

UETMIS

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé



L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier

Rapport d'évaluation 02-10



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC

Centre hospitalier universitaire de Québec

**L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES
EN MILIEU HOSPITALIER**

Rapport d'évaluation 02-10

préparé par

Martin Bussières, B. Sc.

Brigitte Larocque, M.A.

Martin Coulombe, D.A.A., M.Sc., MAP
Cogestionnaire clinico-administratif

et

Marc Rhains, M.D., M.Sc., FRCPC
Cogestionnaire médical et scientifique

Octobre 2010

Direction de l'évaluation, de l'ingénierie, de la qualité,
de la performance et de la prévention des infections

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 Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ).

COORDINATION SCIENTIFIQUE

Docteur Marc Rhains, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

Madame Francine Daudelin, technicienne en administration, UETMIS

CONCEPTION GRAPHIQUE DE LA PAGE COUVERTURE

Madame Marjolaine Rondeau, graphiste, Direction des communications, CHUQ

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
CHUQ Hôpital Saint-François d'Assise
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 Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ). L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier - Rapport d'évaluation. Rapport préparé par Martin Bussièrès, Brigitte Larocque, Martin Coulombe, et Marc Rhains, (UETMIS 02-10) Québec, 2010, xiii-91 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 droit d'auteur.

Copyright © 2010 UETMIS-CHUQ.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée pour 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) remercie les personnes qui ont collaboré à la préparation de ce rapport en apportant leur expertise et leur point de vue.

LES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL INTERDISCIPLINAIRE

Mme Lise Labrie, nutritionniste et chef du Service de nutrition clinique, CHUQ

Mme Marie-Claude Michel, pharmacienne et coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, CHUQ

Dre Sylvie Cayer, gastro-entérologue, CHUQ

Dre Annie Ruest, infectiologue, CHUQ

Dre Anne Dagnault, radio-oncologue, CHUQ

Dr Pierre Déry, infectiologue pédiatre, CHUQ

Madame Céline Bergeron, infirmière clinicienne spécialisée en pédiatrie, CHUQ

Madame Johanne Roy, infirmière clinicienne spécialisée, CHUQ

AUTRES COLLABORATEURS

Madame Renée Vallières, conseillère en analyse de la performance, CHUQ

Monsieur Martin Bolduc, coordonnateur adjoint aux services de la gestion du matériel, CHUQ

AVANT-PROPOS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, cliniciens et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'une pratique nouvelle ou la révision d'une pratique existante à laquelle s'ajoute une nouvelle problématique.

Un rapport d'évaluation consiste en une synthèse et une analyse des connaissances basées sur une revue étendue de différentes sources de documentation disponibles menant à l'élaboration de constats et de recommandations. Il est approuvé par le Conseil scientifique de l'UETMIS.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS

Madame Dolorès Lepage-Savary, directrice de l'Évaluation, de la qualité, de l'ingénierie, de la performance et de la prévention des infections, CHUQ

Madame Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe du transfert des connaissances et ETMIS, CHUQ

Madame Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM), CHUQ

Monsieur Christian Moisan, responsable du Génie biomédical, CHUQ

Monsieur Abdennour Larbi-Bouamrane, représentant du Génie biomédical, CHUQ

Docteur Louis Couture, Directeur des services professionnels, CHUQ

Madame Ginette Belisle, représentante de la Direction des regroupements de clientèles, CHUQ

Docteure Isabelle Marc, représentante du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP), CHUQ

Madame Katia Boivin, représentante du Conseil multidisciplinaire (CM), CHUQ

Madame Rose-Anne Buteau, représentante de la Direction des soins infirmiers, CHUQ

Monsieur Yves Roy, représentant du Conseil des infirmières et infirmiers (CII), CHUQ

Monsieur Paul Sylvestre, représentant du Comité des usagers, CHUQ

Monsieur Jean-Marie Lance, représentant scientifique de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)

Monsieur Marcel J. Mélançon, représentant du Comité de bioéthique du CHUQ

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

Madame Geneviève Asselin, agente de programmation, de planification et de recherche

Monsieur Martin Bussièrès, agent de programmation, de planification et de recherche

Monsieur Martin Coulombe, coordonnateur clinico-administratif des activités d'ETMIS

Madame Francine Daudelin, technicienne en administration

Madame Mélanie Hamel, agente de programmation, de planification et de recherche

Madame Brigitte Larocque, agente de programmation, de planification et de recherche

Docteur Marc Rhainds, coordonnateur médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce rapport d'évaluation présente les informations disponibles au 15 juillet 2010 pour le volet efficacité selon la méthodologie de recherche documentaire retenue. 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 CHUQ, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, le CHUQ, 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 l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

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. Les probiotiques sont des bactéries ou des levures non pathogènes qui pourraient avoir une influence bénéfique sur la santé de l'hôte. Des études suggèrent que leur usage pourrait permettre d'optimiser la flore intestinale ainsi que prévenir et traiter certaines maladies en rétablissant l'équilibre dans le tractus gastro-intestinal.

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicitée afin de déterminer quelles devraient être les recommandations pour l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier. Il a été convenu d'évaluer l'efficacité des probiotiques pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques chez les enfants et chez les adultes, pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants et chez les adultes et pour la prévention des entérocolites nécrosantes chez les nouveau-nés prématurés. De plus, l'innocuité associée à l'utilisation des probiotiques de même que les coûts et les impacts organisationnels ont également été évalués.

La recherche documentaire exhaustive combinée à la constitution d'un groupe de travail interdisciplinaire et à la consultation de centres hospitaliers utilisant des probiotiques a permis d'établir différents constats et d'émettre des recommandations. Ainsi, seule l'efficacité du *Lactobacillus casei* ou du *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants est appuyée par des preuves scientifiques. Il est donc recommandé de maintenir l'utilisation d'un probiotique majoritairement constitué de LGG comme option de traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants. Il est également recommandé de ne pas utiliser de probiotiques en clinique pour d'autres indications. De plus, l'organisation des services soutenant l'utilisation des probiotiques doit être révisée afin de garantir la sécurité des populations vulnérables.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ANNEXES	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	XII
RÉSUMÉ.....	1
INTRODUCTION.....	7
1. QUESTION DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION.....	8
1.1 QUESTION DÉCISIONNELLE.....	8
1.2 QUESTIONS D'ÉVALUATION.....	8
2. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION.....	9
2.1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	9
2.2. SÉLECTION DES ÉTUDES	9
2.3. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE L'INFORMATION ET EXTRACTION DES DONNÉES	9
2.4. CONTEXTUALISATION.....	9
2.5. COÛTS.....	10
3. RÉSULTATS	11
3.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES PROBIOTIQUES	11
3.2. INFORMATION GÉNÉRALE SUR LES DAA.....	11
3.3. EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ENFANTS	12
3.3.1. REVUES SYSTÉMATIQUES PORTANT SUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD	12
3.3.2. MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES	19
3.3.3. LIMITES DES ÉTUDES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	20
3.4. PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ADULTES.....	20
3.4.1. REVUES SYSTÉMATIQUES PORTANT SUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD	20
3.4.2. MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES	28
3.4.3. SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	29
3.5. PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES	29
3.5.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES DIARRHÉES INFECTIEUSES	29
3.5.2. TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	30
3.5.2.1. <i>LGG pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants</i>	30
3.5.2.2. <i>Mise à jour des revues systématiques</i>	36

3.5.2.3.	<i>Limites des études primaires et synthèse des données probantes</i>	38
3.5.3.	<i>S. BOULARDII</i> POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	39
3.5.4.	LIMITES DES ÉTUDES PRIMAIRES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	42
3.5.5.	AUTRES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	43
3.5.6.	MISE À JOUR DES REVUES SYSTÉMATIQUES	46
3.5.7.	LIMITES DES ÉTUDES PRIMAIRES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	49
3.5.8.	EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES À ROTAVIRUS.....	51
3.5.9.	LIMITES DES ÉTUDES PRIMAIRES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	52
3.6.	TRAITEMENT DES DIARRHÉES AIGÜES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES	53
3.6.1.	PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES AIGÜES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES.....	53
3.6.2.	LIMITES DES ÉTUDES PRIMAIRES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	55
3.6.3.	PROBIOTIQUES ET TRAITEMENT DES DACD CHEZ LES ADULTES.....	56
3.6.4.	REVUES SYSTÉMATIQUES SUR LE TRAITEMENT DES DACD.....	56
3.6.5.	LIMITES DES ÉTUDES PRIMAIRES ET SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	58
3.7.	PRÉVENTION DES ECN	59
3.7.1.	ÉPIDÉMIOLOGIE DES ECN.....	59
3.7.2.	PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES ECN	60
3.7.2.1.	SYNTHÈSE DES DONNÉES PROBANTES	66
3.8.	ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ ASSOCIÉE À L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES.....	67
3.8.1.	EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS	67
3.8.2.	RÉSULTATS RELATIFS À L'ÉVALUATION DES CAS DE SEPTICÉMIES ASSOCIÉS À L'USAGE DES PROBIOTIQUES	69
3.9.	ORGANISATION DES SERVICES	71
3.10.	ÉVALUATION DES COÛTS.....	72
4.	DISCUSSION	73
5.	RECOMMANDATIONS	76
	GLOSSAIRE	78
	BIBLIOGRAPHIE	80

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DES TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LA DÉTECTION DU <i>C. DIFFICILE</i>	12
TABLEAU 2 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ENFANTS.....	14
TABLEAU 3 – TYPES DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LA PRÉVENTION DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	16
TABLEAU 4 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ENFANTS	17
TABLEAU 5 – SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DACD CHEZ LES ENFANTS	18
TABLEAU 6 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ADULTES.....	21
TABLEAU 7 – TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES	23
TABLEAU 8 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ADULTES	25
TABLEAU 9 – SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DACD CHEZ LES ADULTES	27
TABLEAU 10 - PRINCIPALES CAUSES ET FRÉQUENCE DES DIARRHÉES INFECTIEUSES EN PAYS DÉVELOPPÉS	30
TABLEAU 11 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DU LGG POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	31
TABLEAU 12 – INFORMATIONS RELATIVES À L'ADMINISTRATION DU LGG DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	34
TABLEAU 13 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DU LGG POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	35
TABLEAU 14 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DU <i>S. BOULARDII</i> POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	40
TABLEAU 15 - FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE <i>S. BOULARDII</i> POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	41
TABLEAU 16 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE <i>S. BOULARDII</i> POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	41

TABLEAU 17 - DESCRIPTION DES POPULATIONS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR DIVERS PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	45
TABLEAU 18 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES AUTRES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS.....	48
TABLEAU 19 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES AUTRES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS	50
TABLEAU 20 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES À ROTAVIRUS CHEZ LES ENFANTS	52
TABLEAU 21 - DESCRIPTION DES POPULATIONS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES	54
TABLEAU 22 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE SF68 POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES	55
TABLEAU 23 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE SF68 POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES CHEZ LES ADULTES	55
TABLEAU 24 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ADULTES	57
TABLEAU 25 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES	58
TABLEAU 26 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DACD CHEZ LES ADULTES.....	59
TABLEAU 27 – CLASSIFICATION DES ECN SELON LES CRITÈRES DE BELL ET COLL. (1978)	60
TABLEAU 28 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES ET LA PRÉVENTION DES ECN CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS	61
TABLEAU 29 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES ECN	63
TABLEAU 30 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES SEPTICÉMIES	67
TABLEAU 31 - MODES DE GESTION RELIÉS À L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES AU CHUQ ET DANS DIFFÉRENTS ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES	72

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 - RECOMMANDATIONS RELATIVES À L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES DANS LE CHUQ ET COMPOSITION DES PRODUITS UTILISÉS

ANNEXE 2 - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

ANNEXE 3 – DIAGRAMMES DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ARTICLES

ANNEXE 4 - DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ARTICLES POUR LES EFFETS INDÉSIRABLES

ANNEXE 5 - LISTE DES ÉTUDES ÉVALUÉES ET EXCLUES AVEC RAISONS D'EXCLUSION

ANNEXE 6 - SYNTHÈSE DES REVUES SYSTÉMATIQUES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES

ANNEXE 7 - QUESTIONS POUR LES SERVICES DE PHARMACIE DES CENTRES HOSPITALIERS CONCERNANT L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES

ANNEXE 8 - CAS D'ENTÉRITES OBSERVÉS EN PÉDIATRIE AU CHUQ*

ANNEXE 9 - EFFETS INDÉSIRABLES MINEURS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES

ANNEXE 10 - EFFETS INDÉSIRABLES MAJEURS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES

ANNEXE 11 - PROBIOTIQUES HOMOLOGUÉS PAR SANTÉ CANADA

NOTE : Les annexes sont disponibles en format électronique sur le site Internet de l'UETMIS :
[HTTP://WWW.CHUQ.QC.CA/FR/EVALUATION/UETMIS/PUBLICATIONS_UETMIS/](http://www.chuq.qc.ca/fr/evaluation/uetmis/publications_uetmis/)

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

<i>B. bifidum</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>B. clausii</i>	<i>Bacillus clausii</i>
<i>B. infantis</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>
β-lactames	Bêta-lactames
<i>B. lactis</i>	<i>Bifidobacterium lactis</i>
<i>B. longum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
BID	Deux fois par jour
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10 ^e révision
CMDP	Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens
DAA	Diarrhée associée aux antibiotiques
DACD	Diarrhée associée au <i>Clostridium difficile</i>
DEQIP	Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'ingénierie, de la performance et de la prévention des infections
DRC	Direction des regroupements de clientèle
DST	Direction des services techniques
ECN	Entérocolite nécrosante
ECR	Essai clinique randomisé
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
FADM	Formulaire d'administration des médicaments
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ID	Une fois par jour
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec

<i>L. acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>
<i>L. casei</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ou <i>Lactobacillus casei</i>
<i>L. lactis</i>	<i>Lactobacillus lactis</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>L. sporongens</i>	<i>Lactobacillus sporongens</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PFGE	Électrophorèse en champ pulsé
q4h	Aux quatre heures
QID	Quatre fois par jour
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
<i>S. boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
SF68	<i>Streptococcus faecium</i> 68
SRO	Solution de réhydratation orale
<i>S. thermophilus</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
TID	Trois fois par jour
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
UFC	Unités formatrices de colonie

RÉSUMÉ

Les probiotiques sont définis comme des bactéries ou des levures non pathogènes qui pourraient avoir une influence bénéfique sur la santé de l'hôte. Leur popularité a connu un essor important au cours des dernières années. L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier demeure un sujet de controverse dans la communauté médicale. Au CHUQ, elle a fait l'objet d'une révision en 2007 par un comité du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et en 2009 par le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique. Malgré l'avis de ces experts, des incertitudes persistent au regard du choix et de la gestion des probiotiques ainsi que des indications à privilégier. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicitée afin de préciser les meilleures pratiques pour l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier.

Question décisionnelle

Le CHUQ doit-il modifier les recommandations pour l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier émises en 2007 par le sous-comité du CMDP sur les probiotiques et en 2009 par le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique ?

Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité des probiotiques
 - pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) chez les enfants et chez les adultes ?
 - pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants et chez les adultes ?
 - pour la prévention des entérocolites nécrosantes (ECN) chez les nouveau-nés prématurés ?
2. Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques pour prévenir ou traiter les diarrhées et prévenir les ECN ?
3. Quels sont les coûts et les impacts organisationnels découlant d'une utilisation efficace et sécuritaire des probiotiques dans le CHUQ ?

MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

Une recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données spécialisées PubMed, Embase et *The Cochrane Library* de même que sur des sites d'organismes d'évaluation des technologies. Des informations ont également été recherchées dans la littérature grise. Les revues systématiques et les essais cliniques randomisés (ECR) ont été considérés pour l'évaluation de l'efficacité. Pour l'évaluation de l'innocuité, les séries de cas, les études de cas et les autres études observationnelles ont également été analysées. Les documents publiés en anglais ou en français entre le 1^{er} janvier 1995 et le 15 juillet 2010 ont été inclus. Deux évaluateurs ont effectué de façon indépendante la sélection, l'évaluation de la qualité et l'extraction des données.

Un groupe de travail interdisciplinaire a été constitué avec des représentants des services de nutrition clinique et de la pharmacie de même que des cliniciens du CHUQ de diverses spécialités (gastro-entérologie, pédiatrie, infectiologie, soins infirmiers, radio-oncologie). Les cliniciens du département de néonatalogie ont été consultés pour la question spécifique portant sur la prévention des ECN. Des responsables d'établissements de santé québécois ont été contactés afin de connaître les divers modes d'organisation et de gestion reliés à l'utilisation des probiotiques.

L'évaluation des coûts, les cas d'entérites recensés au CHUQ durant les 13 périodes de 2008-2009 de même que les dépenses liées aux achats de probiotiques durant cette période ont été utilisés pour mener une évaluation des coûts.

