal, leur introduction en milieu hospitalier doit être assujettie à des standards élevés de pratique en gestion de risque.

4- La prévention des DAA et des DACD en milieu hospitalier: la priorité aux mesures de base en prévention et contrôle des infections

À la lumière des données disponibles portant sur l'efficacité et l'innocuité, il ressort que l'administration systématique de probiotiques en prévention des DAA et des DACD ne semble pas être une pratique à encourager pour le moment. Ce

constat émerge principalement de l'hétérogénéité clinique et statistique observée, de la difficulté à établir le régime thérapeutique à privilégier, de l'incertitude quant à l'ampleur de l'effet attendu, ainsi que de l'expérience terrain réalisée aux unités B et E- 5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus qui n'a pas permis de tirer de conclusion quant aux bénéfices de cette mesure préventive sur ces unités.

Ces constats portent à croire que l'administration de probiotiques pour la prévention des DACD constitue, au mieux, une mesure préventive complémentaire aux autres mesures de prévention et de contrôle des infections mises en place dans les hôpitaux. Dans ce contexte, il semble justifié que soit privilégié en premier lieu le renforcement des mesures de base liées à la prévention et au contrôle des infections. Ainsi, les décideurs du CHU de Québec devraient, préalablement à la décision d'introduire des probiotiques, miser sur l'application optimale des différentes mesures préventives. À ce sujet, un protocole de gestion d'une éclosion de DACD est présentement en élaboration au CHU de Québec, dans lequel les probiotiques ont été inclus comme mesure exceptionnelle pouvant être introduite de façon ponctuelle lors d'une éclosion réfractaire. L'utilisation des probiotiques pourrait, par exemple, être envisagée sur les unités problématiques n'atteignant pas les cibles établies par le MSSS, et ce, malgré l'optimisation des mesures de prévention et de contrôle des infections déjà en place sur ces unités. Malgré les coûts associés à cette mesure de prévention qui peuvent s'élever jusqu'à 25 000\$ par année, selon l'expérience des unités B et E-5000 de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, il importe de mettre en balance avec ces coûts, la nature transitoire de cette mesure d'intervention, de même que les coûts reliés à la gestion d'un cas de DACD.

En ce qui concerne l'optimisation des mesures de prévention et contrôle des infections, celle qui est universellement reconnue est le lavage des mains. L'observance à cette mesure représente un défi pour tous les établissements hospitaliers. Des audits internes effectués dans plusieurs unités de soins des hôpitaux du CHU de Québec ont montré que des gains importants pourraient être réalisés en ce qui a trait au taux d'observance du personnel en matière d'hygiène des mains. Une politique à cet effet a d'ailleurs été récemment publiée par le CHU de Québec afin de promouvoir l'hygiène des mains comme un moyen efficace d'offrir des soins et des services sécuritaires à la clientèle. Par ailleurs, d'autres cibles seraient également à privilégier en milieu hospitalier avant d'envisager l'introduction des probiotiques en prévention des DACD dont l'évaluation de la pertinence d'utiliser une antibiothérapie, l'optimisation des mesures de prévention et de contrôle des infections, la désinfection de l'environnement par les équipes d'hygiène et salubrité, la révision de certaines pratiques liées à l'hébergement des patients, la protection des travailleurs, l'utilisation d'équipement dédié ou jetable, de même que le contrôle de l'accès aux unités infectées.

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant que :

- Plusieurs études de synthèse ainsi qu'un consensus d'experts suggèrent que, comparativement à un placebo, les probiotiques pourraient être utilisés pour réduire l'incidence de DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie mais que les preuves menant à cette conclusion sont basées sur des études dont:
 - Les populations étudiées sont hétérogènes;
 - Les paramètres du régime thérapeutique varient d'une étude à l'autre;
 - La qualité méthodologique est faible.
- La gravité associée à une DAA se limite principalement à un problème de dérèglements mineurs au niveau gastro-intestinal;
- L'administration de probiotiques n'est pas une pratique sans risque pour les adultes hospitalisés sous antibiothérapie notamment en ce qui a trait au risque de bactériémie ou de fongémie chez les personnes plus vulnérables;
- La prévention de la DAA repose principalement sur la réévaluation de la pertinence du traitement, le choix de l'agent antimicrobien et la dose administrée;

Il n'est pas recommandé au CHU de Québec d'introduire les probiotiques pour la prévention des DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

Recommandation 2

Considérant que :

- La conclusion de l'ensemble des études de synthèse à l'effet que l'administration des probiotiques comparativement à un placebo serait associée à une réduction du risque de DACD est soutenue par une analyse complémentaire des données probantes pertinentes à la population d'intérêt et de qualité méthodologique satisfaisante;
- L'ampleur réel de l'effet lié aux probiotiques sur la réduction du risque de DACD demeure indéterminée selon les résultats de l'analyse complémentaire;
- Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les paramètres du régime thérapeutique optimal à utiliser avec les probiotiques en prévention des DACD (type, dose, forme pharmaceutique, moment d'initiation, durée du traitement);
- La taille de l'effet des probiotiques sur la réduction de l'incidence de DACD pourrait être en partie reliée à d'autres facteurs dont la qualité méthodologique des ECR, le financement des études par l'industrie, l'âge des sujets randomisés et la durée du suivi des patients;

- Le guide de pratique clinique de l'IDSA ne recommande pas l'utilisation de probiotiques en prévention des DACD;
- L'expérience terrain effectuée sur les unités B et E-5000 de l'HEJ n'a pas permis de déterminer la place des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie;
- Les effets indésirables associés à l'usage des probiotiques sont des événements rares, mais que leur administration n'est pas une pratique sans risque pour les adultes hospitalisés sous antibiothérapie notamment en ce qui a trait au risque de bactériémie ou de fongémie chez les personnes plus vulnérables;
- L'utilisation de probiotiques en prévention des DACD ne diminue pas la nécessité de renforcer les mesures de base liées à la prévention et au contrôle des infections;
- Des gains pourraient être réalisés en ce qui a trait au taux d'observance du personnel en matière d'hygiène des mains.

Il est recommandé au CHU de Québec que l'introduction des probiotiques à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours, puisse être autorisée sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD.

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

- Le probiotique doit être utilisé seulement sur les unités de soins ayant des taux de DACD supérieurs aux cibles établies par le MSSS malgré l'optimisation et le renforcement des mesures de base et modérées de prévention et de contrôle des infections;
- La prise de décision d'introduire ou non les probiotiques comme mesure exceptionnelle, ponctuelle et pour une durée déterminée doit être sous la responsabilité du Comité de prévention et de contrôle des infections et des parties prenantes qu'il jugera utile d'impliquer;
- La pertinence de cesser l'administration des probiotiques devrait être révisée lorsque la fin de l'éclosion est déclarée par l'équipe de PCI;
- En cas de prolongation au-delà de la période de fin d'une éclosion (soit au moment de l'atteinte des cibles du MSSS), la révision de la pertinence du maintien de l'administration des probiotiques à titre de mesure exceptionnelle devrait être effectuée par un comité composé du Directeur des services professionnels, du chef du Département de la pharmacie, des responsables de l'unité concernée (infirmières, médecins, autres) et des membres du Comité de prévention et de contrôle des infections;
- Le probiotique utilisé à titre de mesure exceptionnelle :
 - doit être homologué par Santé Canada pour une utilisation chez des adultes;
 - doit être disponible en tout temps (sept jours par semaine, 24 heures par jour);
 - 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, contre-indications);
 - le médecin traitant doit être le seul responsable d'inscrire le probiotique au plan de traitement du patient et les informations doivent être consignées sur le formulaire d'administration des médicaments (FADM);
 - ne devrait pas être administré aux personnes qui présentent des risques de complications (immunosuppression, antécédent de chirurgie gastro-intestinale, ayant un cathéter veineux central inséré ou présentant plusieurs comorbidités);
- La gestion du probiotique doit être réalisée par le Département de pharmacie (commande, maintien de l'inventaire, disponibilité);
- Les laboratoires de microbiologie doivent être aptes à détecter chacun des probiotiques qui pourraient être administrés, et ce, en prévention d'éventuelles bactériémies, fongémies ou autres événements indésirables.