RÉSULTATS

Efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA

Enfants

Les résultats de quelques études semblent indiquer un effet favorable des probiotiques pour la prévention des DAA chez les enfants. Toutefois, plusieurs résultats ne sont pas statistiquement significatifs incluant un résultat défavorable. Les types de probiotiques évalués et les doses administrées diffèrent entre les études. Les résultats ne permettent pas de se prononcer pour les différentes espèces de probiotiques. Trois études ont porté sur les diarrhées associées au *Clostridium difficile* (DACD) et les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Le niveau de preuve quant à la supériorité des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les enfants, en comparaison avec un placebo, avec la diosmectite ou aucun traitement, est indéterminé.

Adultes

L'hétérogénéité et la faible qualité des ECR disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes. Les résultats selon l'espèce de probiotique ne sont pas cohérents d'une étude à l'autre. Le niveau de preuve est par conséquent indéterminé.

Efficacité des probiotiques pour le traitement des diarrhées

Enfants

Les résultats des études concernant le *Lactobacillus casei* ou le *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants, incluant celles à rotavirus, suggèrent un effet favorable sur la durée des diarrhées, soit une réduction moyenne de sept à 72 heures, ainsi que sur le taux de guérison, soit une diminution de la fréquence au cours des cinq premiers jours suivant l'administration du probiotique. Ces résultats, quoiqu'encourageants, proviennent d'études présentant des lacunes méthodologiques notamment en ce qui concerne les définitions de cas de diarrhée et de la fin de diarrhée, la dose, la durée du traitement, la dissimulation de l'attribution et l'insu du traitement. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une dose thérapeutique minimale. De plus, certaines caractéristiques potentiellement associées aux diarrhées, dont le statut nutritionnel, l'allaitement et la prise d'antibiotiques n'étaient pas toujours rapportées. Conséquemment, l'efficacité du LGG à réduire la durée et la fréquence des diarrhées infectieuses chez les enfants, en comparaison avec un placebo est associée à un niveau de preuve modéré. La supériorité du LGG comparativement à la SRO ou à aucun traitement n'est pas démontrée.

Les résultats des ECR ayant porté sur l'efficacité du *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) semblent également indiquer un effet favorable sur la fréquence et la durée des diarrhées, les réductions étant en moyenne de cinq à 35 heures. Cependant, plusieurs lacunes méthodologiques, en lien notamment avec les définitions de cas de diarrhée et de la fin de diarrhée, la sélection de la population et le contrôle des facteurs confondants questionnent la validité de ces résultats. Le niveau de preuve quant à la supériorité du *S. boulardii* pour le traitement des diarrhées aiguës infectieuses chez les enfants en comparaison avec un placebo est faible. La supériorité du *S. boulardii* comparativement à la SRO ou à aucun traitement n'est pas démontrée.

Les études ayant porté sur l'utilisation des autres types de probiotiques ou diverses combinaisons de probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez l'enfant sont de faible qualité méthodologique et peu de résultats sont statistiquement significatifs. Le niveau de preuve quant à l'efficacité (supériorité ou égalité) de tous les types de probiotiques autres que le LGG ou le *S. boulardii* pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants, en comparaison avec un placebo ou une SRO, est indéterminé.

Adultes

Chez les adultes, les résultats de quelques études sur l'utilisation du *Bioflorin*, un probiotique constitué d'entérocoques de la souche *Streptococcus faecium* 68 (SF68), indiquent une réduction possible de la durée ou de la fréquence des diarrhées. Toutefois, ces études comportent plusieurs limites relatives à la randomisation, à la dissimulation de l'attribution du traitement et aux critères de définition d'un cas de diarrhée incomplets. De plus, l'étude la plus récente a été publiée en 1996. Le niveau de preuve quant à l'efficacité du SF68 pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez l'adulte est faible.

La qualité méthodologique des études disponibles sur l'ajout d'un probiotique à l'antibiothérapie pour le traitement des DACD chez les adultes est insuffisante pour se prononcer sur l'efficacité. Ce constat est aussi partagé par les auteurs des revues systématiques. Par conséquent, le niveau de preuve quant à l'efficacité à réduire les récurrences de DACD, en comparaison à un placebo, est indéterminé.

Efficacité des probiotiques pour la prévention des ECN chez les nouveau-nés prématurés

Les résultats de la recherche documentaire indiquent que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de petit poids à la naissance pourrait être associée à un risque plus faible de développer une ECN. Bien que ces données soient encourageantes, l'information disponible ne permet pas d'établir clairement une pratique en matière d'utilisation des probiotiques dans une unité de soins intensifs néonataux. En effet, plusieurs facteurs reliés notamment au type de probiotique, à la dose, à la durée du traitement et au moment de l'introduire n'ont pas été standardisés d'une étude à l'autre. Il n'est pas possible également de déterminer pour quel sous-groupe de nouveau-nés prématurés les probiotiques seraient les plus bénéfiques. Le niveau de preuve est par conséquent indéterminé.

En ce qui concerne l'effet des probiotiques pour prévenir les septicémies chez les nouveau-nés prématurés, aucun des résultats observés n'atteint le seuil de signification statistique. De plus, il est difficile de contrôler pour l'ensemble des facteurs qui peuvent contribuer au développement des septicémies. Par ailleurs, quelques études ont rapporté une incidence de septicémies plus élevée dans les groupes qui ont reçu des probiotiques. Bien que les microorganismes identifiés dans ces études ne soient pas les mêmes que ceux retrouvés dans les probiotiques utilisés, ces résultats soulèvent certaines craintes sur l'utilisation des probiotiques chez des populations vulnérables.

Innocuité des probiotiques

Peu d'effets indésirables ont été rapportés dans les ECR sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention et le traitement des diarrhées aiguës. Des malaises intestinaux mineurs ont été observés dans certaines études chez des adultes ou des enfants ayant consommé du *S. boulardii* ou du LGG et chez des enfants ayant consommé d'autres probiotiques. Une incidence plus élevée de septicémie dans le groupe recevant des probiotiques a été observée dans quelques ECR sur la prévention des ECN. Par ailleurs, des cas de bactériémies et de fungémies associées à l'utilisation de *S. boulardii* ont été rapportés dans des études de cas. Ces complications majeures ont été observées en milieu hospitalier, principalement chez des patients vulnérables dont certains admis en unité de soins critiques. Des cas de fungémies au *S. boulardii* ont été documentés en milieu hospitalier chez des adultes et chez un enfant qui n'en recevaient pas mais qui se sont retrouvés à proximité de patients prenant des probiotiques.

Organisation des services

Au CHUQ, les probiotiques sont livrés la plupart du temps avec le chariot des repas ou par le personnel du Service de nutrition clinique. Certains dysfonctionnements au regard de l'utilisation et de la distribution des probiotiques ont été identifiés. Ainsi, des demandes de probiotiques sont parfois directement acheminées au Service de nutrition clinique alors qu'aucune prescription n'apparaît au dossier médical. De plus, des probiotiques sont parfois utilisés pour des indications non reconnues. Des problèmes reliés à la distribution ont également été soulevés. L'ensemble de ces pratiques soulève des préoccupations quant à la sécurité des soins et à la gestion des probiotiques au CHUQ. Dans les établissements hospitaliers contactés, divers modes d'organisation sont en place pour l'utilisation des probiotiques. Dans tous les établissements, les probiotiques sont prescrits par un médecin et inscrits sur un formulaire d'administration des

médicaments. Le suivi des ordonnances, pour l'évaluation de la conformité des prescriptions par exemple, est sous la responsabilité de la pharmacie. Pour certains, la distribution des probiotiques est assurée par le service de pharmacie ou encore partagée entre le service de la nutrition et la pharmacie. Ces divers modèles d'organisation pourraient permettre d'identifier des pistes de solution pour corriger certains dysfonctionnements identifiés au CHUQ.

Évaluation des coûts

Les coûts annuels d'achat des probiotiques qui seraient associés au traitement des enfants hospitalisés au CHUQ pour des diarrhées infectieuses aiguës, la seule indication recommandée suite à la présente démarche d'évaluation, ont été estimés entre 1274,50 \$ et 1746,50 \$, selon la durée du traitement. Une estimation plus complète devrait cependant prendre en considération d'autres paramètres tels que les coûts associés aux ressources humaines, à l'achat d'équipement ainsi qu'aux pertes de produits reliées aux particularités du robot (format des doses).

DISCUSSION

L'analyse des informations tirées de la recherche documentaire, des échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire et avec d'autres hôpitaux québécois utilisant des probiotiques a conduit aux constats suivants :

- 1) Il est difficile de préciser le bon régime thérapeutique pour l'utilisation des probiotiques en milieu clinique;
- 2) L'utilisation d'un probiotique pour la prévention des DAA chez les enfants et chez les adultes n'est pas appuyé sur des preuves scientifiques;
- 3) L'efficacité des probiotiques pour le traitement de la diarrhée aiguë n'est pas démontrée chez les adultes;
- 4) L'utilisation des probiotiques est une option possible de traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant;
- 5) Dans la prévention des ECN, l'incertitude demeure sur les risques et les bénéfices associés à l'utilisation des probiotiques;
- 6) La gestion des probiotiques en milieu hospitalier requiert de favoriser les meilleures pratiques pour protéger la santé de la clientèle vulnérable.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1 :

Considérant

- que les données disponibles sur l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD, tant chez les adultes que chez les enfants, ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un cathéter veineux central (CVC);
- que des mesures de prévention déjà en place autres que l'utilisation de probiotiques peuvent être optimisées pour prévenir les DACD en milieu hospitalier;
- que d'autres mesures peuvent être entreprises et optimisées pour prévenir les DACD en milieu hospitalier;

✎ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les enfants et les adultes.

Recommandation 2 :

Considérant

- que les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'utilisation des probiotiques pour traiter les DAA, les DACD et les récurrences de DACD, tant chez les adultes que chez les enfants;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un CVC;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour traiter les DAA et les DACD, incluant les cas de récurrences chez les adultes et les enfants.

Recommandation 3 :

Considérant

- que les données disponibles sur l'utilisation des probiotiques pour prévenir les ECN ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des différentes souches de probiotiques et le régime thérapeutique à privilégier;
- que les nouveau-nés prématurés constituent une population vulnérable aux infections et au risque de septicémie associé à l'utilisation des probiotiques;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour la prévention des ECN.

Recommandation 4 :

Considérant

- que les études disponibles sur le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes ont porté uniquement sur l'utilisation du SF68, que ces études ne sont pas récentes et que le niveau de preuve est faible quant à leur efficacité;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un CVC;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes.

Recommandation 5 :

Considérant

- que des études suggèrent que l'utilisation du LGG peut réduire la durée des diarrhées infectieuses, incluant celles à rotavirus, chez des enfants de moins de sept ans;
- que des zones d'incertitudes persistent quant à l'utilisation du LGG et des autres probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës incluant celles à rotavirus au regard de la dose, de la durée du traitement, de l'âge des enfants qui peuvent en bénéficier et des interactions médicamenteuses possibles;
- que les coûts estimés pour cette indication clinique sont relativement faibles dans le CHUQ;
- que malgré les risques possibles, une utilisation sécuritaire du LGG est réalisable;
- que le niveau de preuve associé à l'utilisation du *S. boulardii* est faible et que des cas de fungémies ont été observés même chez des patients qui n'en recevaient pas mais qui se sont retrouvés à proximité de patients qui en prenaient;

☞ Il est recommandé au CHUQ de maintenir l'utilisation d'un probiotique majoritairement constitué de LGG et homologué par Santé Canada pour une utilisation pédiatrique comme option de traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants.

Recommandation 6 :

Considérant

- certains dysfonctionnements identifiés dans la gestion des probiotiques au CHUQ;
- l'importance accordée à la sécurité des patients au CHUQ;
- les risques pour la santé (exemple septicémies) associés à l'utilisation des probiotiques chez des populations vulnérables présentes en milieu hospitalier;
- l'existence de cas de bactériémies et de fungémies associées à l'utilisation de LGG et du *S. boulardii*;

↳ Il est recommandé au CHUQ de revoir l'organisation des services pour favoriser une utilisation sécuritaire des probiotiques et permettre la traçabilité de leur utilisation. Une révision des processus devrait être entreprise en tenant compte des éléments suivants :

- la mise sur pied d'un comité de transition et de suivi impliquant le Service de nutrition clinique, la pharmacie, les médecins, les infirmières et la Direction des services techniques
- la prescription obligatoire des probiotiques par un médecin et leur inscription sur la feuille d'administration des médicaments (FADM)
- la possibilité que l'utilisation d'un probiotique soit recommandée par un professionnel de la nutrition clinique
- la responsabilité d'établir un protocole d'administration des probiotiques pour le traitement des diarrhées aiguës chez les enfants devrait être confiée au sous-comité de pharmacologie du CMDP
- la gestion des probiotiques par la pharmacie (achat, inventaire et distribution)
- la disponibilité des produits dans les pharmacies communautaires
- l'utilisation des probiotiques limitée aux indications cliniques reconnues dans le CHUQ
- l'évaluation rigoureuse des données probantes avant d'introduire une nouvelle indication ou un nouveau probiotique
- la documentation des effets indésirables liés à l'utilisation des probiotiques dans le CHUQ

INTRODUCTION

L'intérêt pour les probiotiques a connu un essor important au cours des dernières années. Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de différents probiotiques pour la prévention et le traitement de divers problèmes de santé.

Le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) et le Comité de pharmacologie du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) ont mis sur pied en 2007 un sous-comité pour évaluer l'usage des probiotiques. Les recommandations concernaient principalement l'usage des probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA), le traitement des diarrhées aiguës chez l'enfant, le traitement des diarrhées secondaires à la radiothérapie et le traitement de la pouchite. Les détails concernant les recommandations se retrouvent à l'Annexe 1¹. Enfin, le sous-comité suggérait que la prescription d'un probiotique se retrouve sur la feuille d'ordonnance médicale du patient sous la responsabilité du médecin et que le choix définitif du probiotique soit sous la responsabilité du Service de nutrition clinique. La gestion des probiotiques devait également être assurée par le Service de nutrition clinique.

En 2009, le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique du CHUQ identifiait certains dysfonctionnements au regard de l'utilisation et de la distribution des probiotiques. Parmi ceux-ci, mentionnons l'acheminement des demandes de probiotiques directement au Service de nutrition clinique, l'absence de prescription au dossier médical, l'utilisation de probiotiques pour des indications non reconnues de même que des problèmes reliés à la distribution. Par exemple, certains probiotiques sont distribués dans leur contenant d'origine et l'excédent est jeté par la suite. Les probiotiques peuvent parfois être donnés à d'autres patients sur l'unité. Finalement, le comité rapportait que la disponibilité de certains probiotiques dans le CHUQ est limitée. L'ensemble de ces pratiques entraîne donc une problématique relative à la sécurité des soins, à l'accès aux probiotiques et à leur gestion.

Sur la base de nouvelles publications sur le sujet, le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique déposait en avril 2009 des recommandations pour l'utilisation des probiotiques dans le CHUQ (Annexe 1). En résumé, il recommandait l'utilisation du *Lactibiane référence* chez les enfants pour le traitement de la gastroentérite, de la diarrhée à rotavirus et de la diarrhée aiguë non associée aux antibiotiques et perdurant depuis sept jours. Pour les adultes, le *Florastor*[®] ou, advenant des contre-indications, le *BioK+* CL1285^{MD}, étaient recommandés pour le traitement des récurrences de *Clostridium difficile* (*C. difficile*) et de la diarrhée aiguë non associée aux antibiotiques qui perdure depuis sept jours ou plus. Enfin, le comité recommandait que les probiotiques soient inscrits sur la feuille d'administration des médicaments (FADM) et que leur distribution soit gérée par le Service de pharmacie. Compte tenu de la parution récente de nombreuses publications sur les probiotiques, l'avis de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicité afin de préciser les meilleures indications au regard de l'efficacité et de l'innocuité de ces agents dans un contexte hospitalier, et ce, à la lumière des données probantes disponibles.

¹ Les annexes sont disponibles en format électronique sur le site Internet de l'UETMIS : http://www.chuq.qc.ca/fr/evaluation/uetmis/publications_uetmis/

1. QUESTION DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

1.1 Question décisionnelle

Le CHUQ doit-il modifier les recommandations pour l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier émises en 2007 par le sous-comité du CMDP sur les probiotiques et en 2009 par le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique ?

1.2 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité des probiotiques

- pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) chez les enfants et chez les adultes ?
Indicateurs : incidence de DAA et de DACD
- pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants et chez les adultes ?
Indicateurs : durée de la diarrhée
fréquence de cas de diarrhée à un jour donné après le début du traitement
fréquence de cas guéris de DACD
fréquence de cas de récurrences de DACD
- pour la prévention des entérocolites nécrosantes (ECN) chez les nouveau-nés prématurés ?
Indicateurs : incidence d'ECN

2. Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques pour prévenir ou traiter les diarrhées et prévenir les ECN ?

Indicateurs : effets indésirables mineurs
effets indésirables majeurs (bactériémies, infections, fungémies)

3. Quels sont les coûts et les impacts organisationnels découlant d'une utilisation efficace et sécuritaire des probiotiques dans le CHUQ ?

2. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

La méthodologie d'évaluation retenue visait à utiliser les connaissances issues de la littérature scientifique disponible au moment de la recherche documentaire pour répondre aux questions d'évaluation. Les éléments du contexte qui sont spécifiques au CHUQ mais qui pourraient varier dans d'autres établissements (la contextualisation) ont également été pris en considération.

2.1. Recherche documentaire

La recherche d'articles scientifiques a été réalisée dans plusieurs bases de données électroniques. Des documents ont d'abord été recherchés auprès d'organismes en évaluation des technologies et modes d'intervention en santé (ETMIS). La liste des organismes consultés est présentée à l'Annexe 2. De plus, les bases de données bibliographiques suivantes, recensant des revues systématiques ou des essais cliniques, ont été consultées : *Cochrane Library* et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Une recension des écrits a été effectuée dans les bases de données spécialisées en santé PubMed (Medline) et Embase. La stratégie de recherche utilisée est présentée à l'Annexe 2. Des informations reliées aux DACD et aux probiotiques ont également été recherchées sur les sites de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et de Santé Canada. La recherche documentaire a été complétée par une recherche sur le Web à l'aide des métamoteurs de recherche *Web of Science* et *Google Scholar*. Les bibliographies des articles consultés ont aussi été examinées pour relever d'autres références pertinentes. Les documents publiés entre le 1^{er} janvier 1995 et le 15 juillet 2010 ont été inclus. Cette période a été déterminée en accord avec le groupe de travail. La recherche documentaire a été restreinte aux publications en français et en anglais.

2.2. Sélection des études

Pour l'évaluation de l'efficacité des probiotiques, le type d'études retenues a été limité aux rapports d'évaluation, aux revues systématiques et aux essais cliniques randomisés (ECR). Pour l'évaluation de l'innocuité des probiotiques, les séries de cas, les études de cas et les autres études observationnelles ont également été considérées. Deux membres de l'UETMIS ont effectué de manière indépendante une présélection des documents obtenus selon la stratégie de recherche documentaire à partir des titres, des résumés et des textes au besoin. Par la suite, les documents ont été analysés de façon indépendante pour vérifier la conformité aux critères d'inclusion. Le processus de sélection des études et les raisons d'exclusion sont présentés aux annexes 3, 4 et 5.

2.3. Évaluation de la qualité de l'information et extraction des données

L'évaluation de la qualité des études de même que l'extraction des données ont été effectuées de manière indépendante par deux membres de l'UETMIS à partir de grilles d'analyse standardisées tirées du « Guide méthodologique de recherche et d'analyse documentaires de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé » (UETMIS, 2007). En cas de désaccord entre les deux évaluateurs, l'avis d'une troisième personne était sollicité afin de parvenir à un consensus. Les évaluations ont été par la suite mises en commun et discutées au sein de l'équipe de l'UETMIS. Les études originales ont été consultées lorsque les informations recherchées n'étaient pas rapportées dans les revues systématiques. De plus, lorsque des revues systématiques rapportaient des informations contradictoires concernant une même étude, l'étude originale était vérifiée. Toutefois, certaines publications dans une autre langue que l'anglais ou le français incluses dans les revues systématiques n'ont pu être consultées. Lorsqu'ils n'étaient pas présentés, les risques relatifs (RR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été calculés à l'aide du calculateur de Hutcheon (2010). Les IC à 95 % ont été recalculés pour obtenir la précision à deux décimales après la virgule. Le nombre d'études évaluées et retenues est présenté à l'Annexe 3 pour l'efficacité et à l'Annexe 4 pour l'innocuité. La liste détaillée des documents exclus et les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 5. La qualité méthodologique des revues systématiques retenues est détaillée à l'Annexe 6.

2.4. Contextualisation

La contextualisation a permis de caractériser la situation qui prévaut au CHUQ quant à l'utilisation des probiotiques. Un groupe de travail interdisciplinaire a été constitué avec des représentants des services de nutrition clinique et de la

pharmacie de même que des cliniciens du CHUQ de diverses spécialités (gastro-entérologie, pédiatrie, infectiologie, radio-oncologie et soins infirmiers). Ce groupe de travail a contribué à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer dans la recherche d'informations et a participé à l'analyse de l'état des connaissances issues de la démarche d'évaluation réalisée par l'équipe de l'UETMIS. Les cliniciens du département de néonatalogie ont été consultés pour la question spécifique portant sur la prévention des ECN. Des contacts téléphoniques ont été effectués auprès de centres hospitaliers québécois afin de connaître les divers modes d'organisation et de gestion pour l'utilisation des probiotiques en place en milieu hospitalier. Le questionnaire utilisé pour obtenir ces renseignements est présenté à l'Annexe 7. Le chef du Service de nutrition clinique et une représentante de la pharmacie ont contribué à l'analyse de l'organisation des services quant à l'utilisation des probiotiques au CHUQ. Ces échanges ont contribué à l'élaboration de recommandations applicables au contexte de l'établissement et ont permis d'identifier les aspects organisationnels à considérer pour leur implantation.

2.5. Coûts

Pour l'évaluation des coûts, les codes de diagnostics pertinents de la Classification internationale des maladies (CIM-10) ont été retenus. Les nombres de cas observés pour chacun de ces diagnostics dans le CHUQ durant les 13 périodes de 2008-2009 ont été fournis par le module de la performance de la Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'ingénierie, de la performance et de la prévention des infections (DEQIP). Ces données sont présentées à l'Annexe 8. Les dépenses liées aux achats de probiotiques effectuées pendant l'année financière 2008-2009 ont été fournies par les Services de la gestion du matériel de la Direction générale adjointe aux affaires administratives.

3. RÉSULTATS

3.1. Généralités sur les probiotiques

Le tractus gastro-intestinal chez l'humain est peuplé d'une multitude de microorganismes, de 300 à 500 espèces différentes (Guarner, 2003). Chez le nouveau-né, la colonisation du tractus débute dès sa naissance et elle se poursuit durant les premiers jours de vie (Guarner, 2003). La flore intestinale de l'enfant deviendra similaire à celle de l'adulte vers l'âge de deux ans et elle demeurera relativement stable pour le restant de sa vie (Gill, 2004). Chez un adulte en santé, la flore intestinale est composée d'environ 10^{14} bactéries (Berg, 1996). 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 pourrait permettre d'optimiser la flore intestinale, de prévenir et de traiter certaines maladies en rétablissant cet équilibre (Guarner, 2003 et Gill, 2004).

Les probiotiques sont définis comme des bactéries ou des levures non pathogènes qui ont une influence bénéfique sur la santé de l'hôte, et ce, lorsque la quantité administrée est adéquate (Goldin, 2008). Selon la taxonomie des bactéries, les probiotiques se classent selon la famille, le genre, l'espèce et la souche. Pour qu'un microorganisme soit considéré comme un probiotique, il doit respecter un certain nombre de critères. La souche doit être identifiée par des méthodes phénotypiques et génotypiques et sa sécurité doit avoir été démontrée par des études chez l'humain (Parkes, 2009). De plus, le microorganisme doit demeurer vivant après son passage dans le tractus gastro-intestinal. Enfin, des études contrôlées chez l'humain doivent démontrer son efficacité (World Gastroenterology Organisation, 2008). Les mécanismes d'action des probiotiques ne sont toutefois pas connus avec certitude. Les principales hypothèses avancées sont l'inhibition de l'adhérence des pathogènes à l'épithélium gastro-intestinal, la production de substances antimicrobiennes, le blocage de la production de toxines, la stimulation du système immunitaire et la résistance à la colonisation (Pillai, 2008 et Boirivant, 2007). Les probiotiques qui ont été les plus étudiés appartiennent aux familles *Lactobacillaceae* et *Bifidobacteriaceae*, aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ainsi qu'aux levures *Saccharomyces*.

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 (Santé Canada, 2006). Pour obtenir une licence de mise en marché d'un probiotique, des preuves attestant de l'innocuité et de l'efficacité doivent être fournies. Les données doivent démontrer l'efficacité d'au moins une des souches de probiotiques présente dans le produit. La voie d'administration et la posologie recommandées doivent correspondre à celles des études fournies. Pour un produit contenant 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 recommandées d'utilisation. Les titulaires d'une homologation sont tenus de garder un registre contenant la liste de tous les ingrédients contenus dans chaque lot du produit. Les renseignements consignés doivent être suffisants pour permettre un retrait du marché du produit qui a été mis en vente. Ils sont également tenus de déclarer les effets indésirables.

3.2. Information générale sur les DAA

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une diarrhée se définit par au moins trois selles très molles à liquides par jour. On parle d'une DAA lorsque la diarrhée se produit durant ou après la prise d'antibiotiques et pour laquelle aucune autre cause n'a pu être identifiée. La prévalence des DAA chez les patients sous antibiothérapie varie de 2 à 25 % selon le type d'antibiotiques et la présence des autres facteurs de risque (Bartlett, 2002). Chez les enfants, la prévalence de DAA est d'environ 11 % (Alam, 2009). Les principaux facteurs de risque sont les antécédents de DAA, un âge supérieur à 65 ans, les maladies digestives chroniques, l'immunosuppression de même que la durée de l'hospitalisation et la gravité de la condition sous-jacente (Bartlett, 2002). La durée et la catégorie d'antibiotiques utilisés constituent également des facteurs de risque. Les céphalosporines, l'ampicilline et la clindamycine sont des types d'antibiotiques qui représentent le risque le plus élevé de diarrhées (Bartlett, 2002).

Les infections au *C. difficile* représentent la cause la plus fréquemment rapportée de DAA chez les patients hospitalisés (33% de cas) (Mandell, 2005). Le *Clostridium perfringens* et le *Staphylococcus aureus* ont également été identifiés comme des causes possibles (Asha, 2006). Le *C. difficile* est une bactérie anaérobie à gram positif qui, sous sa forme infectieuse, produit deux toxines, la toxine A et la toxine B, cette dernière étant qualifiée de cytotoxine². Les récurrences de *C. difficile* après un premier traitement réussi sont fréquentes, soit de l'ordre de 10 à 30 % (INSPQ, 2005). En plus des facteurs de risque de DAA mentionnés précédemment, certaines interventions sont également associées au *C. difficile*, soit l'alimentation entérale par tube nasogastrique, l'endoscopie et la chirurgie gastro-intestinale. Il n'est pas clair si ces procédures en elles-mêmes constituent des facteurs de risque ou si elles représentent des occasions de contamination liées aux manipulations effectuées par le personnel soignant (INSPQ, 2005). De plus, les agents qui influent sur la motilité intestinale tels que les agents utilisés en préparation pour les lavements, les antidiarrhéiques et la chimiothérapie intensive peuvent également être associés au développement d'infections au *C. difficile* (Archambault, 2000). Des résultats contradictoires ont toutefois été observés avec l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et des laxatifs (Asha, 2006).

Un cas de DACD est défini par la présence d'une diarrhée et par la confirmation en laboratoire de la présence d'une des toxines (A ou B) ou du *C. difficile* (INSPQ, 2008). Plusieurs tests sont utilisés pour la détection des toxines. Ces tests sont présentés au Tableau 1 avec leur capacité à détecter les cas positifs (sensibilité) et les cas négatifs (spécificité) de *C. difficile*. La recherche de la toxine B par culture cellulaire représente l'outil diagnostique le plus largement utilisé (INSPQ, 2005). 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. Toutefois, la sensibilité des tests de détection de la toxine A est en général plus faible. De plus, des éclosions de *C. difficile* avec des souches déficientes en toxine A ont été identifiées (INSPQ, 2005). La recherche des acides nucléiques (détection des gènes du *C. difficile tcd B* et/ou *tcd A*), par réaction en chaîne par polymérase (PCR) tend à devenir l'outil de référence.

TABLEAU 1 - SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DES TESTS DIAGNOSTIQUES POUR LA DÉTECTION DU *C. DIFFICILE*

Test	Sensibilité	Spécificité
Détection de l'effet cytopathogène de la toxine B en culture cellulaire	85 à 90 %	100 %
Détection de la toxine A	33 à 82 %	89 à 100 %
Détection des toxines A et B	70 à 92 %	97 à 100 %
Détection de glutamate déshydrogénase jumelée avec la détection de la toxine A	80 à 97 %	82 à 92 %
Détection d'acides nucléiques (PCR) : détection des gènes <i>tcd B</i> et/ou <i>tcd A</i>	91 à 97 %	100%

Source : adapté de l'INSPQ (2005)

3.3. Efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA chez les enfants

3.3.1. Revues systématiques portant sur la prévention des DAA et des DACD

Cinq revues systématiques traitant des probiotiques pour la prévention des diarrhées chez des enfants ont été retenues après évaluation de la qualité (Szajewska, 2006, Scheike, 2006; McFarland, 2006; Johnston, 2007 et Kale-Pradhan, 2010). Une nouvelle étude primaire a été retenue (Szymanski, 2008) après la mise à jour des revues systématiques. Les revues systématiques retenues (Annexe 6), les études qui y sont incluses et celle de la mise à jour sont présentées ci-dessous.

Szajewska et coll. (2006)

La revue systématique réalisée par Szajewska et coll. (2006) avait pour objectif principal d'identifier et de réviser les preuves scientifiques de l'efficacité et de l'innocuité des probiotiques pour la prévention des DAA chez les enfants. La

² Une cytotoxine est une toxine bactérienne qui tue la cellule hôte ou en altère le fonctionnement.

méthodologie de recherche documentaire est bien décrite. Le nombre d'évaluateurs pour l'examen de la qualité méthodologique des études n'est toutefois pas précisé. Enfin, la possibilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée. La revue comporte six essais cliniques randomisés (ECR) effectués auprès d'enfants, hospitalisés ou non, ayant reçu des antibiotiques pour des infections courantes telles que des otites, des infections respiratoires ou urinaires et, parfois, des septicémies ou des méningites. Les détails concernant les populations de ces études sont présentés au Tableau 2. Les renseignements sur l'administration des probiotiques sont disponibles au Tableau 3 et les principaux résultats, au Tableau 4. L'utilisation de différents types de probiotiques a été comparée à un placebo ou à l'absence de traitement. Les études incluses dans cette revue sont décrites brièvement ci-dessous.

L'étude de Tankanow et coll. (1990) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du Lactinex®, une formule composée de *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) et de *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*) pour la prévention des diarrhées chez des enfants traités à l'amoxicilline. Les analyses ont porté sur 15 enfants qui ont reçu le probiotique et 23 un placebo. L'incidence des DAA, après un traitement aux probiotiques de 10 jours, n'était pas différente entre les groupes (Tableau 4). Cette étude a toutefois été jugée comme ayant un risque élevé de biais lors de l'évaluation du devis méthodologique par les auteurs de la revue. Des pertes au suivi supérieures à 20 % ont également été observées.

L'étude d'Arvola et coll. (1999) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du *Lactobacillus* GG (LGG) pour prévenir les DAA. Les analyses ont été réalisées auprès de 61 enfants ayant reçu le probiotique et 58 un placebo. L'incidence de diarrhée au quatorzième jour était de 5 % dans le groupe LGG et de 16 % dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Les auteurs ont rapporté un cas de DACD basé sur la détection de la toxine A dans le groupe probiotique alors qu'il n'y en avait aucun dans le groupe placebo. Toutefois, 29 % des participants n'ont pas complété l'étude.

L'objectif de l'étude de Vanderhoof et coll. (1999) était d'évaluer l'efficacité du LGG (n = 93) pour prévenir les DAA chez des enfants traités avec des antibiotiques administrés par voie orale pour des infections mineures. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec un placebo (n = 95). Durant le traitement aux probiotiques d'une durée de 10 jours, une diarrhée s'était développée chez 7,5 % des patients du groupe LGG comparativement à 26,3 % chez les patients du groupe placebo (RR : 0,29; IC à 95 % : 0,13 à 0,63).

L'objectif de l'étude de Jirapinyo et coll. (2002) était d'évaluer l'efficacité d'un mélange de *L. acidophilus* et *B. infantis* pour prévenir les DAA chez des enfants. L'échantillon était composé de 18 enfants, soit huit dans le groupe probiotique et 10 dans le groupe placebo. L'étude a été réalisée auprès d'enfants ayant eu des antibiotiques à large spectre pour traiter une septicémie ou une méningite. L'administration de probiotiques pendant une période de sept jours a été associée à une incidence plus faible de diarrhées dans le groupe traité, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Toutefois, le petit nombre de sujets inclus dans l'étude limite la capacité à détecter une différence.

L'étude de Corrêa et coll. (2005) avait pour objectif de déterminer si la prise de *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) combiné à du *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) est associée à une réduction de la fréquence de DAA comparativement à une formule sans ces probiotiques. Les comparaisons ont été réalisées entre 87 enfants recevant les probiotiques et 82 recevant un placebo. L'incidence de diarrhée après 30 jours de suivi était de 16 % parmi les enfants du groupe probiotique comparativement à 31 % dans le groupe placebo (RR : 0,52; IC à 95 % : 0,29 à 0,95).