Recommendation 3

Considérant les éléments suivants :

- Le CHU de Québec a une mission de recherche liée à son statut de centre hospitalier universitaire;
- Le CHU de Québec est le plus important centre francophone de recherche en santé en Amérique;
- Les incertitudes entourant notamment l'ampleur de l'effet attendu et les paramètres optimaux du régime thérapeutique associées à l'administration de probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie (caractéristiques de la population ciblée, type de probiotiques, forme pharmaceutique à privilégier, dose, moment de l'initiation, mode d'administration, durée du traitement, viabilité du probiotiques);

Il est recommandé au CHU de Québec de développer la recherche en lien avec l'utilisation des probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

8. CONCLUSION

Les résultats issus de la présente analyse ne permettent pas de conclure sur les bénéfices que pourrait apporter l'introduction des probiotiques sur l'incidence des DAA. Toutefois, la révision de l'ensemble des données disponibles, incluant celles issues de l'analyse complémentaire, suggèrent que l'administration de probiotiques pourrait aider à réduire l'incidence des DACD. La présence d'hétérogénéité clinique dans les études primaires au niveau de la population étudiée, du type de probiotiques, de la définition des indicateurs, de même que la présence de différents facteurs pouvant expliquer en partie l'effet observé limite la portée de ces résultats. De plus, les cas documentés de septicémies liées à l'administration de probiotiques rappellent que cette pratique n'est pas sans risque pour certaines personnes plus vulnérables. Dans ce contexte, il est difficile pour le moment d'établir avec certitude le profil d'efficacité et de sécurité de cette mesure préventive chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

Bien que l'UETMIS ne recommande pas l'utilisation des probiotiques pour la prévention des DAA, elle suggère pour la prévention des DACD que l'administration de probiotiques puisse être autorisée pour une durée déterminée et à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours, sur les unités de soins aux prises avec une élosion majeure de DACD. En lien avec sa mission de recherche liée à son statut de centre hospitalier universitaire, le CHU de Québec pourrait également développer la recherche entourant l'usage des probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie afin de clarifier les incertitudes entourant notamment l'ampleur de l'effet attendu et les paramètres optimaux du régime thérapeutique.

ANNEXES

ANNEXE 1 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
Mots-clés :				
Sites en anglais : probiotic, CDAD, clostridium difficile, probiotic AND diarrhea, clostridium difficile associated diarrhea, antibiotic associated diarrhea				
Sites en français : probiotique, diarrhée associée aux antibiotiques, diarrhée associée au Clostridium difficile				
Sites Internet généraux visités				
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	3
AFSSPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	France	www.afssaps.fr/	0
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	2
ASERNIP-S	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical	Australie	http://www.surgeons.org/racs/search-and-audit/asernip-s	0
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	Center for Evidence-based Medicine	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques	France	http://cedit.aphp.fr/	0
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment	Danemark	http://www.sst.dk/English.aspx	0
DETMIS-CHUM	Direction de l'ETMIS du Centre hospitalier universitaire 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	Health Information and Quality Authority	Irlande	http://www.hiqa.ie/	0
HSAC	Health Services Assessment Collaboration	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
ICER	Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	États-Unis	www.icer-review.org	0
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences	Canada (Ontario)	http://www.ices.on.ca/	0
IHE	Institute for Health Economics	Canada (Alberta)	http://www.ihe.ca/	0
INESSS	Institut national d'excellence en	Canada	http://www.inesss.qc.ca/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
	santé et en services sociaux	(Québec)		
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	Allemagne	www.iqwig.de	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
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	2
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/	0
NIHW (ancien FINOHTA)	<i>National Institute for Health and Welfare</i>	Finlande	http://www.thl.fi/en_US/web/en	1
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://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	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/	1
THETA	<i>Toronto Health Economics and Technology Assessment</i>	Canada (Ontario)	http://theta.utoronto.ca/	0
UETMIS- CHUS	UETMIS du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/volet-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?AxelID=16	0
VATAP	<i>Veterans Affairs Technology Assessment Program</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.hca.wa.gov/	0
Sites d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
ADA	<i>Academy of Nutrition and Dietetics</i> (anciennement <i>American Dietetic Association</i>)	États-Unis	http://www.eatright.org	0
AGEQ	Association des gastro-entérologues du Québec	Québec	http://www.ageq.qc.ca/	0
AMMI	<i>Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada</i>	Canada	http://www.ammi.ca/	0
AMMIQ	Association des Médecins Microbiologistes Infectiologues du Québec	Québec	http://www.ammiq.org/public/index.cfm	0
ASID	<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i>	Australie	http://www.asid.net.au/	2
ASM	<i>American Society for Microbiology</i>	États-Unis	http://www.asm.org/	0
ASN	<i>American Society for nutrition</i>	États-Unis	http://www.nutrition.org/	0
ASPEN	<i>American Society of parenteral and enteral nutrition</i>	États-Unis	http://www.nutritioncare.org/	0
BDA	<i>The British Dietetic Association</i>	Royaume-Uni	http://www.bda.uk.com/	0
BIA	<i>British Infection Association</i>	Royaume-Uni	http://www.britishinfection.org/drupal/	0
BSG	<i>British Society of gastroenterology</i>	Royaume-Uni	http://www.bsg.org.uk/	0
CAG	<i>Canadian Association of Gastroenterology</i>	Canada	http://www.cag-acg.org/	0
CNS	<i>Canadian nutrition Society</i>	Canada	http://www.cns-scn.ca	0
DAA	<i>Australia Dietetic Association</i>	Australie	http://daa.asn.au/	0
DC	<i>Dietitians of Canada</i>	Canada	http://www.dietitians.ca/	0
EFAD	<i>European Federation of the Associations of Dietitians</i>	Europe	http://www.efad.org/everyone	0
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	Europe	https://www.escmid.org/	1
ESPEN	<i>European Society for clinical nutrition and metabolism</i>	Europe	http://www.espen.org/	0
GESA	<i>Gastroenterological Society of Australia</i>	Australie	http://www.gesa.org.au/	1
ICDA	<i>International Confederation of Dietetic Associations</i>	International	http://www.internationaldietetics.org/	0
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>	États-Unis	http://www.idsociety.org/Index.aspx	2
ISID	<i>International Society for Infectious Diseases</i>	International	http://www.isid.org/	0
OPDQ	Ordre professionnel des	Canada	http://www.opdq.org/	0

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche
	diététistes du Québec	(Québec)		
SHEA	<i>The Society for Healthcare Epidemiology of America</i>	États-Unis	http://www.shea-online.org/	2
SFNEP	Société francophone de nutrition clinique et de métabolisme	France	http://www.sflep.org/	0
UEG	<i>United European gastroenterology</i>	Europe	http://www.ueg.eu/	0
WGO	<i>World Gastroenterology Organisation</i>	International	http://www.worldgastroenterology.org/	1
Sites gouvernementaux				
ACSP	Association canadienne de santé publique	Canada	http://www.cpha.ca/fr/default.aspx	0
ASPC	Agence de 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	http://www.cdc.gov/	1
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	États-Unis	http://www.fda.gov/Food/default.htm	0
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec	Canada (Québec)	http://www.inspq.qc.ca/	0
SC	Santé Canada	Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS				20

Dernière recherche effectuée le 20 mai 2014.

ANNEXE 2 – RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat
Études de synthèse			
Mots-clés : probiotic, CDAD, clostridium difficile, probiotic AND diarrhea, clostridium difficile associated diarrhea, antibiotic associated diarrhea			
PROSPERO	Center for Reviews and Dissemination	http://www.crd.york.ac.uk/prospero/	0
Cochrane	The Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	0
Autre	Technology Assessment Unit-McGill University Health Center	http://www.mcgill.ca/tau/	1
ECR			
Mots-clés : probiotic AND diarrhea, probiotic			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	6
	Current Controlled Trials Ltd.	http://www.controlled-trials.com	0

Dernière recherche effectuée le 20 mai 2014.

ANNEXE 3 – STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

- **VOLET EFFICACITÉ (20 mai 2014)**

Medline (Pubmed)

#1 "Probiotics"[Mesh] OR "Lactobacillus"[Mesh] OR "Saccharomyces"[Mesh] OR "Bacillus"[Mesh]
"Lactococcus"[Mesh] OR "Streptococcus"[Mesh] OR "Enterococcus"[Mesh] OR "Yeasts"[Mesh] OR
"Bifidobacterium"[Mesh] OR probiotic OR probiotics OR saccharomyces OR lactococcus OR streptococcus OR
enterococcus OR yeast OR yeasts OR bacillus OR bifidobacterium OR lactobacillus

#2 "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR antibiotherapy OR "antibiotic therapy"

#3 "Diarrhea"[Mesh] OR diarrhoea OR ("Clostridium difficile"[Mesh] AND diarrhea) OR ("Clostridium difficile" AND
diarrhea) OR CDAD OR AAD OR "antibiotic-associated diarrhea" OR "Enterocolitis, Pseudomembranous"[Mesh]

**1 AND 2 AND 3 du 2010/07/15 au 2014/05/20; Filtres: Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline,
Systematic Reviews**

**1 AND 2 AND 3 du 2012/06/01 au 2014/05/20; Filtres: Clinical trials, controlled clinical trials, randomized
controlled trials**

Embase

#1 'probiotic agent'/exp OR 'lactobacillus'/exp OR 'saccharomyces'/exp OR 'bacillus'/exp OR 'lactococcus'/exp
OR 'streptococcus'/exp OR 'enterococcus'/exp OR 'yeast'/exp OR 'Bifidobacterium'/exp OR bifidobacterium OR
lactobacillus OR saccharomyces OR bacillus OR lactococcus OR streptococcus OR enterococcus OR yeast OR
'probiotic agent'

#2 'antibiotic agent'/exp OR 'antibiotic agent'