TABLEAU 2 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Pays/ n randomisés (P/T)	Âge des participants Moyenne (Étendue)	% hospitalisés au recrutement	Classes d'antibiotiques ou antibiotiques	Définition de cas de diarrhée	Définition de cas de DACD
Tankanow, 1990 États-Unis/ 60 (NR)	P+T : 29 mois (5 mois à 6 ans)	0	β-lactames	≥ 1 selle anormalement molle/jour durant la période de traitement (1 à 10 jours)	N/AP
Arvola, 1999 Finlande/ 168 (89/78)	P : 4,7 ans (2 sem. à 11,8 ans) T : 4,4 ans (2 sem. à 12,8 ans)	100	β-lactames, macrolides, triméthoprim/sulfamide	≥ 3 selles molles ou liquides/jour durant 2 jours consécutifs (minimum)	Diarrhée et détection de la toxine A
Vanderhoof, 1999 États-Unis/ 202 (NR)	P : 3 ans et 11 mois (NR) T : 4 ans (NR)	0	β-lactames, macrolides, tétracyclines, quinolones, triméthoprim/sulfonamide	≥ 2 selles liquides/jour durant au moins 2 périodes d'observation pendant l'étude	N/AP
Benhamou, 1999 France/ 779 (391/388)	P+T : 2,4 ans (NR)	0	β-lactames, macrolides, sulfamide	> 3 selles liquides/jour	N/AP
Jirapinyo, 2002 Thaïlande/ 18 (8/10)	P : 8,6 mois (2 à 36 mois) T : 5,7 mois (2 à 24 mois)	100	≥ 1 antibiotique à large spectre	NR	N/AP
La Rosa, 2003 Italie/ 120 (60/60)	P : 6,6 ans (0,4 à 13,2 ans) T : 6,7 ans (0,9 à 14,4 ans)	0	β-lactames, macrolides	≥ 2 selles liquides pour une journée (débutant 24 h après le début du traitement)	N/AP
Seki, 2003 Japon/ 110 (P1 : 45; P2 : 38/27)	P+T : NR (1 à 15 ans) P1 : 2,0 (NR) P2 : 3,1 T : 1,9 (NR)	NR	β-lactames, tétracycline, fosfomycine	> 3 selles molles ou liquides/jour	N/AP
Erdeve, 2004 Turquie/ 653 (NR)	P+T : NR (1 à 15 ans)	NR	β-lactames, macrolides	≥ 3 selles liquides à n'importe quel moment durant l'antibiothérapie	N/AP
Corrêa, 2005 Brésil/ 169 (87/82)	P : 21,9 mois (NR) T : 22,2 mois (NR)	100	β-lactames	≥ 3 selles liquides/jour durant 2 jours consécutifs (minimum)	N/AP
Kotowska, 2005 Pologne/ 269 (132/137)	P : NR (6,2 à 178 mois) T : NR (5,2 à 182 mois)	73	β-lactames, macrolides	≥ 3 selles molles ou liquides/jour durant ≥48 h survenant durant ou jusqu'à 2 semaines après l'antibiothérapie	Diarrhée et détection des toxines A et B
Ruszczynski, 2008 Pologne/ 240 (120/120)	P : 54,8 mois (NR) T : 53,5 mois (NR)	56	β-lactames, macrolides, clindamycine	≥ 3 selles molles ou liquides/jour durant 48 h ou plus et survenant durant ou jusqu'à 2 semaines après l'antibiothérapie	Diarrhée et détection des toxines A et B
Szymanski, 2008 Pologne/ 78 (40/38)	P : NR (3 à 14 ans) T : NR (1 à 15 ans)	10	β-lactames, macrolides, aminoglycosides	≥ 3 selles molles ou liquides/jour durant 48 h ou plus et survenant durant ou jusqu'à 2 semaines après l'antibiothérapie	N/AP

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; N/AP : non applicable

Kotowska et coll. (2005) ont réalisé une étude afin de déterminer si l'emploi de *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) prévenait les DAA chez les enfants. Le probiotique a été administré à 119 enfants alors que 127 ont reçu un placebo. Après un suivi de trois semaines, l'incidence de DAA était plus faible dans le groupe probiotique (8 % vs 23 %, RR : 0,33; IC à 95 % : 0,16 à 0,67). De plus, un risque plus faible de développer une DACD a également été observé avec la prise du probiotique (3,4 % vs 17,3 %; RR : 0,19; IC à 95 % : 0,07 à 0,5).

En combinant les résultats dans une méta-analyse, les auteurs de la revue ont conclu que les probiotiques réduisaient le risque de DAA chez les enfants, mais que les données ne permettaient pas de se prononcer sur les DACD. Selon eux, seulement deux études avaient un faible risque de biais (Kotowska, 2005 et Vanderhoof, 1999). Toutes les études ont été réalisées à l'insu mais la dissimulation de l'attribution du traitement a été jugée adéquate uniquement pour trois études (Arvola, 1990; Vanderhoof, 1999 et Kotowska, 2005). La méthode de randomisation n'était pas ou était peu décrite dans les études de Tankanow et coll. (1990), de Corrêa et coll. (2005) et de Jirapinyo et coll. (2002). Des pertes au suivi supérieures à 20 % ont également été observées pour deux études (Tankanow, 1990, et Arvola, 1999). Selon les auteurs, des diarrhées pourraient survenir jusqu'à deux mois après l'antibiothérapie. Des cas de DAA ont pu être manqués puisque la durée du suivi était inférieure à deux semaines dans trois études (Tankanow, 1990; Vanderhoof, 1999 et Jirapinyo, 2002). Il existe également une grande hétérogénéité entre les études, ce qui remet en question la pertinence de combiner les résultats dans une méta-analyse. Ainsi, les auteurs de la revue rapportent que les types d'antibiotiques ne sont pas les mêmes dans toutes les études. Les types d'antibiotiques administrés dans chacune des études sont rapportés globalement, mais on ignore s'ils sont comparables entre les groupes probiotique et placebo. Une utilisation de classes différentes d'antibiotiques entre les groupes pourrait conduire à une surestimation ou à une sousestimation de l'effet des probiotiques puisque le risque de DAA est dépendant du type d'antibiotiques. Les probiotiques utilisés varient également entre les études. Ainsi, des lactobacilles de diverses souches (Tankanow, 1990; Arvola, 1999 et Vanderhoof, 1999), des levures de type *S. boulardii* (Kotowska, 2005) ou diverses combinaisons de probiotiques (Jirapinyo, 2002 et Corrêa, 2005) ont été évaluées dans les ECR. Les doses administrées sont également différentes. La durée du suivi diffère d'une étude à l'autre. D'autres éléments d'hétérogénéité non mentionnés par les auteurs soulèvent également un questionnement quant à la validité des méta-analyses. Par exemple, la définition de diarrhée utilisée n'est pas la même d'une étude à l'autre ou est non rapportée (Jirapinyo, 2002). De plus, l'étendue de l'âge est variable. Ainsi, certaines études se sont déroulées auprès d'enfants de moins de quatre ans (Tankanow, 1990; Jirapinyo, 2002 et Corrêa, 2005) alors que d'autres incluaient des enfants jusqu'à 15 ans (Kotowska, 2005; Arvola, 1999; Vanderhoof, 1999). Enfin, les études ont été réalisées dans plusieurs pays, incluant des pays émergents ou en voie de développement comme le Brésil et la Thaïlande. Ce dernier élément met en doute la possibilité de généralisation de ces résultats au contexte nord-américain.

Scheike et coll. (2006)

En 2006, un rapport d'évaluation portant sur l'efficacité clinique des probiotiques pour la prévention des DAA et DACD chez les adultes et les enfants a été publié au Royaume-Uni (Scheike, 2006). Cette revue incluait 23 ECR portant sur l'administration de différents types de probiotiques. De ce nombre, huit ont été réalisés auprès d'enfants. Les groupes de comparaison pouvaient inclure un groupe placebo, un groupe recevant un autre traitement ou ne recevant aucun traitement. Ce rapport est de qualité satisfaisante (Annexe 6). Toutefois, la sélection et l'évaluation des études ont été réalisées par un seul évaluateur. Six des huit études incluses dans cette revue (Tankanow, 1990; Arvola, 1999; Vanderhoof, 1999; Jirapinyo, 2002; Corrêa, 2005 et Kotowska, 2005) ont déjà été présentées précédemment. Les deux autres sont brièvement décrites ci-dessous et sont intégrées au Tableau 2.

TABLEAU 3 – TYPES DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LA PRÉVENTION DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Probiotique	Début de l'intervention	Format	Dose / jour Durée de l'intervention	Compareur
Tankanow, 1990 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	NR	Granules	5,1 x 10 ⁸ UFC QID 10 jours	Placebo (lactose)
Arvola, 1999 LGG	Début de l'antibiothérapie	Capsule	2x10 ¹⁰ UFC BID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo
Vanderhoof, 1999 LGG	Début de l'antibiothérapie	Capsule	< 12 kg = 10 x 10 ⁹ UFC ID >12 kg = 20 x 10 ⁹ UFC ID 10 jours	Placebo (capsule composée d'inuline)
Benhamou, 1999 <i>S. boulardii</i>	Début de l'antibiothérapie	Capsule	226 mg ID Pour la durée de l'antibiothérapie	Capsule avec diosmectite
Jirapinyo, 2002 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	Dans les 24 heures de l'admission et les 24 heures du début de l'antibiothérapie	Capsule	1 capsule TID 7 jours	Placebo
La Rosa, 2003 <i>L. sporongens</i>	Information non disponible car publication dans une langue étrangère	Capsule	5,5 x 10 ⁸ UFC ID 10 jours	Placebo
Seki, 2003 <i>C. butyricum</i>	Début de l'antibiothérapie ou à partir du milieu	NR	1-4 g (10 ⁷ UFC/g) 3 à 6 jours	Sans traitement
Erdeve, 2004 <i>S. boulardii</i>	Début de l'antibiothérapie	NR	5x10 ⁹ UFC NR	Sans traitement
Corrêa, 2005 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	NR	Poudre	10 ⁷ UFC ID 15 jours	Placebo
Kotowska, 2005 <i>S. thermophilus</i> + <i>B. lactis</i>	Début de l'antibiothérapie	Capsule	250 mg BID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo
Ruszczynski, 2008 <i>L. rhamnosus</i>	Début de l'antibiothérapie	Lait fermenté	2x10 ⁹ UFC BID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo (lait sans gras et saccharose)
Szymanski, 2008 <i>B. longum</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>L. plantarum</i>	Début de l'antibiothérapie	NR	10 ⁸ UFC par souche BID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo

NR : non rapporté

L'étude de Benhamou et coll. (1999) avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'administration du *S. boulardii* (n = 327) à des d'enfants sous antibiothérapie pour des infections respiratoires. Les enfants du groupe témoin recevaient de la diosmectite³ (n = 289). Un plus grand nombre de cas de diarrhée a été observé durant l'antibiothérapie dans le groupe probiotique (7,6 % comparativement à 5,5 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Il est à noter que des pertes au suivi supérieures à 20 % ont été observées dans le groupe témoin.

L'étude de La Rosa et coll. (2003) visait à mesurer l'effet des probiotiques sur l'incidence des DAA chez des enfants traités pour des infections courantes. Un groupe de 48 enfants, chez qui du *Lactobacillus sporongens* (*L. sporongens*) a été administré, a été

³ La diosmectite est un adsorbant naturel composé de silicate d'aluminium et de magnésium utilisé pour le traitement de divers troubles intestinaux.

comparé à 50 enfants ayant reçu un placebo. L'incidence de diarrhée au quatorzième jour de suivi était plus faible dans le groupe ayant reçu le probiotique (29 % vs 62 %; RR : 0,47; IC à 95 % : 0,29 à 0,77).

TABLEAU 4 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Probiotique(s)	n analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Incidence des diarrhées		
			Nombre de cas		RR (IC à 95%) ou valeur p
			P (%)	T (%)	
ND Tankanow, 1990 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	15/23	10 à 12	10 (66,7)	16 (69,6)	0,96 (0,61 à 1,50)
ND Arvola, 1999 LGG	61/58	14	3 (4,9)	9 (15,5)	0,32 (0,09 à 1,11)
**Vanderhoof, 1999 LGG	93/95	10	7 (7,5)	25 (26,3)	0,29 (0,13 à 0,63)
ND Benhamou, 1999 <i>S. boulardii</i>	327/289	6 à 10	25 (7,6)	16 (5,5)	1,38 (0,75 à 2,53)
ND Jirapinyo, 2002 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	8/10	7	3 (37,5)	8 (80,0)	0,47 (0,18 à 1,21)
^{AL} La Rosa, 2003 <i>L. sporongens</i>	48/50	14	14 (29,2)	31 (62,0)	0,47 (0,29 à 0,77)
ND Seki, 2003 <i>C. butyricum</i>	P+T: 83/27 P1: 38/27 P2: 45/27	3 6	6 (7) 2 (5) NR	16 (59)	0,12 (0,05 à 0,28) p < 0,05 p < 0,05
ND Erdeve, 2004 <i>S. boulardii</i> (étude non randomisée)	244/222	NR	14 (5,7)	42 (18,9)	0,30 (0,17 à 0,54)
**Corréa, 2005 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	80/77	30	13 (16,3)	24 (31,2)	0,52 (0,29 à 0,95)
ND Kotowska, 2005 <i>S. thermophilus</i> + <i>B. lactis</i>	119/127	21	9 (7,6)	29 (22,8)	0,33 (0,16 à 0,67)
*Ruszczynski, 2008 <i>L. rhamnosus</i>	120/120	14 post-antibiothérapie	3 (2,5)	9 (7,5)	0,43 (0,11 à 1,62)
*Szymanski, 2008 <i>B. longum</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>L. plantarum</i>	40/38	14 post-antibiothérapie	1 (2,5)	2 (5,3)	0,48 (0,04 à 5,03) [†]

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; * Probiotiques fournis par une compagnie; ** Étude financée par une compagnie; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée; ^{AL} Autre langue; [†] RR et IC à 95 % recalculés

Les auteurs de la revue systématique ont combiné les résultats des études réalisées chez des enfants (Scheike, 2006). Selon cette méta-analyse, la fréquence des DAA serait plus faible chez les enfants ayant reçu des probiotiques. Toutefois, comme mentionné pour la revue de Szajewska et coll. (2006), l'hétérogénéité importante de ces études remet en question la pertinence de les combiner dans une méta-analyse. En se basant sur les études menées auprès d'adultes et sur celles auprès d'enfants, les auteurs ont conclu que les probiotiques pourraient prévenir les DAA et les DACD. Toutefois, trois principales limites sont rapportées par les auteurs. D'abord, l'hétérogénéité statistique observée s'explique par le fait que les études primaires ont porté sur une vaste gamme de populations, de probiotiques et de milieux (hôpitaux, cliniques externes, cliniques pédiatriques, études expérimentales). Ensuite, les indicateurs d'efficacité utilisés comme la gravité ou la durée de la diarrhée, divergeaient d'une étude à l'autre. Enfin, la qualité méthodologique des études primaires variait et était difficile à évaluer à cause de leur description souvent succincte et incomplète. On remarque également que les scores de qualité attribués aux études primaires par les auteurs sont en général plus favorables que ceux rapportés dans les autres revues systématiques (Szajewska, 2006 et Johnston, 2007).

McFarland (2006)

Une autre revue systématique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des probiotiques pour la prévention des DAA et le traitement des DACD a été réalisée par McFarland (2006). Cette revue a été jugée de qualité satisfaisante bien qu'elle comporte certaines lacunes (Annexe 6). Les résultats qui ont porté spécifiquement sur la prévention des DAA chez les enfants provenaient de neuf ECR dont huit ont été présentés précédemment (Tankanow, 1990; Arvola, 1999; Vanderhoof, 1999; Benhamou, 1999; Jirapinyo, 2002; La Rosa, 2003; Corrêa, 2005 et Kotowska, 2005). L'étude de Seki et coll. (2003) a porté sur l'effet du *C. butyricum*. Le probiotique a été administré pendant six jours (durée de l'antibiothérapie) à un groupe de 45 enfants. Un autre groupe de 38 enfants a reçu le probiotique à partir de la troisième journée de l'antibiothérapie. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe de 27 enfants qui ne recevait que l'antibiotique. L'incidence de la diarrhée au sixième jour était plus faible dans chacun des deux groupes traités avec le probiotique comparativement au groupe témoin ($p < 0,05$). La différence demeure statistiquement significative lorsque les résultats des deux groupes probiotiques sont combinés (RR; 0,12 IC à 95% : 0,05 à 0,28). Il est à noter que cette étude a été exclue par les auteurs des autres revues systématiques (Szajewska, 2006; Scheike, 2006; Johnston, 2007) puisqu'elle n'était pas randomisée.

Pour l'auteur de la revue systématique (McFarland, 2006), les résultats observés suggèrent que les probiotiques peuvent réduire l'incidence des DAA. Elle précise que la limite la plus fréquente parmi les ECR retenus est une puissance statistique insuffisante pour détecter des différences significatives. De plus, l'hétérogénéité entre les études concernant les populations, les types, la dose et la durée des probiotiques de même que la variabilité des antibiothérapies administrées constitue d'autres limites. Elle soutient que d'autres études devraient être menées en portant une attention particulière à ces lacunes.

TABLEAU 5 – SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DACD CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année, probiotique (s)	n analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Incidence de la diarrhée		
			Nombre de cas		RR (IC à 95 %)
			P (%)	T (%)	
ND Arvola, 1999 LGG	61/58	14	1 (1,6)	0	Ne peut être estimé
ND Kotowska, 2005 <i>S. thermophilus</i> + <i>B. lactis</i>	119/127	21	3 (2,5)	10 (7,9)	0,32 (0,09 à 1,14)
*Ruszczynski, 2008 <i>L. rhamnosus</i>	120/120	14 post-antibiothérapies	3 (2,5)	7 (5,8)	0,33 (0,09 à 1,20) †

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; † IC à 95 % recalculé; * Probiotiques fournis par une compagnie; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée

Johnston et coll. (2007)

Une quatrième revue systématique a été réalisée en 2007 par Johnston et coll. L'objectif était d'évaluer l'efficacité des probiotiques pour prévenir les DAA et leurs effets indésirables chez les enfants. Les auteurs ont inclus 10 études dont huit ECR (Tankanow, 1990; Arvola, 1999; Vanderhoof, 1999; Benhamou, 1999; Jirapinyo, 2002; La Rosa, 2003; Corrêa, 2005 et Kotowska, 2005) ayant été décrits précédemment. L'étude de Contardi (1991) a porté sur la fréquence et la consistance des selles, deux indicateurs qui n'ont pas été retenus dans le présent rapport. L'étude d'Erdeve et coll. (2004) visait à évaluer l'effet de l'administration de *S. boulardii* sur l'incidence de diarrhée chez des enfants de un à 15 ans. L'ensemble des participants qui étaient sous traitement (β -lactames ou azithromycine⁴) a été divisé pour recevoir le probiotique ($n = 244$) ou aucun traitement ($n = 222$). Des cas de diarrhée ont été rapportés chez 5,7 % des enfants sous probiotique comparativement à 18,9 % chez ceux du groupe sans traitement (RR : 0,30; IC à 95 % : 0,17 à 0,54). Fait à souligner, cette étude a été exclue par les auteurs de deux autres revues systématiques (Scheike, 2006 et Szajewska, 2006) qui ont jugé qu'il ne s'agissait pas d'une étude randomisée. Le taux de perte au suivi dans cette étude s'élève à 29 %. Les résultats combinés des études sur les données d'incidence (Tankanow, 1990; Arvola, 1999; Benhamou, 1999; Vanderhoof, 1999; Jirapinyo, 2002; La Rosa, 2003; Corrêa, 2005 et Kotowska, 2005) semblent indiquer que la proportion d'enfants souffrant de diarrhée était plus faible dans le groupe probiotique. Cependant, la sous-analyse

⁴ L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides.

sur la base de l'intention de traiter ne démontre pas de différence statistiquement significative entre les groupes⁵. L'administration d'une dose de probiotique supérieure ou égale à 5×10^9 UFC serait associée à un risque plus faible de développer une DAA (Arvola, 1999; Erdevé, 2004; Kotowska, 2005; La Rosa, 2003 et Vanderhoof, 1999). Toutefois, ces analyses combinent différents types de probiotiques limitant ainsi l'interprétation de ces résultats. Les auteurs ont conclu que les données disponibles étaient prometteuses, mais qu'il était prématuré de recommander l'administration de probiotiques pour prévenir les DAA chez les enfants.

Kale-Pradhan et coll. (2010)

La revue systématique réalisée par Kale-Pradhan et coll. (2010) avait comme objectif d'évaluer l'efficacité des probiotiques à souche unique (lactobacilles) pour prévenir les DAA chez les adultes et chez les enfants. Cette revue a été jugée de qualité satisfaisante (Annexe 6). Elle incluait trois ECR menés auprès d'enfants et qui ont déjà été présentés (Tankanow, 1990; Arvola, 1999 et Vanderhoof, 1999) ainsi qu'un ECR réalisé par Ruszczynski et coll. (2008). Ce dernier ECR incluait au total 240 enfants âgés entre trois mois et 14 ans. Les participants ont été divisés en deux groupes égaux pour recevoir le probiotique ou un placebo constitué de lait sans gras et de saccharose. Une diminution de l'incidence des DAA et des DACD était associée à la prise de LGG (tableaux 4 et 5). Cependant, les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Certaines limites doivent toutefois être prises en considération. Tout d'abord, la durée de l'antibiothérapie était plus longue dans le groupe témoin, avec une étendue de trois à 30 jours comparativement à trois à 15 jours dans le groupe probiotique. Puisque la durée de l'antibiothérapie est un facteur de risque de diarrhée, cette différence pourrait avoir entraîné une surestimation de l'effet du probiotique. De plus, la proportion de patients hospitalisés plus élevée dans le groupe témoin, de 58 % comparativement à 53 %, pourrait également avoir favorisé le probiotique. L'ajout de saccharose au placebo a pu aussi contribuer au développement de diarrhées dans le groupe témoin. On note également que les antibiotiques utilisés dans les deux groupes étaient différents. On ne peut toutefois déterminer comment cette différence pourrait avoir affecté les résultats. Enfin, les résultats provenant de trois sites ont été combinés alors que l'on ne sait pas dans quelle mesure des éléments contextuels différents d'un site à l'autre pourraient affecter les résultats. Par exemple, la prévalence des facteurs de risques de DAA et de DACD pourrait diverger entre les sites.

En combinant dans une méta-analyse les résultats de cet ECR avec ceux des autres ECR inclus dans la revue systématique, les auteurs ont conclu que l'administration d'un lactobacille conjointement à un traitement aux antibiotiques semble réduire le risque de développer une DAA comparativement à un placebo mais la différence observée n'était pas statistiquement significative (Kale-Pradhan, 2010).

3.3.2. Mise à jour des revues systématiques

Szymanski et coll. (2008)

Cette étude pilote visait à déterminer l'efficacité d'un mélange de probiotiques pour la prévention des DAA. L'étude a porté sur 78 enfants âgés de un à 15 ans et hospitalisés ou vus en clinique externe pour des infections courantes. Les enfants étaient randomisés pour recevoir l'antibiothérapie au choix du clinicien et un probiotique composé de *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), de *L. rhamnosus* et de *L. plantarum* ou un placebo constitué de lait sans gras et de saccharose. Les résultats, selon les auteurs, ne montrent aucune différence entre les groupes quant à l'incidence des diarrhées 14 jours après la fin de l'antibiothérapie (Tableau 4). Cet ECR combine trois probiotiques, ce qui ne permet pas d'évaluer le rôle spécifique de chacune des espèces utilisées. On remarque aussi de faibles taux de DAA et de DACD. Aucun test pour confirmer l'étiologie des diarrhées n'a été effectué, ceci ayant comme conséquence possible que des diarrhées causées par un pathogène non bactérien soient considérées comme étant des DAA. Enfin, l'âge variait de un à 15 ans dans le groupe placebo alors qu'elle variait de trois à 14 ans dans le groupe probiotique. La colonisation du tractus intestinal des enfants de moins de deux ans est incomplète augmentant ainsi leur vulnérabilité aux bactéries pathogènes. Ce facteur pourrait avoir favorisé le développement de diarrhées dans le groupe placebo. La période de suivi courte entraîne la possibilité de manquer des cas de DAA qui peuvent survenir jusqu'à six à huit semaines après l'antibiothérapie (Szajewska, 2006). De plus, on remarque que les antibiotiques utilisés dans les deux groupes étaient différents. On ne peut toutefois déterminer l'impact de ce facteur sur les résultats puisque des classes d'antibiotiques associées à un risque accru de diarrhée ont été utilisées dans les deux groupes. Enfin, la validité de la mesure des diarrhées par les parents ou par l'enfant n'est pas connue.

⁵ Les études incluses dans la revue systématique utilisaient plutôt des analyses per protocole à l'exception de La Rosa (2003) et Kotowska (2005). Pour estimer ce biais potentiel lié aux analyses per protocole, les auteurs de la revue ont simulé des analyses selon l'intention de traiter pour l'ensemble des études.

3.3.3. Limites des études et synthèse des données probantes

En conclusion, il est impossible de se prononcer sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les enfants en raison de la faiblesse méthodologique des ECR, de l'incohérence de la preuve, de la variation des devis d'une étude à l'autre (incluant les éléments reliés à la posologie et au type de probiotiques) ainsi que des autres biais possibles. Les faibles taux de DAA dans plusieurs études et plus particulièrement de DACD chez les enfants (tableaux 4 et 5) contribuent à la faible puissance statistique des études et limitent leur capacité à détecter des différences significatives. De plus, la période de suivi inférieure à six semaines dans la majorité des études (Tableau 4) entraîne la possibilité de manquer des cas de DAA. Conséquemment, le niveau de preuve quant à la supériorité des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les enfants, en comparaison avec un placebo, avec la diosmectite ou aucun traitement, est indéterminé.

3.4. Prévention des DAA chez les adultes

3.4.1. Revues systématiques portant sur la prévention des DAA et des DACD

Trois revues systématiques ont été retenues suivant le processus d'évaluation de la qualité (Dendukuri, 2005a et 2005b; Scheike, 2006 et Kale-Pradhan, 2010). La mise à jour de ces revues systématiques et l'évaluation de la qualité méthodologique ont conduit à l'ajout de trois études (Hickson, 2007; Gao, 2010 et Lönnermarck, 2010). Les raisons d'exclusion des documents sont présentées à l'Annexe 6. Le texte ci-dessous résume les principales informations contenues dans ces documents.

Dendukuri et coll. (2005a et 2005b)

Dendukuri et coll. (2005a et 2005b) ont réalisé une revue systématique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des probiotiques pour prévenir et traiter les DACD chez des adultes hospitalisés. Cette revue systématique incluait cinq ECR portant sur la prévention des DACD et comparait l'utilisation de différents types de probiotiques avec un placebo ou sans intervention. La revue est de qualité satisfaisante et la méthodologie de recherche documentaire est bien décrite (Annexe 6). Les auteurs n'ont toutefois pas précisé le nombre d'évaluateurs pour l'examen de la qualité méthodologique des études. La procédure pour la résolution des désaccords et la langue pour la recherche documentaire ne sont pas précisées. Enfin, la possibilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée. Les études incluses dans cette revue sont décrites brièvement ci-dessous.

Surawicz et coll. (1989) ont réalisé une étude sur l'utilisation du *S. boulardii* pour prévenir les DAA chez les adultes. Cette étude comptait 180 participants répartis en deux groupes, soit 116 recevant des probiotiques et 64 recevant un placebo. Le probiotique était introduit dans les 48 heures suivant le début de l'antibiothérapie, dont la durée n'est pas rapportée. La fréquence de DAA était de 9,5 % dans le groupe *S. boulardii* et de 21,8 % dans le groupe témoin (RR : 0,43; IC à 95 % : 0,21 à 0,90) (Tableau 8). La recherche du *C. difficile* a été effectuée auprès de 138 patients ayant minimalement trois échantillons de selles (91 dans le groupe probiotique et 47 dans le groupe placebo). Parmi ceux-ci, deux patients dans le groupe probiotique et un du groupe placebo ont développé une diarrhée avec un test positif à l'une ou l'autre des toxines du *C. difficile*. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Les auteurs de l'étude concluent que le traitement réduit l'incidence des DAA, mais ne prévient pas l'acquisition du *C. difficile*. Cependant, selon les auteurs de la revue systématique, les résultats ne permettent pas de se prononcer sur l'incidence des DACD. Tout d'abord, ils notent la possibilité d'un biais de sélection puisqu'on ignore si les patients qui avaient moins de trois échantillons de selles se comparaient à ceux qui ont été retenus pour les analyses. De plus, les épisodes de diarrhée ont été documentés chez les patients qui étaient des porteurs asymptomatiques du *C. difficile* avant le début de l'étude et chez ceux qui l'ont acquis durant l'étude. Une plus grande proportion de porteurs asymptomatiques a été observée dans le groupe probiotique, soit 24,2 % comparativement à 10,6 % dans le groupe placebo. Le risque de développement d'une DACD est plus faible chez les porteurs asymptomatiques du *C. difficile* (Shim, 1998 et Johnson, 1998). L'effet bénéfique observé dans cette étude pourrait donc être attribuable au plus grand nombre de porteurs asymptomatiques dans le groupe probiotique. Enfin, les patients avec un résultat négatif pour le *C. difficile* n'ont pas été testés pour la présence des toxines. Selon les auteurs de la revue, la faible sensibilité de la culture de selles pour détecter le *C. difficile* a pu entraîner de faux résultats négatifs chez des participants pour lesquels la présence des toxines et le risque de diarrhée n'ont pas été évalués.

TABEAU 6 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ADULTES

Auteur, année Pays/ n randomisés (P/T)	Âge moyen des participants en années (Étendue)	% hospitalisés au recrutement	Classes d'antibiotiques ou antibiotiques	Définition des cas de diarrhée	Définition de cas de DACD
Adam, 1977 France/ 397 (199/189)	P : 39,3 (NR) T : 37,6 (NR)	0	β-lactames, tétracyclines	Score minimum de 2 points, calculé avec un algorithme tenant compte de la fréquence, de la consistance et de la couleur des selles	N/AP
Gotz, 1979 États-Unis/ 98 (48/50)	P : 65 (19 à 86) T : 64 (24 à 88)	100	β-lactames	≥ 3 selles de plus que le nombre normal de selles/jour du patient, peu importe la consistance	N/AP
Borgia, 1982; Italie/ 200 (P1: 40; P2: 40; P3: 40/80)	P + T : 59 (19 à 89)	100	β-lactames, fosfomycine, tétracyclines	> 2 selles liquides/jour pour au moins 2 jours	N/AP
Surawicz, 1989 États-Unis/ 180 (116/64)	P : 48,6 (NR) T : 45,4 (NR)	100	β-lactames, clindamycine, macrolides, triméthoprime- sulfamide	≥ 3 selles molles ou liquides / jour depuis 2 jours ou plus	Diarrhée et détection de la cytotoxine B
McFarland, 1995 États-Unis/ 193 (97/96)	P : 40,7 (18 à 86) T : 42,3 (18 à 86)	100	β-lactames (autres possibles)	≥ 3 selles molles / jour depuis au moins 2 jours consécutifs	Diarrhée et détection de la cytotoxine B
Lewis, 1998 Royaume-Uni/ 72 (NR)	P : 75 (71 à 81) T : 77 (70 à 85)	100	NR	≥ 3 selles molles durant une période de 24h	Diarrhée et détection de la cytotoxine B
Madeo, 1999 Royaume-Uni/ 66 (30/T1: 18; T2:18)	P+T : NR (66 à 95) P : 81 (NR) T1 : 82 (NR); T2 : 90 (NR)	100	β-lactames, quinolones, macrolides, triméthoprime, métronidazole	≥ 3 selles liquides de plus qu'habituellement en 24 h	Diarrhée et détection de <i>C.</i> <i>difficile</i> et de toxine (A et/ou B : NR)
Orrhage, 2000 Suède/ 30 (10/20)	P+T :28 (21 à 50)	0	β-lactames	NR	N/AP
Armuzzi, 2001a Italie/ 120 (60/60)	To : 40 (NR)	0	Macrolides, rabéprazole, tinidazole	NR	N/AP
Armuzzi, 2001b Italie/ 60 (30/30)	P : 36,8 (NR) T : 37 (NR)	0	Pantoprazole + rabéprazole, macrolides	NR	N/AP
Thomas, 2001 États-Unis/ 267 (133/134)	P : 57,2 (20 à 93) T : 54,4 (18 à 86)	100	β-lactames, carbapénèmes, quinolones, macrolides, amino-glycosides, glycopeptides, tétracyclines, azoles	Selles liquides pour 2 jours consécutifs ou plus chez un patient ayant initialement des selles normales (≤ 1/ jour) ou ≥ 3 selles de plus que le nombre normal de selles/jour du patient, peu importe la consistance	Diarrhée causée par <i>C. difficile</i> (toxine : NR)

Auteur, année Pays/ n randomisés (P/T)	Âge moyen des participants en années (Étendue)	% hospitalisés au recrutement	Classes d'antibiotiques ou antibiotiques	Définition des cas de diarrhée	Définition de cas de DACD
Cremonini, 2001 Italie/ 85 (P1 :22; P2 : 42/T : 21)	P+T : NR (18 à 61)	0	Macrolides, rabéprazole, tinidazole	NR	N/AP
Ahuja, 2002 Inde/ (545/195)	P+T : NR (tous > 20)	100	β-lactames	NR	N/AP
Nista, 2004 Italie/ 120 (60/60)	P : 46,2 (NR) T : 43,1 (NR)	0	β-lactames, macrolides, rabéprazole	NR	N/AP
Plummer, 2004 Royaume-Uni/ 150 (NR)	P+T : NR (NR)	100	NR	NR	Diarrhée et détection de la toxine A ou B
Beausoleil, 2007 Canada/ 89 (44/45)	68,8 (NR) 72,9 (NR)	100	β-lactames, macrolides, quinolones et autres	≥ 3 selles liquides/jour	Diarrhée et détection de la toxine B
Hickson, 2007 Angleterre/ 135 (69/66)	P : 73,7 (NR) T : 73,9 (NR)	100	Macrolides, β- lactames, aminoglycosides, tétracyclines, sulphonamides	> 2 selles liquides/ jour pour ≥ 3 jours, en quantité supérieure à la normale	Diarrhée et détection de la toxine A et/ou B
Gao, 2010 Chine/ 255 (P1 :85; P2 : 86/T : 84)	P1 : 60 (NR) P2 : 60 (NR) T : 60 (NR)	100	β-lactames, céphalosporines, lincomycine	≥ 3 selles liquides/jour	Diarrhée et détection de la toxine A et/ou B
Lönnermark, 2010 Suède/ 239 (NR)	P : 47 (NR) T : 43 (NR)	57	β-lactames, quinolones, clindamycine	≥ 3 selles molles ou liquides/jour pour au moins deux jours consécutifs	Diarrhée et détection de la toxine A et/ou B

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté, N/AP : non applicable

McFarland et coll. (1995) ont évalué l'efficacité et la sécurité du *S. boulardii* pour prévenir les DAA chez des adultes. Le probiotique a été administré dans les 72 heures suivant le début de l'antibiothérapie à un groupe de 97 patients alors qu'un groupe de 96 patients a reçu un placebo. Après un suivi de sept semaines, l'incidence des diarrhées dans le groupe probiotique était de 7,2 % comparativement à 14,6 % dans le groupe placebo (RR : 0,48; IC à 95 % : 0,23 à 0,97) (Tableau 8). Selon les auteurs, une diminution significative des DAA est associée à l'usage de *S. boulardii*. Cependant, aucune différence significative pour l'incidence de DACD n'a été observée parmi les participants chez qui le résultat du test a été positif pour la présence du *C. difficile* et de la cytotoxine B (Tableau 9). Dendukuri et coll. (2005b) remettent en question la conclusion des auteurs en mentionnant que le nombre de cas de DAA dans leur étude était trop faible pour conclure de façon définitive sur l'effet protecteur du probiotique. De plus, lorsque la valeur du risque relatif est transformée en une différence de risque, la différence observée n'est plus statistiquement significative.