#3 'diarrhea'/exp OR 'diarrhea' OR diarrhoea OR 'clostridium difficile'/exp OR 'clostridium difficile' OR 'Clostridium
difficile infection'/exp OR 'antibiotic associated diarrhea'/exp OR 'antibiotic-associated diarrhea' OR AAD OR
CDAD

**1 AND 2 AND 3 du 2010/07/15 au 2014/05/20; Filtres: article, article in press, review, Cochrane review,
meta-analysis, systematic review**

**1 AND 2 AND 3 du 2010/07/15 au 2014/05/20; Filtres: article, article in press, controlled clinical trials,
randomized controlled trials**

Cochrane Library

#1 Lactobacillus OR probiotic OR probiotics OR saccharomyces OR lactococcus OR streptococcus OR enterococcus OR yeast OR yeasts OR bacillus OR bifidobacterium

#2 "Anti-Bacterial Agents" OR antibiotherapy OR "antibiotic therapy"

#3 "Diarrhea" OR diarrhoea OR ("Clostridium difficile" AND diarrhea) OR ("Clostridium difficile" AND diarrhea) OR CDAD OR AAD OR "antibiotic-associated diarrhea" OR "Enterocolitis, Pseudomembranous"

1 AND 2 AND 3; Cochrane review

CRD

#1 Lactobacillus OR probiotic OR probiotics OR saccharomyces OR lactococcus OR streptococcus OR enterococcus OR yeast OR yeasts OR bacillus OR bifidobacterium

#2 "Anti-Bacterial Agents" OR antibiotherapy OR "antibiotic therapy"

#3 "Diarrhea" OR diarrhoea OR ("Clostridium difficile" AND diarrhea) OR ("Clostridium difficile" AND diarrhea) OR CDAD OR AAD OR "antibiotic-associated diarrhea" OR "Enterocolitis, Pseudomembranous"

1 AND 2 AND 3

- VOLET INNOCUITÉ (20 mai 2014)

Medline (Pubmed)

#1 "Probiotics"[Mesh] OR Probiotic*

#2 "Bacteremia"[Mesh] OR "Fungemia"[Mesh] OR "Infection"[Mesh] "Sepsis"[Mesh] OR "bacteremia*" OR "fungemia*" OR "infection*" OR sepsis

#3 "adverse effects "[Subheading] OR "adverse effect*" OR "adverse events" OR "negative effect*" OR safety OR "side effect"

(1 AND 2) OR (1 AND 3) date: 2010/07/15 à 2014/05/20, Filtre: Adults 19+

Recherche effectuée le 20 mai 2014

191 documents recensés

Embase

#1 'probiotic agent'/exp OR 'probiotic agent'

#2 'bacteremia'/exp OR 'sepsis'/exp OR 'fungemia'/exp OR 'hospital infection' OR 'bacteremia' OR 'sepsis' OR 'fungemia' OR 'hospital infection'

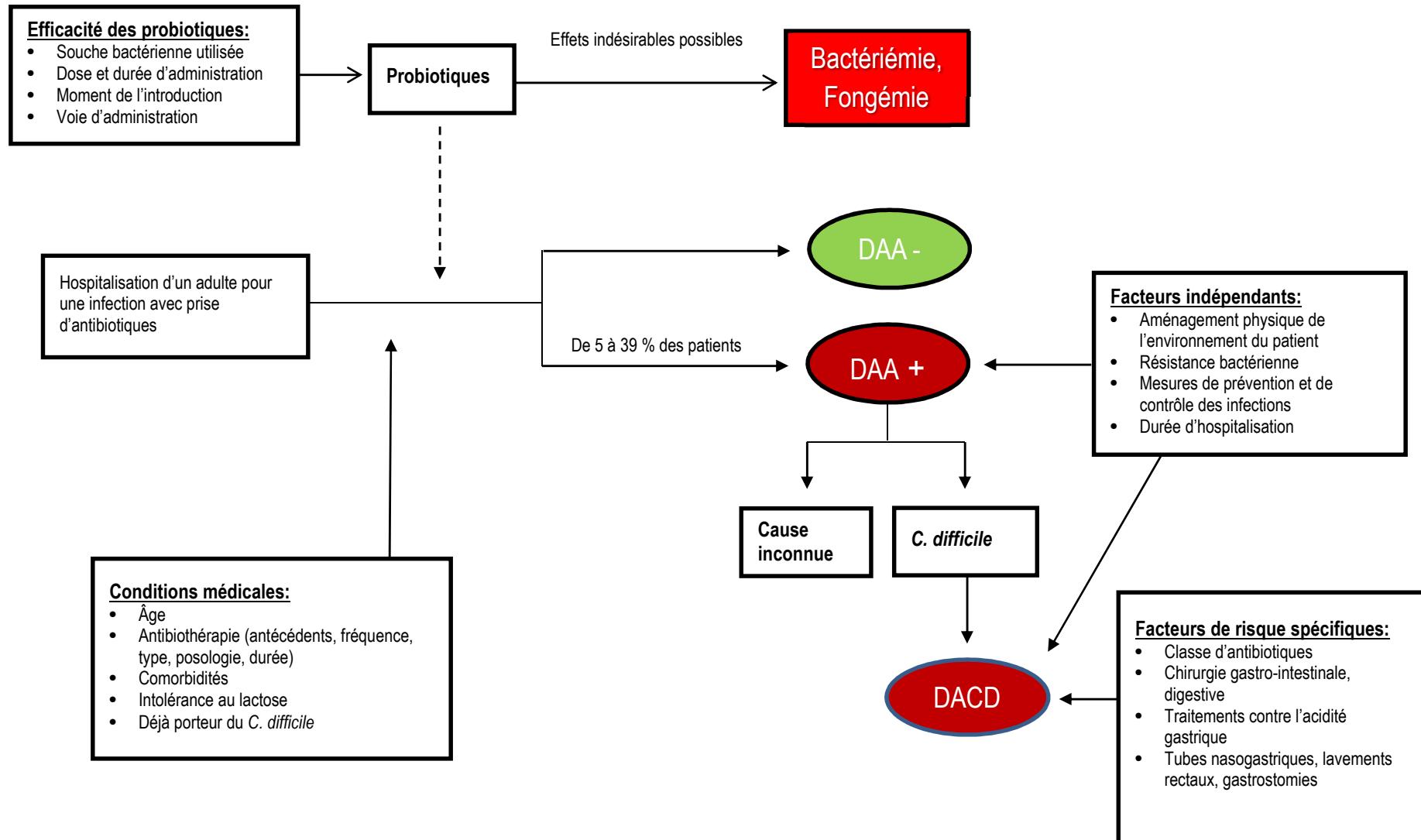
#3 'adverse outcome'/exp OR 'adverse outcome' OR 'postoperative complication'/exp OR 'postoperative complication' OR 'side effect'/exp OR 'side effect' OR 'adverse effect'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse event' OR 'negative effect'

(1 AND 2) OR (1 AND 3) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND [embase]/lim AND [15-7-2010]/sd NOT [20-5-2014]/sd

Recherche effectuée le 20 mai 2014

163 documents recensés

ANNEXE 4 – VUE D'ENSEMBLE DE LA PROBLÉMATIQUE



ANNEXE 5 – LISTE DES DOCUMENTS EXCLUS APRÈS ÉVALUATION DE L’ÉLIGIBILITÉ ET RAISONS ‘EXCLUSION

- **VOLET EFFICACITÉ**

Ne répond pas aux critères d'éligibilité (n = 75)

- Amos Aegerter V, Bally F. [Role of probiotics in the treatment and prevention of antibiotics-associated diarrhea]. *Revue medicale suisse.* 2012; 8(357): 1907-10.
- Andresen V, Layer P, Menge D, Keller J. [Efficacy of freeze-dried Lactobacilli in functional diarrhoe: a pilot study]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2012; 137(37): 1792-6.
- Andrews JM, Tan M. Probiotics in luminal gastroenterology: the current state of play. *Internal medicine journal.* 2012; 42(12): 1287-91.
- Backman C, Taylor G, Sales A, Marck PB. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: A socio-ecological perspective. *American journal of infection control.* 2011; 39(5): 368-78.
- Badger VO, Ledebot NA, Graham MB, Edmiston CE, Jr. Clostridium difficile: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2012; 36(6): 645-62.
- Balakrishnan M, Floch MH. Prebiotics, probiotics and digestive health. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2012; 15(6): 580-5.
- Braun S, Budak K, Vavricka S. [Probiotics in gastrointestinal diseases]. *Praxis.* 2012; 101(17): 1077-85.
- Butler CC, Duncan D, Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ (Clinical research ed).* 2012; 344: e682.
- Buzas GM. [Probiotics in gastroenterology -- from a different angle]. *Orvosi hetilap.* 2013; 154(8): 294-304.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhea, Clostridium difficile Infection and Irritable Bowel Syndrome: A Review of Clinical Evidence and Safety. 2013.
- Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *European journal of nutrition.* 2011; 50(1): 1-17.
- Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *The Medical journal of Australia.* 2011; 194(7): 353-8.
- Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2012; 10(9): 960-8.
- Cordini C, Shaikh I, Shrestha S, Camilleri-Brennan J. Probiotics in the management of gastrointestinal disease: analysis of the attitudes and prescribing practices of gastroenterologists and surgeons. *Journal of digestive diseases.* 2011; 12(6): 489-96.
- Cremonini F, Videlock EJ. Probiotics are associated with a decreased risk of antibiotic-associated diarrhoea. *Evidence-based medicine.* 2013; 18(2): 71-2.
- Cresci G, Nagy LE, Ganapathy V. Lactobacillus GG and tributyrin supplementation reduce antibiotic-induced intestinal injury. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2013; 37(6): 763-74.
- de Souza DNP, Jorge MT. The effect of Lactobacillus casei and Bifidobacterium breve on antibiotic-associated diarrhea treatment: Randomized double-blind clinical trial. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2012; 45(1): 112-6.
- de Vrese M, Kristen H, Rautenberg P, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. *The Journal of dairy research.* 2011; 78(4): 396-403.

- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(suppl. 2): 1-26.
- Elder W, Glickman-Simon R. Acupuncture and migraine prophylaxis, probiotics and C. difficile-associated diarrhea, preventive group counseling and postpartum depression, black cohosh and menopausal symptoms, deep needling electroacupuncture and trigeminal neuralgia. *Explore (New York, NY)*. 2013; 9(3): 188-91.
- Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45 Suppl: S168-71.
- Friedman G. The role of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile colitis. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012; 41(4): 763-79.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010; 7(9): 503-14.
- Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45 Suppl: S149-53.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. 2011.
- Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, Kern JM, Claassen E. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistain probiotic. *Beneficial microbes*. 2013; 4(1): 39-51.
- Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, et al. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-I.) Agency for Healthcare Research and Quality Publication No 11-E Available at: wwwahrqgov/clinic/tp/probioticphm. 2011.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of = antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012; 307: 1959-69.
- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2011; 4(3): 185-97.
- Hooper MH, Kelly UM, Marik PE. An overview of the diagnosis and management of Clostridium difficile infection. *Hospital practice (1995)*. 2012; 40(1): 119-29.
- Institut national de santé publique du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec - Lignes directrices pour les établissements de soins, 3ième édition. 2005.
- Islam J, Cohen J, Rajkumar C, Llewelyn MJ. Probiotics for the prevention and treatment of Clostridium difficile in older patients. *Age and ageing*. 2012; 41(6): 706-11.
- Kamdeu Fansi AA, Guertin JR, LeLorier J. Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. *Journal of medical economics*. 2012; 15(1): 53-60.
- Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Techniques in Coloproctology*. 2013: 1-10.
- Keller DL. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Annals of internal medicine*. 2013; 158(9): 706.
- Knight CL, Surawicz CM. Clostridium difficile Infection. *The Medical clinics of North America*. 2013; 97(4): 523-36, ix.
- Kogan M. Probiotics and antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet*. 2014; 383(9911): 29.
- Kotzampassi K, Gimarellos-Bourboulis EJ. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. *International journal of antimicrobial agents*. 2012; 40(4): 288-96.
- Malaguarnera G, Leggio F, Vacante M, Motta M, Giordano M, Bondi A, et al. Probiotics in the gastrointestinal diseases of the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012; 16(4): 402-10.

- Maziade P-J, Andriessen JA, Pereira P, Currie B, Goldstein EJC. Impact of adding prophylactic probiotics to a bundle of standard preventative measures for Clostridium difficile infections: enhanced and sustained decrease in the incidence and severity of infection at a community hospital. *Current Medical Research & Opinion*. 2013; 29(10): 1341-7.
- McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of Clostridium difficile infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012; 10(6): 581-92.
- McFarland LV. Emerging therapies for Clostridium difficile infections. *Expert opinion on emerging drugs*. 2011; 16(3): 425-39.
- McFarland LV. Probiotics and diarrhea. *Annals of nutrition & metabolism*. 2010; 57 Suppl: 10-1.
- Mizui T, Teramachi H, Tachi T, Tamura K, Shiga H, Komada N, et al. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea and the effectiveness of prophylactic probiotic therapy. *Die Pharmazie*. 2013; 68(8): 706-10.
- Moudgal V, Sobel JD. Clostridium difficile colitis: a review. *Hospital practice (1995)*. 2012; 40(1): 139-48.
- Mullin GE. Probiotics and digestive disease. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 27(2): 300-2.
- Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of Clostridium difficile infection. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2011; 15(7): e438-48.
- Na X, Kelly C. Probiotics in clostridium difficile Infection. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45 Suppl: S154-8.
- Nambudiri VE, Bigby ME. Practicing prevention with probiotics. *JAMA dermatology*. 2013; 149(12): 1422-4.
- Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Current medical research and opinion*. 2014.
- Preidis GA, Hill C, Guerrant RL, Ramakrishna BS, Tannock GW, Versalovic J. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology*. 2011; 140(1): 8-14.
- Quigley EM. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012; 27(2): 195-200.
- Rainkie D, Kolber MR. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2013; 59(9): 957.
- Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science--report of an expert meeting--London, 23 November 2009. *Gut microbes*. 2010; 1(6): 436-9.
- Salfi SF, Holt K. The role of probiotics in diarrheal management. *Holistic nursing practice*. 2012; 26(3): 142-9.
- Salkind AR. Clostridium difficile: an update for the primary care clinician. *Southern medical journal*. 2010; 103(9): 896-902.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013; 62(5): 787-96.
- Sarowska J, Choroszy-Krol I, Regulska-Illo B, Frej-Madrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2013; 22(5): 759-66.
- Scalhill SL. Probiotics. *Journal of primary health care*. 2013; 5(1): 81.
- Selle K, Klaenhammer TR. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of Lactobacillus gasseri on human health. *FEMS microbiology reviews*. 2013; 37(6): 915-35.
- Silva Junior M. Recent changes in Clostridium difficile infection. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2012; 10(1): 105-9.

- Stanley JD, Bartlett JG, Dart BWt, Ashcraft JH. Clostridium difficile infection. *Current problems in surgery*. 2013; 50(7): 302-37.
- Stuart RL, Marshall C, McLaws M-L, Boardman C, Russo PL, Harrington G, et al. ASID/AICA position statement – Infection control guidelines for patients with Clostridium difficile infection in healthcare settings. *Healthcare Infection*. 2011; 16: 33-9.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(4): 478-98; quiz 99.
- Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(S1): 1-55.
- Thomason C. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Nursing times*. 2013; 109(38): 22.
- Vaishnavi C. Clostridium difficile infection: clinical spectrum and approach to management. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2011; 30(6): 245-54.
- Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics--continuing education article. *Journal of pharmacy practice*. 2013; 26(5): 476-82.
- Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2010; 3(5): 307-19.
- Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM. Alteration of the intestinal microbiome: fecal microbiota transplant and probiotics for Clostridium difficile and beyond. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013; 7(7): 615-28.
- Weed HG. ACP Journal Club. Review: Probiotics prevent C. difficile-associated diarrhea in patients using antibiotics. *Annals of internal medicine*. 2013; 159(8): JC7.
- Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010; 44(9): 631-6.
- Wu ZJ, Du X, Zheng J. Role of Lactobacillus in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese medical journal*. 2013; 126(21): 4154-61.
- Zaharoni H, Rimon E, Vardi H, Friger M, Bolotin A, Shahar DR. Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients--the PROAGE study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011; 15(3): 215-20.
- Zhang CD, Dai DQ, Zhao ZM. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult patients: A metaanalysis. *World Chinese Journal of Digestology*. 2012; 20(21): 2006-11.

Qualité méthodologique insatisfaisante (n = 7)

- Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults--a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2011; 23(6): 269-74.
- Butler M, Bliss D, Drekonja D, Filice G, Rector T, MacDonald R, et al. Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection. Rockville MD, 2011.
- Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2012; 16(11): e786-92.
- Kee VR. Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2012; 10(1): 14-24.
- Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PloS one*. 2012; 7(4): e34938.
- Venuto C, Butler M, Ashley ED, Brown J. Alternative therapies for Clostridium difficile infections. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(12): 1266-78.

Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: A multicentre randomised controlled pilot study. *Australasian journal on ageing*. 2014.

Autres motifs (n = 9)

ECR inclus dans les revues de synthèse incluses

Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013; 382(9900): 1249-57.

Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011; 45(9): 785-9.

Dylewski J, Psaradellis E, Sampalis J. Efficacy of BIO K+ CL1285(registered trademark) in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - A placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Archives of Medical Science*. 2010; 6(1): 56-64.

Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *lactobacillus acidophilus* CL1285 and *lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(7): 1636-41.

Lonnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of *lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010; 44(2): 106-12.

Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107(6): 922-31.

Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil(R) cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of Korean medical science*. 2010; 25(12): 1784-91.

Publications répertoriées dans le rapport de l'UETMIS publié en 2010

Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar N. Prevention of endemic healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: reviewing the evidence. *The American journal of gastroenterology*. 2010; 105(11): 2327-39; quiz 40.

Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(2): 119-26.