L'étude de Lewis et coll. (1998) a été menée auprès de patients hospitalisés, âgés de 70 à 85 ans. L'objectif était de déterminer si l'administration de *S. boulardii* concomitante à une antibiothérapie réduisait l'incidence des DAA et des DACD. La durée de l'antibiothérapie variait entre cinq et huit jours. Le nombre et le type d'antibiotiques utilisés dans chacun des groupes étaient semblables. Après le traitement, la proportion de patients dans le groupe probiotique qui avaient développé une DAA n'était pas statistiquement différente de celle dans le groupe placebo. La cytotoxine B a été détectée par culture cellulaire chez cinq et trois patients appartenant respectivement aux groupes probiotique et témoin. Globalement, quatre cas de DACD (diarrhée et présence de la cytotoxine) ont été rapportés, mais la répartition entre les deux groupes n'est pas spécifiée. De plus, les auteurs de la revue (Dendukuri, 2005b) rapportent qu'on ne peut déterminer si l'assignation au traitement était dissimulée aux cliniciens.

L'étude de Thomas et coll. (2001) visait à déterminer l'efficacité du LGG (n = 133) en comparaison avec un placebo (n = 134) pour prévenir les DAA et les DACD. La durée de l'antibiothérapie de même que la proportion de β -lactames administrées étaient similaires entre les groupes. Cependant, les autres classes d'antibiotiques utilisées n'étaient pas précisées. Les auteurs n'ont pas observé de différence dans l'incidence de DAA entre l'un ou l'autre des groupes après 14 jours de traitement (Tableau 8). Le nombre de cas de DACD était faible dans les groupes probiotique et témoin, soit respectivement de deux et trois (Tableau 9). La confirmation des cas de *C. difficile* a été réalisée à partir d'une analyse rétrospective des dossiers médicaux sans que ne soit précisée la méthode diagnostique utilisée.

L'étude de Plummer et coll. (2004) visait à examiner l'effet de l'administration d'un mélange de *L. acidophilus* et de *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*) sur l'incidence des diarrhées chez des personnes âgées sous antibiothérapie. Au total, 138 patients ont complété l'étude, soit 69 dans le groupe probiotique et 69 dans le groupe placebo. L'intervention devait débuter dans les 36 heures suivant la prescription d'un antibiotique pour une durée de moins de 20 jours. Dans chaque groupe, 15 patients (21,7 %) ont développé des symptômes de diarrhée. Parmi ces patients, la toxine de *C. difficile* A ou B a été détectée chez deux patients dans le groupe probiotique et chez cinq patients dans le groupe témoin. Cependant, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. L'étude ne possédait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter des différences significatives entre les groupes. De plus, les patients ayant un résultat négatif pour le *C. difficile* n'ont pas été testés pour la présence des toxines. Selon les auteurs de la revue, la faible sensibilité de la culture de selles pour détecter le *C. difficile* est associée à des faux résultats négatifs et a conduit à ne pas mesurer la présence des toxines et de la diarrhée chez certains participants. Enfin, aucune analyse statistique n'a été faite pour ajuster les différences observées entre les groupes pour le type, la dose et la durée de l'antibiothérapie ainsi que pour la durée d'hospitalisation et les antécédents de DACD des patients. Tel que décrit pour l'étude de Surawicz et coll. (1989), la faible sensibilité de la culture de selles pour détecter le *C. difficile* a pu entraîner de faux résultats négatifs chez des participants pour lesquels la présence des toxines et le risque de diarrhée n'ont pas été évalués.

Pour les auteurs de cette revue systématique, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour appuyer l'utilisation clinique des probiotiques pour prévenir les DACD en milieu hospitalier. Selon eux, l'hétérogénéité des études ne permet pas de combiner les résultats dans une méta-analyse. Parmi les limites observées dans les ECR, mentionnons l'absence d'uniformité dans la définition de cas de diarrhée et de DACD ainsi que l'évaluation de différents types et régimes posologiques de probiotiques. De plus, une durée de suivi inférieure à six semaines dans trois études (Surawicz, 1989; Lewis, 1998 et Thomas, 2001) serait insuffisante pour détecter tous les cas de DACD.

TABLEAU 7 – TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES

Auteur, année Probiotique (s)	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée de l'intervention	Compareur
Adam, 1977 <i>S. boulardii</i>	Début de l'antibiothérapie	Capsule	1 capsule QID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo
Gotz, 1979 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	NR	Sachet de granules	1 sachet QID 5 jours	Placebo
Borgia, 1982 SF68	Début de l'antibiothérapie	Capsule	P1 : 1 capsule (75 x 10 ⁶ bactéries) P2 : 2 capsules P3 : 3 capsules NR	1 groupe sans traitement et 1 groupe avec vitamines
Surawicz, 1989 <i>S. boulardii</i>	Dans les 48 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Capsule	2 capsules (500 mg) BID Jusqu'à 2 sem. après l'antibiothérapie	Placebo
McFarland, 1995 <i>S. boulardii</i>	Dans les 72 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Capsule	2 capsules (500 mg) BID Jusqu'à 3 jours après l'antibiothérapie (max. 28 jours)	Placebo
Lewis, 1998 <i>S. boulardii</i>	Début de l'antibiothérapie	Capsule	113 mg BID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo

Auteur, année Probiotique (s)	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée de l'intervention	Comparateur
Madeo, 1999 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	NR	Sachet de granules dissoutes dans de l'eau ou du jus de fruit	1 sachet ID 15 jours	Placebo
Orrhage, 2000 <i>B. longum</i> + <i>L. acidophilus</i>	Début de l'antibiothérapie	Lait fermenté	250 ml contenant du <i>B. longum</i> de 5×10^7 à 2×10^8 UFC par ml et du <i>L. acidophilus</i> de 2 à 3×10^8 UFC ID par ml 21 jours	Placebo
Armuzzi, 2001a LGG	Début de l'antibiothérapie	Poudre dissoute dans l'eau	6×10^9 UFC BID 14 jours	Placebo
Armuzzi, 2001b LGG	Début de l'antibiothérapie	Poudre dissoute dans l'eau	6×10^9 UFC BID 14 jours	Sans traitement
Thomas, 2001 LGG	Dans les 24 heures suivant le début l'antibiothérapie	Capsule	10×10^9 UFC BID 14 jours	Placebo
Cremonini, 2001 P1 : <i>S. boulardii</i> P2 : LGG + (<i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i>)	Début de l'antibiothérapie	Sachet/NR	5×10^9 UFC ID (pour <i>S. boulardii</i> et pour <i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i>) ou 6×10^9 UFC (LGG) BID 14 jours	Placebo
Ahuja, 2002 <i>Lactobacillus</i>	Début de l'antibiothérapie	NR	250 mg QID 5 jours	Placebo
Nista, 2004 <i>B. clausii</i>	Début de l'antibiothérapie	NR	2×10^9 spores TID 14 jours	Placebo
Plummer, 2004 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	Dans les 36 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Capsule	2×10^{10} UFC ID 20 jours	Placebo
Beausoleil, 2007 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	Dans les 48 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Lait fermenté	49 g les 2 premiers jours et 98 g par la suite, min. 50×10^9 UFC ID Pour la durée de l'antibiothérapie	Placebo
Hickson, 2007 <i>L. casei</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	Dans les 48 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Yogourt à boire	97 ml contenant 1×10^8 UFC par ml de LGG + 1×10^8 UFC/ml de <i>S. thermophilus</i> + 1×10^7 UFC/ml de <i>L. bulgaricus</i> BID 1 sem. après l'antibiothérapie	Placebo (lait frappé sans probiotiques)
Gao, 2010 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	Dans les 36 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Capsule	P1 : 1 capsule de 50×10^9 UFC ID P2 : 2 capsules de 50×10^9 UFC BID 5 jours après antibiothérapie	Placebo
Lönnermark, 2010 <i>L. plantarum</i>	Dans les 48 heures suivant le début de l'antibiothérapie	Breuvage	200 ml contenant 5×10^7 UFC par ml ID Une semaine après antibiothérapie	Placebo

NR : non rapporté; P : groupe probiotique; T : groupe témoin

Scheike et coll. (2006)

Le rapport d'évaluation publié au Royaume-Uni et qui a été présenté précédemment (Scheike, 2006) incluait 14 ECR dont la taille d'échantillon varie de 23 à 308 adultes. Cinq de ces études (Surawicz, 1989; McFarland, 1995; Lewis, 1998; Thomas, 2001 et Plummer, 2004) sur la prévention des DACD ont été présentées dans la revue de Dendukuri et coll. (2005a et 2005b). Les autres études sont brièvement décrites ci-dessous.

Quatre ECR ont été réalisés auprès d'individus sous triple thérapie pour l'éradication d'*H. pylori* (Armuzzi, 2001a; Armuzzi, 2001b; Cremonini, 2001; Nista, 2004). Ces études visaient à déterminer si l'ajout d'un probiotique réduisait le risque de DAA. Les

probiotiques utilisés étaient composés des souches suivantes : LGG (Armuzzi, 2001a et b), *Bifidobacterium clausii* (*B. clausii*) (Nista, 2004), LGG combiné à *L. acidophilus*, *Lactobacillus lactis* (*L. lactis*) et *S. boulardii* (Cremonini, 2001). Le probiotique a été comparé à un placebo dans trois des ces études (Armuzzi, 2001a; Cremonini, 2001 et Nista, 2004). L'ajout d'un probiotique a été associé à une diminution de l'incidence des DAA dans ces quatre études (Tableau 8).

L'étude d'Adam et coll. (1977) a mesuré l'incidence de DAA chez 199 patients ayant reçu du *S. boulardii* et 189 patients ayant reçu un placebo. Il s'agissait de sujets âgés de 15 ans et plus traités pour une durée minimale de cinq jours avec des β -lactames ou des tétracyclines pour des infections respiratoires. Pendant le suivi d'une semaine, 4,5 % des patients du groupe probiotique ont souffert de diarrhées comparativement à 17,5 % des patients du groupe placebo (RR : 0,26; IC à 95 % : 0,13 à 0,53).

Gotz et coll. (1979) ont mené une étude pour évaluer l'efficacité de *L. acidophilus* et de *L. bulgaricus* pour prévenir les diarrhées associées à la prise d'ampicilline chez des patients âgés en moyenne de 65 ans. Le probiotique était administré pendant toute la durée de l'antibiothérapie. Cependant, la dose du probiotique et sa durée d'administration n'étaient pas précisées. L'incidence de DAA observée dans chacun des groupes n'était pas statistiquement différente (Tableau 8). De plus, 25 % des sujets du groupe probiotique n'ont pas complété l'étude.

L'étude de Madeo et coll. (1999) a été réalisée auprès de personnes âgées en moyenne de 81 ans. Un mélange de *L. acidophilus* et de *B. bifidum* a été administré à 30 patients. Plusieurs antibiotiques étaient utilisés pour une durée qui n'était pas précisée. L'incidence de DAA dans le groupe probiotique a été comparée à celle observée dans deux groupes de 18 patients ayant reçu un traitement actif constitué de maltodextrine ou un placebo. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe probiotique et les groupes témoins quant à l'incidence de DAA (Tableau 8).

TABLEAU 8 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DAA CHEZ LES ADULTES

Auteur, année, Probiotique (s)	n analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Incidence de la diarrhée		
			Nombre de cas		RR (IC à 95%) ou valeur p
			P (%)	T (%)	
** Adam, 1977 <i>S. boulardii</i>	199/189	± 7	9 (4,5)	33 (17,5)	0,26 (0,13 à 0,53)
Gotz, 1979 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	36/43	NR	3 (8,3)	9 (20,9)	0,40 (0,12 à 1,36)
ND Borgia, 1982 SF68	P+T : 115/75 P1 :39 P2 :38 P3 : 38	± 60	3 (2,6) 2 (5,1) 0 1 (2,6)	11 (14,7)	p < 0,01
** Surawicz, 1989 <i>S. boulardii</i>	116/64	± 21	11 (9,5)	14 (21,9)	0,43 (0,21 à 0,90)
** McFarland, 1995 <i>S. boulardii</i>	97/96	49	7 (7,2)	14 (14,6)	0,49 (0,21 à 1,17)
** Lewis, 1998 <i>S. boulardii</i>	33/36	7	7 (21,2)	5 (13,9)	1,53 (0,54 à 4,35)
ND Madeo, 1999 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	30/36	25	4 (13,3)	2 (5,6)	2,40 (0,47 à 12,21)
**Orrhage, 2000 <i>B. longum</i> + <i>L. acidophilus</i>	9/20	21	5 (55,6)	8 (40,0)	1,39 (0,63 à 3,07)
ND Armuzzi, 2001a LGG	30/30	21	1 (3,3)	9 (30,0)	0,11 (0,01 à 0,82)
ND Armuzzi, 2001b LGG	60/60	35	4 (6,7)	14 (23,3)	0,29 (0,10 à 0,82)
**Thomas, 2001 LGG	133/134	21	39 (29,3)	40 (29,9)	0,98 (0,68 à 1,42)
Cremonini, 2001 • <i>S. boulardii</i> • LGG + (<i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i>)	21/20 42/20	21	1 (4,8) 2 (4,8)	6 (30,0) 6 (30,0)	0,16 (0,02 à 1,20) 0,16 (0,04 à 0,72)

Auteur, année, Probiotique (s)	n analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Incidence de la diarrhée		
			Nombre de cas		RR (IC à 95%) ou valeur p
			P (%)	T (%)	
*Ahuja, 2002 <i>Lactobacillus</i>	545/195	7	0	26 (13,3)	Ne peut être estimé p < 0,001
ND Nista, 2004 <i>B. clausii</i>	54/52	28	5 (9,3)	16 (30,8)	0,30 (0,12 à 0,76)
ND Plummer, 2004 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	69/69	20	20 (29,0)	24 (34,8)	0,83 (0,51 à 1,36)
**Beausoleil, 2007 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	44/45	21 post- antibiothérapie	7 (15,9)	16 (35,6)	0,45 (0,20 à 0,98) 0,34 (0,13 à 0,94) †
**Hickson, 2007 <i>L. casei</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	57/56	35 post- antibiothérapie	7 (12,3)	19 (33,9)	0,25 (0,07 à 0,85) †
**Gao, 2010 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	P1 : 85 P2 : 86 T : 84	26 post- antibiothérapie	24 (28,2) 13 (15,5)	37 (44,1)	p = 0,02 p ≤ 0,001
**Lönnermark, 2010 <i>L. plantarum</i>	80/83	14 à 21 post- antibiothérapie	6 (7,5)	5 (6,0)	1,4 (0,33 à 6,0) ‡

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée

† ajusté pour l'âge, le sexe, les raisons et le nombre d'antibiotiques, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'indice de masse corporelle, l'albumine, la thyroxine, le décompte des leucocytes, la protéine C et la concentration plasmatique de la créatinine, du potassium et du sodium.

‡ ajusté pour l'âge et le sexe.

L'étude expérimentale menée par Orrhage et coll. (2000) visait à étudier la flore intestinale chez 30 volontaires sains âgés en moyenne de 28 ans, et ce, avant, pendant et après une antibiothérapie de sept jours. Un groupe a reçu un mélange de *B. longum*, de *L. acidophilus* et d'oligofructose et a été comparé à deux autres dont l'intervention était soit un supplément de lait avec oligofructose, soit uniquement le supplément de lait. La proportion de sujets dans le groupe probiotique qui ont développé une diarrhée était de 55,6 % comparativement à 40 % pour ceux des deux autres groupes combinés (Tableau 8). Toutefois, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence.

Scheike et coll. (2006) ont combiné les résultats des ECR dans une méta-analyse. Ils présentent des résultats chez les adultes selon les catégories d'âge issues des études primaires : adultes (18 à 65 ans), personnes âgées (> 65 ans) et personnes de plus de 18 ans. Un effet protecteur attribuable aux probiotiques a été observé uniquement en regroupant les études primaires qui incluaient des participants âgés de 18 à 65 ans (Adam, 1977; Armuzzi, 2001a; Armuzzi, 2001b; Cremonini, 2001; Nista, 2004) soit un risque relatif de 0,48 (IC à 95 % : 0,33 à 0,70). Sur la base des études recensées, les auteurs ont conclu que les probiotiques pourraient être efficaces pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes, mais que la diversité des types de probiotiques et les doses utilisées dans chacune des études ne permettaient pas d'établir des recommandations précises quant au choix du probiotique et du groupe de patients à privilégier. Les nombreuses limites observées dans les études primaires questionnent la pertinence de combiner les résultats dans une méta-analyse. Parmi celles-ci, mentionnons l'hétérogénéité des populations étudiées qui incluent des volontaires sains, des sujets hospitalisés ou non, des écarts importants dans l'étendue d'âge des participants, la possibilité de manquer des cas de DAA en raison d'un suivi trop court de même que la définition de cas de diarrhée qui varie d'une étude à l'autre. D'ailleurs, six d'entre elles n'ont pas précisé de définition de cas de DAA (Orrhage, 2000; Armuzzi, 2001a; Armuzzi, 2001b; Cremonini, 2001; Nista, 2004 et Plummer, 2004). Fait à noter, des résultats statistiquement significatifs ont été observés dans quatre de ces études (Armuzzi, 2001a; Armuzzi, 2001b; Cremonini, 2001; Nista, 2004). Parmi les sept études dans lesquelles une définition de cas de diarrhée était précisée, seulement deux suggèrent un effet protecteur significatif des probiotiques pour la prévention des DAA (Adam, 1977 et Surawicz, 1989).

McFarland (2006)

La revue de McFarland (2006) décrite précédemment incluait 15 ECR portant sur la prévention des DAA chez les adultes dont un seul (Borgia, 1982) n'était pas inclus dans les revues systématiques déjà présentées. L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle du SF68 dans la prévention des effets indésirables liés à la prise d'antibiotiques à long terme chez des patients hospitalisés pour tuberculose chronique. Dans cette étude, cinq groupes de 40 patients ont été randomisés pour recevoir des probiotiques à différentes doses, des vitamines ou aucun traitement. L'incidence de diarrhée était plus faible dans les trois groupes traités avec des probiotiques. Toutefois, la méthode de randomisation n'est pas décrite et il n'est pas précisé si l'étude a été réalisée à l'insu des chercheurs et des patients.

La conclusion de l'auteure de la revue systématique (McFarland, 2006) est à l'effet que plusieurs types de probiotiques (*L. rhamnosus*, *S. boulardii* et différents mélanges) semblent efficaces pour prévenir les DAA mais seul le *S. boulardii* serait efficace pour la prévention des DACD. Toutefois, on remarque que les populations des études primaires ainsi que les modalités d'administration des probiotiques sont hétérogènes. De plus, la puissance statistique est faible et la période de suivi est insuffisante pour détecter tous les cas de DAA dans plusieurs études.

Kale-Pradhan et coll. (2010)

La revue de Kale-Pradhan et coll. (2010) présentée dans la section sur la prévention chez les enfants incluait six ECR réalisés chez des adultes, dont quatre ont été décrits précédemment (Gotz, 1979; Thomas, 2001; Armuzzi, 2001a et Cremonini, 2002). Les deux autres études incluses (Ahuja, 2002 et Beausoleil, 2007) sont résumées ci-après.

TABLEAU 9 – SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES DACD CHEZ LES ADULTES

Auteur, probiotique (s)	année,	n analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Incidence de la diarrhée		RR (IC à 95 %) ou valeur p
				Nombre de cas		
				P (%)	T (%)	
**Surawicz, 1989 <i>S. boulardii</i>		91/47	Minimum 8	2 (2,2)	1 (2,1)	1,03 (0,10 à 11,10) ^a
**McFarland, 1995 <i>S. boulardii</i>		97/96	49	3 (3,1)	4 (4,2)	0,74 (0,17 à 3,23)
** Thomas, 2001 LGG		133/134	21	2 (1,5)	3 (2,2)	0,67 (0,11 à 3,96)
Plummer, 2004, <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>		69/69	20	2 (2,9)	6 (8,7)	0,33 (0,07 à 1,59)
** Beausoleil, 2007 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>		44/45	21 post-antibiothérapie	1 (2,3)	7 (15,6)	0,13 (0,02 à 1,11) ^b
**Hickson, 2007 <i>L. casei</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>		56/53	35 post-antibiothérapie	0	9 (17,0)	Ne peut être estimé
**Gao, 2010 <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>		P1 : 85 P2 : 86 T : 84	26 post-antibiothérapie	8 (9,4) 1 (1,2)	20 (23,8)	p = 0,03 p = 0,002
**Lönnermark, 2010 <i>L. plantarum</i>		74/76	7 à 14 jours post-antibiothérapie	1	0	Ne peut être estimé

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; ** Étude financée par une compagnie

^a Les différences de risque rapportées par Dendukuri (2005b) ont été transformées en RR et les IC à 95 % ont été calculés.

^b ajusté pour l'âge, le sexe, les antécédents de DAA et de DACD, le type, la durée et le nombre d'antibiotiques, l'hospitalisation dans un milieu avec un taux élevé de DACD, les médicaments pouvant affecter la motilité intestinale, la consommation de yogourt et la gravité de la condition médicale.

L'étude menée par Ahuja et coll. (2002) visait à comparer l'incidence des DAA chez des patients opérés pour une cataracte et recevant de l'ampicilline et de la cloxacilline (n = 195) ou la même antibiothérapie combinée à un lactobacille (n = 545). Lors du suivi réalisé sept jours après la chirurgie, aucun patient dans le groupe probiotique n'avait rapporté de diarrhée. Dans le groupe placebo, 26 patients (13,3%) rapportaient avoir eu de la diarrhée. Cet essai a toutefois été rejeté par les auteurs de deux revues

systématiques (Scheike, 2006 et McFarland, 2006) puisqu'il ne s'agissait pas d'un ECR ou que l'espèce à laquelle le probiotique appartenait n'était pas spécifiée.

L'étude de Beausoleil et coll. (2007) a été réalisée dans un hôpital de la région de Montréal. Au total, 89 patients ont été assignés pour recevoir soit du Bio-K+, une formule composée de *L. acidophilus* et de *L. casei* (n = 44) ou un placebo (n = 45). L'incidence des DAA 21 jours après la fin de l'antibiothérapie était plus faible dans le groupe sous probiotique comparativement au placebo (RR : 0,45; IC à 95 % : 0,20 à 0,98). Le risque relatif ajusté pour tenir compte des différences entre les groupes en ce qui a trait aux variables potentiellement associées aux DAA et aux DACD était également statistiquement significatif (RR ajusté: 0,34 (0,13 à 0,94)). L'incidence de DACD était plus faible dans le groupe probiotique, mais la différence observée n'était pas statistiquement significative (Tableau 9). Dans cette étude, la méthode de randomisation et l'insu étaient peu décrits. De plus, des pertes au suivi de 9 % dans le groupe probiotique et de 20 % dans le groupe placebo ont été observées.

Les auteurs de la revue systématique (Kale-Pradhan, 2010) ont conclu que l'administration d'un lactobacille à des adultes conjointement à un traitement avec des antibiotiques pouvait réduire le risque de DAA comparativement à un placebo (RR : 0,24; IC à 95 % : 0,08 à 0,75). Toutefois, les faiblesses méthodologiques des études portant sur l'administration d'un lactobacille rapportées précédemment ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité spécifique d'un probiotique composé de lactobacille.

3.4.2. Mise à jour des revues systématiques

Hickson et coll. (2007)

L'ECR mené par Hickson et coll. (2007) a été réalisé auprès de patients traités avec des antibiotiques et âgés en moyenne de 74 ans. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'un mélange de probiotiques composé de *L. casei*, de *S. thermophilus* et de *L. bulgaricus* pour prévenir les DAA et les DACD. Parmi les 1760 patients considérés, 1263 n'ont pas été retenus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères de sélection comme la prise d'antibiotiques et l'intolérance au lactose ou aux produits laitiers. De plus, 362 ont refusé de participer, n'ont pu être évalués ou ont été exclus parce qu'ils ne respectaient pas le traitement. Les analyses ont porté sur 69 patients dans le groupe probiotique et 66 dans le groupe placebo. La proportion de cas de DAA observée dans le groupe probiotique et dans le groupe témoin, en ajustant pour différents facteurs (Tableau 8), était respectivement de 12 % et 34 % (p = 0,007). Aucun cas de DACD n'a été observé dans le groupe probiotique alors que neuf cas ont été rapportés dans le groupe témoin (p = 0,001). Les auteurs concluent que cette combinaison de probiotiques réduit l'incidence des DAA et des DACD chez des patients hospitalisés de plus de 50 ans. Selon les auteurs, l'insu pourrait avoir été compromis par le format des bouteilles du placebo et du probiotique qui était différent. De plus, ils ajoutent que les difficultés de recrutement des participants soulèvent des questions quant à la capacité de généraliser les résultats observés. D'autres limites que celles rapportées par les auteurs pourraient également affecter la validité des résultats. D'abord, notons qu'un biais de sélection est possible puisque seulement 7,6 % des 1760 patients approchés ont été retenus. Ce type de biais ne peut être contrôlé par l'ajustement des résultats. La mesure de la fréquence des diarrhées évaluée à l'occasion d'un téléphone hebdomadaire soulève la possibilité d'un biais de rappel. La validité de cette mesure n'est également pas connue. À noter que les pertes au suivi dans cette étude s'élèvent à 16 %. La faible sensibilité du test utilisé pour la détection du *C. difficile* (recherche de la toxine A) pourrait avoir limité la capacité à détecter des cas. L'utilisation de lait comme placebo pourrait aussi avoir biaisé les résultats en raison du risque de diarrhée associée à l'intolérance au lactose. L'exclusion de sujets basés sur la connaissance de cette condition ne permet pas d'éliminer complètement ce biais. Compte tenu de ces faiblesses, il n'est pas clairement démontré que l'utilisation des probiotiques chez des personnes âgées prévient les DAA et les DACD.

Gao et coll. (2010)

Le second ECR identifié (Gao, 2010) avait pour objectif d'évaluer si l'utilisation du BioK+ (*L. acidophilus* et *L. casei*) en prophylaxie pouvait réduire l'incidence des DAA et des DACD chez des adultes hospitalisés et si cet effet était dépendant de la dose administrée. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés entre 50 et 70 ans, hospitalisés pour une période minimale de cinq jours et traités avec de la pénicilline, une céphalosporine ou de la clindamycine pour une période de quatre à 14 jours. Les critères d'exclusion étaient les suivants : antibiothérapie dans les 30 jours précédant le recrutement, immunosuppression, consommation d'autres probiotiques, atteinte d'une maladie intestinale non stabilisée ou un épisode de DACD durant les trois mois avant le recrutement. Parmi les 376 patients admissibles, 255 ont été randomisés en trois groupes qui recevaient un placebo (n = 84), une capsule (n = 85) ou deux capsules (n = 86) de Bio-K+. L'incidence de DAA était moindre dans les groupes recevant une dose élevée ou faible du probiotique soit respectivement 15,5 et 28,2 % comparativement au groupe placebo (44,1 %). En ce qui a trait aux cas de DACD (détection de la toxine B), l'incidence était respectivement de 1,2 %, 9,4 %

et 23,8 % dans les groupes probiotiques avec une faible dose et une dose élevée et le groupe placebo. Les auteurs ont conclu que le probiotique était efficace pour réduire le risque de DAA et de DACD et qu'un effet dose-réponse était observé. Toutefois, certaines limites doivent être prises en considération. D'abord, bien que les groupes probiotique et placebo soient semblables pour la plupart des variables démographiques, on remarque que la proportion de sujets traités à la clindamycine était plus faible dans le groupe placebo. Ce type d'antibiotiques est associé à un risque plus élevé de diarrhée et pourrait avoir contribué à une surestimation ou sous-estimation de l'effet du probiotique. De plus, aucune information relative à la consommation de médicaments pouvant affecter la motilité intestinale n'était présentée. Enfin, une proportion considérable des patients admissibles (32,2 %) ont refusé de participer à l'étude.

Lönnermark et coll. (2010)

L'ECR de Lönnermark et coll. (2010) visait à évaluer l'effet préventif de l'administration de *L. plantarum* sur le développement de DAA chez des patients âgés de 16 ans et plus. Un total de 80 patients ont reçu un breuvage contenant du *L. plantarum* alors que 83 autres ont plutôt reçu un placebo. Le traitement par probiotique était introduit dans les 48 heures suivant le début d'une antibiothérapie et poursuivi jusqu'à une semaine suivant la fin de la prise de l'antibiotique. L'incidence de DAA observée dans chacun des groupes n'était pas différente. Les auteurs rapportent toutefois que la fréquence de selles molles ou liquides, qui ne faisait pas partie des critères de définition de cas de diarrhée, était plus élevée dans le groupe placebo. Un seul cas de DACD a été observé dans cette étude et il s'agissait d'un patient dans le groupe probiotique qui était déjà porteur asymptomatique du *C. difficile* lors de la randomisation. Cette étude comporte certaines faiblesses. Ainsi, près de la moitié des participants (46,6 %) n'ont pas complété l'étude. De plus, la proportion des patients ayant reçu simultanément plus d'un antibiotique était plus faible dans le groupe probiotique. La proportion de patients ayant reçu un antibiotique de la classe des céphalosporines, qui est associée à un risque plus grand de DAA, était plus élevée dans le groupe placebo. Cette différence entre les groupes, même si elle n'est pas statistiquement significative, pourrait avoir biaisé les résultats en faveur des probiotiques.

3.4.3. Synthèse des données probantes

En conclusion, l'hétérogénéité et la faible qualité des ECR disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes. Bien que quatre études aient porté sur l'utilisation du *S. boulardii* et trois sur le LGG, les résultats disponibles selon l'espèce de probiotique ne sont pas suffisamment cohérents pour en tirer des conclusions. Le niveau de preuve quant à l'efficacité des probiotiques (supériorité, égalité ou infériorité) pour la prévention des DAA, en comparaison à un placebo ou à aucun traitement est indéterminé. Par ailleurs, le niveau de preuve quant à l'efficacité des probiotiques (supériorité ou égalité) pour la prévention des DACD, en comparaison à un placebo, est indéterminé.

3.5. Probiotiques pour le traitement des diarrhées

3.5.1. Généralités sur les diarrhées infectieuses

Les diarrhées infectieuses peuvent être aiguës ou chroniques, lorsque la durée est supérieure à 14 jours (Guandalini, 2009). Divers seuils de durée sont cependant utilisés selon les organismes. Les diarrhées sont d'origine virale, bactérienne ou parasitaire. Les principales causes de diarrhées et leur fréquence dans les pays développés sont présentées au Tableau 10. Certains médicaments, des allergies ou des intolérances alimentaires, des entérites et des maladies du système digestif peuvent également constituer des causes de diarrhée. Les infections à rotavirus chez les adultes sont généralement asymptomatiques. Elles représentent, chez les enfants, la cause la plus fréquente des diarrhées (Guandalini, 2009). Les enfants de deux ans et moins sont les plus vulnérables à une infection à rotavirus (Guandalini, 2009).

TABLEAU 10 - PRINCIPALES CAUSES ET FRÉQUENCE DES DIARRHÉES INFECTIEUSES EN PAYS DÉVELOPPÉS

Origine	Agent infectieux	Fréquence (%)
Virale	Rotavirus	25 à 40
	Norovirus	10
	Astrovirus	4 à 9
	Calicivirus	1 à 20
	Adénovirus de type entérique	2 à 4
Bactérienne	<i>Campylobacter jejuni</i>	6 à 8
	<i>Salmonella</i>	3 à 7
	<i>Escherichia coli</i>	3 à 5
	<i>Shigella</i>	0 à 3
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 à 2
	<i>C. difficile</i>	0 à 2
Parasitaire	<i>Cryptosporidium</i>	1 à 3
	<i>Giardia lamblia</i>	1 à 3

Source: Guandalini (2009)

3.5.2. Traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants

Quatre revues systématiques portant sur l'utilisation des probiotiques dans le traitement des diarrhées chez les enfants ont été retenues après évaluation de la qualité (Szajewska, 2001; Allen, 2003; Szajewska, 2007a et Szajewska, 2007b). Ces revues systématiques sont présentées à l'Annexe 6. Les résultats de ces revues de même que ceux des ECR identifiés lors de la mise à jour sont décrits selon l'espèce de probiotique évaluée dans les sections suivantes. Les résultats concernant spécifiquement les diarrhées à rotavirus sont présentés au Tableau 20.