• VOLET INNOCUITÉ

Ne répond pas aux critères d'éligibilité (n = 6)

Franko B, Vaillant M, Recule C, Vautrin E, Brion JP, Pavese P. *Lactobacillus paracasei* endocarditis in a consumer of probiotics. *Medecine et maladies infectieuses*. 2013; 43(4): 171-3.

Luong ML, Sareyyupoglu B, Nguyen MH, Silveira FP, Shields RK, Potoski BA, et al. *Lactobacillus* probiotic use in cardiothoracic transplant recipients: A link to invasive *Lactobacillus* infection? *Transplant Infectious Disease*. 2010; 12(6): 561-4.

- Manek K, Williams V, Callery S, Daneman N. Reducing the risk of severe complications among patients with *Clostridium difficile* infection. Canadian Journal of Gastroenterology. 2011; 25(7): 368-72.
- Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. Vaccine. 2013.
- Simkins J, Kaltsas A, Currie BP. Investigation of inpatient probiotic use at an academic medical center. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013; 17(5): e321-4.
- Stefanatou E, Kompoti M, Paridou A, Koutsodimitropoulos I, Giannopoulou P, Markou N, et al. Probiotic sepsis due to *Saccharomyces* fungaemia in a critically ill burn patient. Mycoses. 2011; 54(5): e643-6.

ANNEXE 6 – CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES

Goldenberg et al. (2013) [42]			
Objectif	Évaluer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes et les enfants		
Qualité	Satisfaisante		
Bases de données	PubMed (1966 – 2013), EMBASE (1966 - 2013), CENTRAL (2013, volume 1), CINAHL (1982 – 2013), AMED (1985-2013), ISI Web of science (500 premières citations), BIOSIS (1969 – 2013), résumés des réunions annuelles de la <i>British Society of Gastroenterology</i> (2006 – 2013) et des <i>Digestive Disease Week</i> (2009 – 2013)		
Stratégie de recherche documentaire	Rapportée		
Langues	Aucune restriction		
Sélection des études	Deux évaluateurs indépendants. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Évaluation de la qualité	Deux évaluateurs indépendants. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Critères pour évaluer la qualité	Évaluation du risque de biais + GRADE Évaluation effectuée par deux évaluateurs indépendants		
Extraction des données	Deux évaluateurs indépendants, stratégie pour résoudre les désaccords : recours à un troisième évaluateur		
Critères d'éligibilité	Inclusion : ECR rapportant l'incidence de DACD chez des personnes (enfants ou adultes) recevant une antibiothérapie Exclusion : Étude portant sur l'utilisation des probiotiques comme traitement de la DACD		
Nombre d'études retenues	31 ECR		
Comparateurs	Placebo, autre prophylaxie ou aucun traitement		
Indicateurs	Principaux: <ul style="list-style-type: none">• Incidence de la DACD Secondaires: <ul style="list-style-type: none">• Incidence de l'infection à <i>C. difficile</i>• Incidence des événements indésirables• Incidence de la DAA• Durée de l'hospitalisation		
Méta-analyse	Oui		
Résultats			
	Groupe probiotiques n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	RR [IC à 95 %]
Incidence de la DAA			
Globale (ECR = 25)	280 / 2127 (13,2)	412 / 1970 (20,9)	0,60 [0,49 à 0,72]
ECR de bonne qualité méthodologique (ECR = 13)	189 / 1111 (17)	283 / 1043 (27,1)	0,58 [0,46 à 0,73]
Patients adultes (ECR = 19)	205 / 1764 (11,6)	344 / 1605 (21,4)	0,63 [0,51 à 0,76]
Patients hospitalisés (ECR = 13)	166 / 1141 (14,5)	204 / 997 (20,5)	0,66 [0,49 à 0,88]
Incidence de la DACD			
Globale (ECR = 23)	43 / 2177 (1,9)	111 / 2036 (5,6)	0,36 [0,26 à 0,51]
ECR de bonne qualité méthodologique (ECR = 7)	17 / 695 (2,4)	52 / 613 (8,4)	0,27 [0,16 à 0,46]
Patients adultes (ECR = 19)	36 / 1849 (1,9)	96 / 1702 (5,6)	0,36 [0,24 à 0,52]
Patients hospitalisés (ECR = 14)	34 / 1248 (2,7)	87 / 1111 (7,8)	0,35 [0,24 à 0,52]
Conclusions			
Des preuves de qualité modérée (basées sur 23 ECR (4213 sujets)) suggèrent que les probiotiques sont efficaces et sécuritaires pour la prévention des DACD.			

Pattani et al. (2013) [43]			
Objectif	Évaluer l'efficacité des probiotiques administrés avec des antibiotiques pour réduire l'incidence des DAA et des DACD		
Qualité	Satisfaisante		
Bases de données	MEDLINE (1946 à mai 2012), EMBASE (1980 à mai 2012), Central Register of Controlled Trials (31 mai 2012)		
Stratégie de recherche documentaire	Rapportée		
Langues	Anglais seulement		
Sélection des études	Deux évaluateurs indépendants. Stratégie pour résoudre les désaccords : NR		
Évaluation de la qualité	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : 3ième évaluateur		
Critères pour évaluer la qualité	Évaluation du risque de biais sur la base des critères de la US Preventive Service Task Force Évaluation effectuée par deux évaluateurs indépendants		
Extraction des données	Deux évaluateurs indépendants. Stratégie pour résoudre les désaccords : NR		
Critères d'éligibilité	Inclusion : ECR chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie rapportant l'incidence de la DAA ou de l'infection à <i>C. difficile</i> Exclusion : Étude portant sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention de la récidive de l'infection à <i>C. difficile</i> , pour le traitement de <i>H. pylori</i> , essai pilote, résumé de conférence, étude avant-après, étude rétrospective, étude observationnelle		
Nombre d'études retenues	16 ECR		
Comparateurs	Placebo, autre prophylaxie ou aucun traitement		
Indicateurs	Primaires: <ul style="list-style-type: none">• Incidence de la DAA• Incidence de l'infection à <i>C. difficile</i>		
Méta-analyse	Oui		
Résultats			
	Groupe probiotiques n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	RR [IC à 95 %]
Incidence de la DAA			
Globale (ECR = 15)	178 / 1169 (15,2)	266 / 1127 (20,1)	0,61 [0,47 à 0,79]
ECR de bonne qualité méthodologique (n = 4)	45 / 283 (15,9)	86 / 281 (30,6)	0,54 [0,39 à 0,73]
ECR de qualité méthodologique moyenne (n = 4)	97 / 485 (20)	118 / 502 (23,5)	0,85 [0,67 à 1,08]
ECR de mauvaise qualité méthodologique (n = 7)	36 / 401 (8,9)	62 / 344 (18)	0,42 [0,23 à 0,76]
<i>Lactobacillus</i> (ECR = 9)	134 / 721 (18,5)	207 / 733 (28,2)	0,64 [0,48 à 0,84]
<i>S. boulardii</i> (ECR = 5)	42 / 425 (9,8)	53 / 372 (14,2)	0,68 [0,37 à 1,24]
Suivi < 4 sem. (ECR = 10)	146 / 823 (17,7)	208 / 789 (26,3)	0,57 [0,41 à 0,79]
Suivi ≥ 4 sem. (ECR = 5)	32 / 346 (9,2)	58 / 338 (17,2)	0,47 [0,23 à 0,94]
Incidence de la DACD			
Globale (ECR = 9)	18 / 572 (3,1)	55 / 527 (10,4)	0,37 [0,22 à 0,61]
ECR de bonne qualité méthodologique (n = 3)	9 / 185 (4,8)	36 / 182 (19,8)	0,24 [0,08 à 0,73]
ECR de qualité méthodologique moyenne (n = 2)	37 / 85 (3,5)	9 / 99 (9)	0,42 [0,12 à 1,52]
ECR de mauvaise qualité méthodologique (n = 4)	6 / 302 (2)	10 / 246 (4,1)	0,46 [0,17 à 1,22]
<i>Lactobacillus</i> (ECR = 6)	12 / 302 (4)	46 / 304 (15,1)	0,33 [0,18 à 0,60]
<i>S. boulardii</i> (ECR = 3)	6 / 270 (2,2)	9 / 223 (4)	0,49 [0,17 à 1,40]
Suivi < 4 sem. (ECR = 6)	15 / 337 (4,5)	42 / 298 (14,1)	0,35 [0,20 à 0,60]
Suivi ≥ 4 sem. (ECR = 3)	3 / 235 (1,3)	13 / 229 (5,7)	0,31 [0,03 à 2,77]
Conclusions			
Sur la base de la revue de la littérature, en l'absence de contre-indication, des probiotiques peuvent être recommandés chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. Cependant, les développements de lignes directrices devraient prendre en considération la prévalence de DAA et d'infection à <i>C. difficile</i> .			

Videlock et al. (2012) [41]			
Johnston et al. (2012) [40]			
Objectif	Déterminer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques (toutes souches et toutes doses) pour la prévention de la DACD chez les adultes et les enfants recevant des antibiotiques		
Qualité	Satisfaisante		
Bases de données	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library (2012, Issue 6), MEDLINE (1966 à 2012), EMBASE (1980 à 2012), CINAHL (1982 à 2012), Allied and Complementary Medicine Database (1985 à 2012), et Web of Science (1945 à 2012).</p> <p>Littérature grise: BIOSIS Previews, CADTH, Dissertation Abstracts, Google Scholar, British Society of Gastroenterology Annual, General Meeting, McGill University Technology Assessment Unit, IBD/FBD Group Specialized Register, Turning Research Into Practice database et HighWire.</p>		
Stratégie de recherche documentaire	Disponible sur demande		
Langues	Aucune restriction de langage		
Sélection des études	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Évaluation de la qualité	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Critères pour évaluer la qualité	<p>Évaluation du risque de biais selon la méthode de la collaboration Cochrane</p> <p>Niveaux de données probantes évalués avec GRADE</p>		
Extraction des données	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Critères d'éligibilité	ECR exécutés chez les adultes ou les enfants traités avec des antibiotiques comparant l'effet d'une dose spécifique de probiotiques avec un placebo ou aucun traitement, rapportant des données d'incidence de DACD basées sur un test spécifique pour la présence du <i>C. difficile</i> ou de l'une de ses toxines.		
Nombre d'études retenues	20 ECR		
Comparateurs	Placebo ou aucun traitement		
Indicateurs	<p>Incidence des DACD</p> <p>Incidence des effets indésirables</p>		
Méta-analyse	Oui		
Résultats			
	Groupe probiotiques n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	RR [IC à 95 %]
Incidence de la DACD			
Globale (ECR = 20)	40/1974 (2,03)	108/1844 (5,86)	0,34 [0,24 à 0,49]; p < 0,001; I ² = 0 %
Globale, faible risque de biais (ECR = NR)	17/695 (2,5)	52/613 (8,5)	0,27 [0,16 à 0,46]; p = NR
Globale, adultes (ECR = NR)	33/1674 (2)	90/1539 (5,8)	0,22 [0,23 à 0,49]; p = NR
<i>Doses</i>			
>10 ⁹ UFC/jour	36/1175 (3,1)	98/1634 (6)	0,34 [0,23 à 0,49]; p = NR
≤ 10 ⁹ UFC/jour	4/199 (2)	10/210 (4,8)	0,61 [0,08 à 4,60]; p = NR
<i>Types de probiotiques</i>			
<i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	11/431 (2,6)	31/550 (5,6)	0,21 [0,15 à 0,61]; p = NR
<i>L. rhamnosus GG</i>	12/566 (2,1)	18/565 (3,2)	0,63 [0,30 à 1,33]; p = NR
<i>S. boulardii</i>	9/642 (1,4)	22/590 (3,7)	0,39 [0,19 à 0,82]; p = NR
<i>Types de produits</i>			
monosouche	21/1208 (1,7)	40/1155 (3,5)	0,50 [0,29 à 0,84]; p = NR
multisouche	19/766 (2,5)	68/689 (9,9)	0,25 [0,15 à 0,41]; p = NR
Conclusions			
Des données probantes de qualité méthodologique modérée supportent un large effet protecteur des probiotiques pour la prévention des DACD. Étant donné leur faible coût, la qualité des preuves scientifiques et la relative absence d'effets indésirables importants, il semble y avoir peu de raisons de ne pas encourager l'utilisation de probiotiques chez les patients recevant un antibiotique et qui présentent un risque appréciable de DACD.			
Objectif	Estimer la réduction du risque de DAA à partir d'ECR et identifier des facteurs associés à cette réduction		

Videlock et al. (2012) [41]			
Qualité	Satisfaisante		
Bases de données	<i>MEDLINE, Cochrane Controlled Trial Register et EMBASE (1966–2011).</i>		
Stratégie de recherche documentaire	Rapportée		
Langues	Publication de langue anglaise seulement		
Sélection des études	Nombre d'évaluateurs non rapporté		
Évaluation de la qualité	Nombre d'évaluateurs non rapporté		
Critères pour évaluer la qualité	Méta-analyse exécutée selon les critères PRISMA Évaluation du risque de biais selon la méthode de la collaboration Cochrane		
Extraction des données	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Critères d'éligibilité	Inclusion : ECR à double insu, contrôlé par un placebo et présentant des groupes parallèles. Administration concomitante de probiotiques et d'antibiotiques; DAA comme objectif primaire ou secondaire, description de la diarrhée doit être présente, doit présenter le nombre de patients ayant expérimenté des diarrhées pendant ou après l'antibiothérapie, sans utilisation de médication contre les diarrhées pendant l'étude. Exclusion : études sur l'effet des probiotiques sur la prévention ou le traitement des DACD		
Nombre d'études retenues	34 ECR		
Comparateurs	Placebo		
Indicateurs	Incidence de la DAA		
Méta-analyse	Oui		
Résultats			
	Groupe probiotiques n/N (%)	Groupe témoin n/N (%)	RR [IC à 95 %]
Incidence de la DAA			
Globale (ECR = 34)	306/2154 (14,2)	515/1984 (26)	0,53 [0,44 à 0,63]; p < 0,00001; I ² = 44 %
Globale, faible risque de biais (ECR = 14)	NR	NR	0,48 [0,35 à 0,68]; I ² = 51 %
Globale, adultes (ECR = 24)	242/1551 (15,6)	371/1370 (27,1)	0,53 [0,43 à 0,66]; p < 0,00001; I ² = 44 %
Adultes hospitalisés (ECR = 13)	NR	NR	0,52 [0,38 à 0,72]; I ² = 54 %
Lactobacilles (ECR = 24)	NR	NR	0,56 [0,45 à 0,69]; I ² = 50 %
<i>S. boulardii</i> (ECR = 7)	NR	NR	0,46 [0,30 à 0,70]; I ² = 27 %
Bifidobactéries (ECR = 10)	NR	NR	0,55 [0,37 à 0,82]; I ² = 48 %
Conclusions			
La mété-analyse supporte l'efficacité des probiotiques pour la prévention de la DAA. L'effet préventif observé est relativement cohérent en fonction du genre bactérien, de l'antibiothérapie administrée, de l'indication et de la population.			

Sinclair et al. (2011) [39]			
Objectif	Évaluer l'efficacité de l'administration de probiotiques à base de lactobacilles pour la prévention des DACD		
Qualité	Satisfaisante		
Bases de données	<p>MEDLINE (PubMed), CCOHTA, INAHTA, HEN, The Cochrane Collaboration, DARE, EMBASE (jusqu'au 17 juillet 2011)</p> <p>Littérature grise: résumés de congrès (<i>ProceedingsFirst</i>), thèses (<i>ProQuest Dissertations and Theses, Theses Canada</i>), bases de données d'essais cliniques (<i>ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, CenterWatch Clinical Trials Listing Services, WHO Clinical Trials Registry</i>).</p>		
Stratégie de recherche documentaire	Rapportée		
Langues	Publications en anglais ou en français seulement		
Sélection des études	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : NR		
Évaluation de la qualité	Trois auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : discussion et consensus		
Critères pour évaluer la qualité	Évaluation du risque de biais selon la méthode de la collaboration Cochrane		
Extraction des données	Deux auteurs évaluateurs. Stratégie pour résoudre les désaccords : NR		
Critères d'éligibilité	ECR ou métá-analyse concernant l'usage de probiotiques à base de lactobacilles pour la prévention des DAA dans lesquels la prévention des DACD constitue un indicateur primaire ou secondaire. Les études incluses doivent répondre aux conditions suivantes: être à double insu, inclure exclusivement ou majoritairement des adultes hospitalisés sous antibiothérapie, les probiotiques administrés doivent inclure des lactobacilles, doit avoir mesuré l'incidence des DACD et utiliser une définition de DACD qui inclut une mesure positive effectuée en laboratoire de <i>C. difficile</i> ou de sa toxine, rapporter suffisamment d'information concernant le nombre de patients testés pour les DACD et montrer des ajustements pour les tests incomplets.		
Nombre d'études retenues	11 ECR, 7 métá-analyses		
Comparateurs	Placebo		
Indicateurs	Incidence des DACD		
Méta-analyse	Oui		
Résultats			
	Groupe probiotiques n/N	Groupe Témoin n/N	RR [IC à 95 %]
Incidence de la DACD			
Globale (ECR = 7)	17/595	53/507	0,17 [0,04 à 0,42]; p = NR, I ² = NR
<i>Qualité méthodologique</i>			
Grade A (ECR = 2)	NR	NR	0,13 [0,01 à 1,42]
Grade B ou C (ECR = 5)	NR	NR	0,20 [0,03 à 0,75]
<i>Incidence des DACD dans le groupe contrôle</i>			
≤ 5 % (ECR = 2)	NR	NR	0,20 [0,01 à 3,38]
> 5 % (ECR = 5)	NR	NR	0,16 [0,03 à 0,51]
<i>Sources de financement</i>			
Aucun support par l'industrie (ECR = 2)	NR	NR	0,20 [0,01 à 2,43]
Supportée par l'industrie (incluant BioK+) (ECR = 5)	NR	NR	0,16 [0,03 à 0,57]
Supportée par BioK+ (ECR = 3)	NR	NR	0,23 [0,05 à 1,15]
Conclusions			
Malgré certaines preuves suggérant que les probiotiques contenant des lactobacilles peuvent être efficaces pour la prévention des DACD, ces preuves ne sont pas assez fortes pour supporter un changement de politique générale. Par conséquent, les auteurs n'ont pas recommandé l'utilisation de probiotiques contenant des lactobacilles en prévention des DACD sur une base routinière, chez les patients hospitalisés recevant des antibiotiques.			

ANNEXE 7 – RÉPARTITION DES ÉTUDES INCLUSES DANS LES REVUES SYSTÉMATIQUES

Auteur (année) [réf.]	Goldenberg <i>et al.</i> (2013) [42]	Johnston <i>et al.</i> (2012) [40]	Sinclair <i>et al.</i> (2011) [39]	Videlock <i>et al.</i> (2012) [41]	Pattani <i>et al.</i> (2013) [43]	UETMIS (2010)	UETMIS (2014)
Adam, 1977 [90]						X	
Ahuja, 2002 [61]						X	
Allen, 2013 [48]							X
Armuzzi, 2001 [91]				X		X	
Arvola, 1999 [92]	X	X		X			
Beausoleil, 2007 [49]	X	X	X	X	X	X	X
Beniwal, 2003 [62]			X				
Borgia, 1982 [63]						X	
Bravo, 2008 [93]	X	X					
Can, 2006 [64]	X	X		X	X		
Cimperman, 2011 [65]				X	X		
Cindoruk, 2007 [94]	X			X			
Correa, 2005 [95]				X			
Cremonini, 2002 [96]				X		X	
Duman, 2005 [97]	X	X					
Dylewski, 2010 [98]			X				
Gao, 2010 [50]	X	X	X	X	X	X	X
Gotz, 1979 [56]				X	X	X	X
Heimburger, 1994 [68]			X				
Hickson, 2007 [51]	X	X	X	X	X	X	X
Imase, 2008 [99]	X						
Jirapinyo, 2002 [100]				X			
Klarin 2008 [70]	X						
Koning, 2008 [71]	X			X			
Koning, 2010 [101]				X			
Kotowska, 2005 [102]	X	X		X			
La Rosa, 2003 [103]				X			
Lewis, 1998 [57]	X			X	X	X	X
Lonnermark, 2010 [104]	X	X	X	X		X	
Madeo, 1999 [105]						X	
McFarland, 1995 [58]	X	X		X	X	X	X
Miller, 2008 [106]	X	X					
Myllyluoma, 2005 [107]				X			
Nista, 2004 [108]				X		X	
Orrrage, 1994 [75]				X			
Orrrage, 2000 [109]						X	

Auteur (année) [réf.]	Goldenberg et al. (2013) [42]	Johnston et al. (2012) [40]	Sinclair et al. (2011) [39]	Videlock et al. (2012) [41]	Pattani et al. (2013) [43]	UETMIS (2010)	UETMIS (2014)
Ouwehand, 2014 [55]							x
Nord, 1997 [74]	x						
Plummer, 2004 [53]	x	x	x		x	x	
Pozzoni, 2012 [59]	x				x		x
Rafiq, 2007 [110]	x	x					
Ruszczynski, 2008 [111]	x	x		x			
Safdar, 2008 [76]	x	x	x	x			
Sampalis, 2010 [54]					x		
Selinger, 2011 [77]	x	x					
Selinger, 2013 [47]							x
Shimbo, 2005 [112]	x						
Siitonens, 1990 [113]	x						
Song, 2010 [52]				x	x		x
Sullivan, 2004 [114]	x						
Surawicz, 1989 [60]	x	x		x	x	x	x
Szajewska, 2009 [115]				x			
Szymanski, 2008 [116]				x			
Tankanow, 1990 [117]				x			
Thomas, 2001 [118]	x	x	x	x	x	x	
Vanderhoof, 1999 [119]				x			
Wenus, 2008 [79]	x		x	x	x		
Wunderlich, 1989 [80]				x	x		

RÉFÉRENCES

- [1] Bussières M, Larocque B, Coulombe M, Rhainds M. L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier - Rapport d'évaluation (UETMIS 02-10). 2010; 91.
- [2] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ). L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour la prévention des diarrhées associées au *Clostridium difficile* chez les adultes - Rapport de veille scientifique. Rapport préparé par Brigitte Larocque, Martin Bussières, Martin Coulombe et Marc Rhainds, (UETMIS 02-12) Québec, 2012.
- [3] 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.
- [4] 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 medicale canadienne*. 2010; 182(18): E839-42.
- [5] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Recherche et analyse documentaires visant la réalisation d'un rapport d'évaluation et d'un avis préliminaire. Guide méthodologique. Québec: CHUQ 2007:80.
- [6] Gao Y, Han F, Huang X, Rong Y, Yi H, Wang Y. Changes in gut microbial populations, intestinal morphology, expression of tight junction proteins, and cytokine production between two pig breeds after challenge with *Escherichia coli* K88: a comparative study. *Journal of animal science*. 2013; 91(12): 5614-25.
- [7] Organisation mondiale de la santé. Thèmes santé - Diarrhée. (<http://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/>; accédé le 7 avril 2014).
- [8] Cote GA, Buchman AL. Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert opinion on drug safety*. 2006; 5(3): 361-72.
- [9] Kaltenbach G, Heitz D. Diarrhées associées aux antibiotiques chez le sujet âgé. *La revue de médecine interne*. 2004; 25: 46-53.
- [10] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine*. 2002; 346(5): 334-9.
- [11] Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(8): 2785-91.
- [12] Institut national de santé publique du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec - Lignes directrices pour les établissement de soins, 3ième édition. 2005.
- [13] Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, Hamilton G, Zacherl J, Bischof G, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *The Journal of clinical investigation*. 1995; 95(5): 2004-11.
- [14] Lima AA, Innes DJ, Jr., Chadee K, Lyerly DM, Wilkins TD, Guerrant RL. *Clostridium difficile* toxin A. Interactions with mucus and early sequential histopathologic effects in rabbit small intestine. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1989; 61(4): 419-25.
- [15] Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiological reviews*. 1996; 60(1): 167-215.
- [16] Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature*. 2009; 458(7242): 1176-9.
- [17] Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of clinical microbiology*. 2000; 38(7): 2706-14.
- [18] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2010; 31(5): 431-55.

- [19] Peterson LR, Manson RU, Paule SM, Hacek DM, Robicsek A, Thomson RB, Jr., et al. Detection of toxigenic Clostridium difficile in stool samples by real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of C. difficile-associated diarrhea. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 45(9): 1152-60.
- [20] Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *The New England journal of medicine*. 2005; 353(23): 2442-9.
- [21] Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004; 171(5): 466-72.
- [22] Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005; 173(9): 1037-42.
- [23] Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *International journal of antimicrobial agents*. 2000; 16(4): 521-6.
- [24] Gould C, McDonald JR, Calderwood SB, Baron EL. Clostridium difficile infection: Prevention and control. *UpToDate*. 2014; (http://www.uptodate.com/contents/clostridium-difficile-infection-prevention-and-control?source=search_result&search=clostridium+difficile&selectedTitle=4%7E150) (accédé le 5 mai 2014).
- [25] Comité de surveillance de l'utilisation des antibiotiques. La diarrhée à Clostridium difficile (DADC) au CHUQ: un problème persistant! *Bulletin*. #9(avril 2012).
- [26] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361(9356): 512-9.
- [27] Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends in microbiology*. 1996; 4(11): 430-5.
- [28] Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate medical journal*. 2004; 80(947): 516-26.
- [29] Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *Journal of gastroenterology*. 2009; 44(1): 26-46.
- [30] 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): 237-44.
- [31] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292(5519): 1115-8.
- [32] Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277(52): 50959-65.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. *Biotechnology journal*. 2008; 3(2): 245-51.
- [38] Heinritz SN, Mosenthin R, Weiss E. Use of pigs as a potential model for research into dietary modulation of the human gut microbiota. *Nutrition research reviews*. 2013; 26(2): 191-209.
- [39] Sinclair A, Xie X, Dendukuri N. The use of *Lactobacillus* probiotics in the prevention of antibiotic associated clostridium difficile diarrhea (Structured abstract). In: *Health Technology Assessment Database*. Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2011.

- [40] Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012; 157(12): 878-88.
- [41] Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35(12): 1355-69.
- [42] Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 5: CD006095.
- [43] Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*. 2013; 7(2): e56-67.
- [44] Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agreus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013; 38(8): 864-86.
- [45] Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013; 382(9900): 1249-57.
- [46] Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014; 32(4): 458-63.
- [47] Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of hospital infection*. 2013; 84(2): 159-65.
- [48] Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Sewell B, Hutchings H, et al. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and clostridium difficile diarrhoea in older people admitted to hospital: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial (PLACIDE). *Health Technology Assessment*. 2013; 17(57): 1-139.
- [49] Beausoleil M, Fortier N, Guenette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2007; 21(11): 732-6.
- [50] Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of lactobacillus acidophilus CL1285 and lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105(7): 1636-41.
- [51] Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007; 335(7610): 80.
- [52] Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y, et al. Effect of probiotic Lactobacillus (Lacidofil(R) cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Journal of Korean medical science*. 2010; 25(12): 1784-91.
- [53] Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*. 2004; 7(1): 59-62.
- [54] Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Archives of medical science : AMS*. 2010; 6(1): 56-64.
- [55] Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. *Vaccine*. 2014; 32(4): 458-63.
- [56] Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, Murray HW. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *American journal of hospital pharmacy*. 1979; 36(6): 754-7.

- [57] Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *The Journal of infection*. 1998; 36(2): 171-4.
- [58] McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *The American journal of gastroenterology*. 1995; 90(3): 439-48.
- [59] Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2012; 107(6): 922-31.
- [60] Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989; 96(4): 981-8.
- [61] Ahuja MC, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(5): 334-5.
- [62] Beniwal RS, Arena VC, Thomas L, Narla S, Imperiale TF, Chaudhry RA, et al. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Digestive diseases and sciences*. 2003; 48(10): 2077-82.
- [63] Borgia M, Sepe N, Brancato V, Borgia R. A controlled clinical study on *Streptococcus faecium* preparation for the prevention of side reactions during long-term antibiotic treatments. *Current Therapeutic Research* 1982; 31(2): 265-71.
- [64] Can M, Besirbellioglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2006; 12(4): PI19-22.
- [65] Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(9): 785-9.
- [66] Frigerio G. A lactic acid produce enterococcus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in the treatment of acute diarrheal disorders [abstract]. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (10 suppl): 496S.
- [67] G. L. Le traitement par le peresterol des troubles intestinaux secondaires à l'antibiothérapie. . *Ars Med*. 1976; 31: 989-95.
- [68] Heimbigner DC, Sockwell DG, Geels WJ. Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal of putative causes. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1994; 10(5): 392-6.
- [69] Klarin B, Johansson ML, Molin G, Larsson A, Jeppsson B. Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Crit Care*. 2005; 9(3): R285-93.
- [70] Klarin B, Wullt M, Palmquist I, Molin G, Larsson A, Jeppsson B. *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008; 52(8): 1096-102.
- [71] Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrugger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxycillin. *The American journal of gastroenterology*. 2008; 103(1): 178-89.
- [72] Li D, Wang H, Tan M, Shao Y. Use of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea in elderly patients. . *Can J Gastroenterol* 2010; 15(3): 154-6.
- [73] Lighthouse J, Naito Y, Helmy A, Hotten P, Fuji H, Min CH, et al. Endotoxinemia and benzodiazepine-like substances in compensated cirrhotic patients: a randomized study comparing the effect of rifaximine alone and in association with a symbiotic preparation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2004; 28(3): 155-60.
- [74] Nord CE, Lidbeck A, Orrhage K, Sjostedt S. Oral supplementation with lactic acid-producing bacteria during intake of clindamycin. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1997; 3(1): 124-32.
- [75] Orrhage K, Brismars B, Nord CE. Effect of supplements with *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal microbiota during administration of clindamycin. *Microb Ecol Health Dis*. 1994; 7: 17-25.
- [76] Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2008; 33(6): 663-8.

- [77] Selinger C, Lockett M, Bell A, Sebastian S, Haslam N. VSL#3 for the prevention of antibiotic associated diarrhoea (AAD) and clostridium difficile associated diarrhoea (CDAD). *Gut and liver*. 2011; 60(suppl 1): A4.
- [78] Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of Lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2001; 76(9): 883-9.
- [79] Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *European journal of clinical nutrition*. 2008; 62(2): 299-301.
- [80] Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing Enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *The Journal of international medical research*. 1989; 17(4): 333-8.
- [81] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, et al. Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-I.) Agency for Healthcare Research and Quality Publication No 11-E007 Available at: wwwahrqgov/clinic/tp/probioticptphm. 2011.
- [82] Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykcynski M, Galant K, Zych A, et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiosurgical patient-is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17(10): 1589-92.
- [83] Santino I, Alari A, Bono S, Teti E, Marangi M, Bernardini A, et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia, a possible consequence of the treatment of Clostridium difficile colitis with a probioticum. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2014; 27(1): 143-6.
- [84] Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. Saccharomyces boulardii fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ case reports*. 2012.
- [85] Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. Saccharomyces boulardii fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012.
- [86] 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.
- [87] Kalil AC, Schooneveld TC. Probiotics and antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet*. 2014; 383(9911): 29-30.
- [88] Kogan M. Probiotics and antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet*. 2014; 383(9911): 29.
- [89] Daneman N. A probiotic trial: tipping the balance of evidence? *Lancet*. 2013; 382(9900): 1228-30.
- [90] Adam J, Barret A, Barret-Bellet C. Essais cliniques contrôlés en double insu de l'Ultra-Levure lyophilisée. Étude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. . *Gaz Med Fr*. 1977 84: 2072-8.
- [91] Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetto V, et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001; 15(2): 163-9.
- [92] Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkonen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999; 104(5): e64.
- [93] Bravo MV, Bunout D, Leiva L, de la Maza MP, Barrera G, de la Maza J, et al. [Effect of probiotic Saccharomyces boulardii on prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment]. *Revista medica de Chile*. 2008; 136(8): 981-8.
- [94] Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii in the 14-day triple anti-Helicobacter pylori therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter*. 2007; 12(4): 309-16.
- [95] Correa NB, Peret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005; 39(5): 385-9.
- [96] Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(11): 2744-9.

- [97] Duman DG, Bor S, Oztemiz O, Sahin T, Oguz D, Istan F, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005; 17(12): 1357-61.
- [98] Dylewski J, Psaradellis E, Sampalis J. Efficacy of BIO K+ CL1285(registered trademark) in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - A placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Archives of Medical Science*. 2010; 6(1): 56-64.
- [99] Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, et al. Efficacy of *Clostridium butyricum* preparation concomitantly with *Helicobacter pylori* eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. *Microbiol Immunol*. 2008; 52(3): 156-61.
- [100] Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2002; 85 Suppl 2: S739-42.
- [101] Koning CJM, Jonkers D, Smidt H, Rombouts F, Pennings HJ, Wouters E, et al. The effect of a multispecies probiotic on the composition of the faecal microbiota and bowel habits in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with antibiotics. *British Journal of Nutrition*. 2010; 103(10): 1452-60.
- [102] Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005; 21(5): 583-90.
- [103] La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, Gambuzza F, Di Forti F, Ini G, et al. [Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus* sporogens and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study]. *Minerva pediatrica*. 2003; 55(5): 447-52.
- [104] Lonnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of *lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010; 44(2): 106-12.
- [105] Madeo M, Whitlock M, Martin CR. A randomized controlled trial comparing *Lactobacillus* combined with *Bifidobacterium bifidum* against fructo-oligosaccharides in reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhoea: a preliminary investigation. *Clinical Effectiveness in Nursing* 1999 3(2): 83-7.
- [106] Miller M, Florencio S, Eastmond J, Reynolds S. Results of 2 prospective randomized studies of *Lactobacillus GG* to prevent *C. difficile* infection in hospitalized adults receiving antibiotics [Abstract]. *Abstract of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 48: 578-9.
- [107] Myllyluoma E, Veijola L, Ahlroos T, Tynkkynen S, Kankuri E, Vapaatalo H, et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy--a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005; 21(10): 1263-72.
- [108] Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20(10): 1181-8.
- [109] Orrhage K, Sjostedt S, Nord CE. Effect of supplements with lactic acid bacteria and oligofructose on the intestinal microflora during administration of cefpodoxime proxetil. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000; 46(4): 603-12.
- [110] Rafiq R, Pandey D, Osman SM, Massod R, Donepudi I, Norkus E, et al. Prevention of *Clostridium difficile* (*C-difficile*) diarrhea with probiotic in hospitalized patients treated with antibiotics [abstract]. *Gastroenterology*. 2007; 132(supplement 2): A187.
- [111] Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008; 28(1): 154-61.
- [112] Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, Nakajima K, Koide A, Koyama H, et al. Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2005; 11(47): 7520-4.
- [113] Siitonens S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R, et al. Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Annals of medicine*. 1990; 22(1): 57-9.

- [114] Sullivan A, Johansson A, Svenungsson B, Nord CE. Effect of Lactobacillus F19 on the emergence of antibiotic-resistant microorganisms in the intestinal microflora. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004; 54(4): 791-7.
- [115] Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of lactobacillus GG supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009; 48(4): 431-6.
- [116] Szymanski H, Armanska M, Kowalska-Dupлага K, Szajewska H. Bifidobacterium longum PL03, Lactobacillus rhamnosus KL53A, and Lactobacillus plantarum PL02 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled pilot trial. *Digestion*. 2008; 78(1): 13-7.
- [117] Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1990; 24(4): 382-4.
- [118] Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126(6): 1217-31.
- [119] Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of pediatrics*. 1999; 135(5): 564-8.

CHU DE QUÉBEC

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

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