3.5.2.1. LGG pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants

Trois revues systématiques qui regroupent 12 ECR portant sur l'administration du LGG pour traiter les diarrhées infectieuses chez les enfants ont été retenues (Szajewska, 2001; Allen, 2003 et Szajewska, 2007a). La mise à jour a permis de retracer cinq nouveaux ECR (Szymanski, 2006; Basu, 2007, Canani, 2007, Misra, 2009 et Basu, 2009). Les caractéristiques des populations incluses dans ces 17 ECR sont présentées au Tableau 11 alors que les détails de l'intervention et les résultats les sont aux tableaux 12 et 13.

Szajewska et coll. (2001)

Une première revue systématique réalisée par Szajewska et coll. (2001) visait à évaluer l'efficacité des probiotiques pour la prévention et le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants. Les auteurs rapportent peu d'information sur la qualité méthodologique des études incluses et ils ont exclu une étude *a posteriori*. Les résultats des études incluses dans cette revue sont présentés ci-dessous.

L'étude d'Isolauri et coll. (1991) avait pour objectif d'évaluer la fréquence et la durée des diarrhées avec la prise de probiotiques chez des enfants hospitalisés. Un groupe de 47 enfants a reçu du LGG. Le groupe de comparaison incluait 24 enfants traités avec un placebo. Des cas de diarrhées persistantes au troisième jour et plus ont été rapportés, soit huit dans le groupe probiotique et 14 dans le groupe placebo (RR : 0,29; IC à 95 % : 0,14 à 0,59). La durée moyenne de la diarrhée dans le groupe probiotique était réduite de 24 heures (IC à 95 % : -36,8 à -13,2).

Un autre ECR (Kaila, 1992) a été mené auprès d'enfants pour comparer l'efficacité du LGG (n = 22) et d'un placebo (n = 17) pour le traitement des diarrhées à rotavirus. Deux enfants dans le groupe probiotique et neuf dans le groupe placebo ont eu une diarrhée d'une durée de trois jours ou plus (RR: 0,17; IC à 95 % : 0,05 à 0,59). La durée moyenne de la diarrhée chez les enfants ayant reçu le probiotique était diminuée de 33,6 heures (IC à 95 % : -49,1 à -18,0) comparativement aux enfants du groupe placebo.

TABLEAU 11 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES SUR L'EFFICACITÉ DU LGG POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Pays n au départ (randomisés P/T)	Âge moyen des participants (étendue) (mois)	% hospitalisés au recrutement	Inclusion d'enfants dénutris (%)	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de la diarrhée
Isolauri, 1991 Finlande 71 (47/24)	P1 : 17,7 (4 à 45) P2 : 10,9 (4 à 45) T : 16,9 (4 à 45)	100	Non	>3 selles liquides durant les 24 h précédentes et durée < 7 jours	Dernière selle liquide
Kaila, 1992 Finlande 44 (NR)	P : 17,4 (7 à 37) T : 14,3 (7 à 37)	100	Non	Diarrhée aiguë de < 7 jours	Dernière selle liquide
Isolauri, 1994 Finlande 42 (21/21)	P+T: NR (5 à 28)	100	NR	>3 selles liquides durant les 24 h précédentes et durée < 7 jours	Pas de définition, à chaque jour la consistance des selles est notée (liquide, molle ou solide)
Sugita, 1994 Japon 32 (17/15)	P+T: ND (< 24)	100	NR	Diarrhée aiguë à rotavirus	Première selle formée
Raza, 1995 Pakistan 40 (21/19)	P: 11,5 (1 à 24) T: 14,4 (1 à 24)	100	Oui Exclus si malnutrition sévère	> 3 selles liquides dans les dernières 24 h et durée < 14 jours	N/AP
Pant, 1996 Thaïlande 39 (20/19)	P: 8,1(1 à 24) T: 8,8 (1 à 24)	100	Oui	> 3 selles liquides dans les dernières 24 h et durée < 14 jours	Première selle liquide
Guarino, 1997 Italie 100 (52/48)	P: 19,2 (3 à 36)‡ T: 19,5	0	Non	≥ 3 selles liquides par jour durant < 48 h	Dernière selle liquide ou molle (identifiée par la mère)
Shornikova, 1997a Russie 123 (59/64)	P+T : NR (1 à 36)	100	NR	≥ 1 selle liquide dans les 24 h précédentes, durée < 5 jours	Dernière selle liquide
Guandalini, 2000 Divers pays ^a (323 formulaires)	P : 12,1 (1 à 36) T : 12,5 (1 à 36)	86	NR	>4 selles liquides ou semi liquides durant 1 à 5 jours	Dernière selle liquide
Jasinski, 2002 Uruguay 97 (45/52)	P+T : ND (1 à 36)	ND	ND	≥ 3 selles liquides en 12 h ou 1 selle liquide ou semi liquide avec mucus, pus, ou du sang et durée < 5 jours	2 premières selles formées
Costa-Ribeiro, 2003 Brésil 124 (61/63)	P : 11 ^e (1 à 24) T : 9 ^e (1 à 24)~	100	Oui Exclus si malnutrition sévère	≥ 3 selles liquides ou molles par 24 h et ce durant les 72 h précédant l'admission	Passage de 2 selles semi- formées ou formées ou aucune selle durant 24 h
Salazar-Lindo, 2004 Pérou 179 (90/89)	P : 14,7 (3 à 36)‡ T : 14,9	100	Oui Exclus si malnutrition sévère	≥ 3 selles liquides par jour depuis moins de 48 h	Passage d'une selle formée ou aucune selle pour une période consécutive de 12 h

Auteur, année Pays n au départ (randomisés P/T)	Âge moyen des participants (étendue) (mois)	% hospitalisés au recrutement	Inclusion d'enfants dénutris (%)	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de la diarrhée
Szymanski, 2006 Pologne 93 (49/44)	P : 24,6 (2 à 36) [‡] T : 26,8	Hospitalisés et non hospitalisés, % NR	NR	≥ 3 selles par jour plus molles qu'à la normale qui pouvant contenir du sang, du pus ou du mucus et durée > 1 mais < 5 jour	Pas de selles anormales au cours des 12 dernières heures ou passage de la seconde selle normale (le premier des 2 événements)
Basu, 2007 Inde 662 (330/332)	P : 14,4 (NR) T : 14,2 (NR)	100	Oui (P: 70/T: 68)	≥ 3 selles liquides par jour	Passage de 2 selles molles ou formées consécutives ou pas de selles pour 12 h consécutives
Canani, 2007 Italie 192 (100/92)	P : 20 (13 à 25) T : 17 (11 à 28)~	0	Non	≥ 3 selles molles ou liquides par jour	Dernière selle anormale (molle ou liquide)
Misra, 2009 Inde 229 (111/118)	P : 13,3 (2 à 30) T : 13,3 (2 à 30)	100	Oui	>3 selles par jour, liquide ou prenant la forme du contenant	<3 selles par jour et une consistance plutôt solide
Basu, 2009 Inde 588 (P1:196; P2:196/196)	P : 19,0 (NR) T : 19,7 (NR)	100	Oui (P1: 66; P2: 54/T:61)	≥ 3 selles liquides par jour	Passage de 2 selles molles ou formées consécutives ou pas de selles pour 12 h consécutives

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; ND : document non disponible ou dans une langue autre que l'anglais ou le français;
~ âges médians; † étendue correspondant au critère d'inclusion

^a Pologne, Égypte, Croatie, Italie, Slovaquie, Pays-Bas, Grèce, Israël, Portugal et Angleterre.

L'étude de Shornikova et coll. (1997a) a comparé l'effet du LGG (n = 59) et d'un placebo (n = 64) sur la durée de la diarrhée aiguë chez les enfants. La durée de la diarrhée dans le groupe probiotique était inférieure à celle du groupe placebo, soit une différence moyenne de 26,4 heures (IC à 95 % : -47,9 à -4,91).

Guandalini et coll. (2000) ont également mené une étude chez les enfants pour évaluer l'effet de LGG sur les diarrhées aiguës. Au total, 147 patients ont reçu le LGG alors que 140 patients ont reçu un placebo. Szajewska et coll. (2001) rapportent une proportion de cas de diarrhée d'une durée de trois jours et plus dans le groupe probiotique plus faible, soit 25,2 % comparativement à 30,7 % dans le groupe placebo mais la différence n'est pas statistiquement significative⁶. De même, la durée de la diarrhée était moins longue de 13,6 heures en moyenne (IC à 95 % : -21,0 à -6,22) dans le groupe probiotique (Tableau 12).

Les auteurs de la revue systématique (Szajewska, 2001) ont conclu qu'il y avait un bénéfice cliniquement significatif mais modéré des probiotiques, particulièrement du LGG, pour le traitement des gastroentérites aiguës. Toutefois, les auteurs n'ont pas rapporté de résultats spécifiques au LGG, mais combinent plutôt plusieurs espèces différentes de probiotiques dans leur méta-analyse.

⁶ Szajewska et coll. (2001) rapportent un RR de 0,61 (IC à 95 % : 0,43 à 0,85). Toutefois, le nombre de cas dans le groupe témoin ne correspond pas à ce qui est présenté dans l'étude originale, soit 43 cas, donc 30,7 % plutôt que 41,4 %. Le RR recalculé (Hutchon, 2010) est de 0,82 (IC à 95 % : 0,65 à 1,19). Ces données correspondent au nombre d'enfants qui ont eu une diarrhée de 73 heures ou plus, tel que rapporté dans l'étude originale. Cette valeur est plus représentative du risque de diarrhées à quatre jours tel que présenté dans Allen et coll. (2003).

Allen et coll. (2003)

Allen et coll. (2003) ont réalisé une revue systématique dont l'objectif était d'évaluer l'effet des probiotiques administrés à des adultes et des enfants sur la fréquence et la durée des diarrhées infectieuses. Sept ECR portaient sur l'efficacité du LGG. Une description sommaire de ces études, à l'exception de celles décrites précédemment (Shornikova, 1997a et Guandalini, 2000) dans la revue de Szajewska et coll. (2001), est présentée ci-dessous.

L'étude d'Isolauri et coll. (1994) visait à évaluer l'effet du LGG administré à des enfants hospitalisés pour une diarrhée aiguë à rotavirus. Les 21 patients du groupe probiotique ont reçu le LGG alors que les 21 patients du groupe témoin n'ont reçu aucun traitement. La fréquence des diarrhées de trois jours ou plus était de 9,5 % dans le groupe probiotique alors que dans le groupe témoin elle était de 42,9 % (RR: 0,22; IC à 95 % : 0,05 à 0,91). En moyenne, la durée de la diarrhée a été réduite de 19,2 heures (IC à 95 % : -30,11 à -8,29) chez les enfants traités avec le LGG comparativement au groupe témoin.

Sugita et coll. (1994) ont réalisé une étude sur l'efficacité du LGG pour le traitement des diarrhées aiguës à rotavirus chez des enfants. Les participants âgés de moins de deux ans ont été séparés en deux groupes pour recevoir le probiotique (n = 17) ou aucun traitement (n = 15), à l'exception de la solution de réhydratation orale (SRO). Les auteurs rapportent que les diarrhées avaient duré en moyenne 36,0 heures de moins (IC à 95 % : -65,87 à -6,13) dans le groupe probiotique.

L'étude de Raza et coll. (1995) incluse dans cette revue portait sur l'administration du LGG comparativement à un placebo. Allen et coll. (2003) ne rapportent pas de résultat pour la fréquence de la diarrhée puisqu'ils ne considéraient cet indicateur qu'à partir de trois jours de traitement. Dans l'étude originale, les auteurs rapportent des résultats à la fin du traitement de deux jours, soit cinq cas de diarrhées dans le groupe probiotique comparativement à 12 dans le groupe placebo (RR : 0,42; IC à 95 % : 0,19 à 0,91)⁷.

Une étude visant à déterminer l'effet du LGG chez des enfants souffrant de diarrhées aiguës a été menée par Pant et coll. (1996). Le probiotique était administré à 20 enfants alors que 19 enfants ont reçu un placebo. Les résultats sont présentés pour le sous-groupe des enfants ayant des diarrhées liquides. La durée des diarrhées était réduite en moyenne de 33,6 heures (IC à 95 % -65,73 à -1,47) chez les participants recevant le probiotique comparativement à ceux du groupe témoin.

Une dernière étude (Guarino, 1997) a évalué l'efficacité clinique du LGG pour traiter des diarrhées aiguës de faible intensité chez des enfants non hospitalisés. Initialement, 52 patients ont été assignés au groupe probiotique et 48 au groupe témoin qui ne recevait aucun traitement à l'exception de la SRO. Une diminution moyenne de la durée de la diarrhée de 64,8 heures (IC à 95 % : -78,10 à -51,50) a été observée dans le groupe qui a reçu le probiotique (Tableau 12).

Les résultats combinés de ces études, rapportés par Allen et coll. (2003), indiquent que l'utilisation du LGG serait associée à une diminution moyenne de la durée de la diarrhée de 31,18 heures (IC à 95 % : -51,62 à -10,75). Ces auteurs concluent également que les probiotiques pourraient être efficaces en combinaison avec une SRO pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants. Cependant, ils mentionnent le besoin de recherches supplémentaires pour déterminer le type de probiotiques et la posologie nécessaires afin de développer des guides de pratiques. Les auteurs rapportent que plusieurs études ont été menées sur un petit échantillon de population et que la définition de début et de fin de diarrhée n'était pas uniforme entre les études. De plus, ils ajoutent que les études incluses comportaient pour la plupart des lacunes méthodologiques comme une dissimulation de l'attribution du traitement et une méthode pour assurer l'insu inadéquates de même que des pertes au suivi.

⁷ RR et IC à 95% calculés avec le calculateur de Hutchon (2010).

TABEAU 12 – INFORMATIONS RELATIVES À L'ADMINISTRATION DU LGG DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée intervention	Comparateur
Isolauri, 1991	Après 6 h de réhydratation	Lait fermenté (n = 24), poudre (n = 23)	10 ¹⁰⁻¹¹ UFC BID 5 jours	Placebo (yogourt fermenté et pasteurisé)
Kaila, 1992	Après 6 h de réhydratation	Lait fermenté	10 ¹⁰⁻¹¹ UFC BID 5 jours	Placebo (yogourt fermenté et pasteurisé)
Isolauri, 1994	Après 6 h de SRO	Poudre	10 ¹⁰ UFC BID 5 jours	Pas de traitement
Sugita, 1994	NR	NR	0,5 g TID 3 sem. et +	NR
Raza, 1995	4 à 6 h après SRO	SRO	10 ¹⁰⁻¹¹ UFC BID 2 jours	Placebo (microcristalline cellulose)
Pant, 1996	Après 6 h de réhydratation	SRO	10 ¹⁰⁻¹¹ UFC BID 2 jours	Placebo (microcristalline cellulose)
Guarino, 1997	Après 6 h de réhydratation	Lait ou formule	3x10 ⁹ UFC BID max. 5 jours	Placebo
Shornikova, 1997a	Début de la SRO	Poudre dans SRO, brevage ou nourriture	5 x 10 ⁹ UFC BID 5 jours	Placebo (poudre de cellulose)
Guandalini, 2000	Début de la SRO	Poudre dans SRO	Au moins 10 ¹⁰ UFC Variable	Placebo
Jasinski, 2002	NR/ND	Poudre dans SRO	10 ¹⁰ UFC NR	Placebo
Costa-Ribeiro, 2003	6 h et + de SRO	Poudre dans SRO	10 x 10 ⁹ UFC 7 jours ou fin de la diarrhée	Placebo (inuline)
Salazar-Lindo, 2004	Lorsque réhydraté	Lait en poudre ^a	10 ⁹ UFC par ml q4h Fin de la diarrhée ou max. 5 jours	Placebo (lait)
Szymanski, 2006	Lorsque réhydraté	Poudre dans glucose 10 %	1,2 x 10 ¹⁰ UFC/souche BID 5 jours	Placebo
Basu, 2007	Lorsque réhydraté	Poudre dans SRO	60 x 10 ⁶ UFC BID min. 7 jours	Placebo
Canani, 2007	3 à 6 h après SRO	Poudre dans eau	6 x 10 ⁹ UFC BID 5 jours	SRO
Misra, 2008	NR	Capsules ouvertes et ajoutées à l'alimentation liquide ou semi-liquide	Min. 1 x 10 ⁹ UFC 10 jours	Placebo (microcristalline cellulose)
Basu, 2009	Lorsque réhydraté	Poudre dans SRO	B : 10 ¹⁰ UFC BID C : 10 ¹² UFC BID Min. 7 jours	Placebo

SRO : solution de réhydratation orale; NR : non rapporté; ND : document non disponible ou dans une langue autre que l'anglais ou le français

^a Les patients recevaient 150 ml/kg/j de lait contenant le probiotique. Un volume de 100 ml contenait en moyenne 10¹¹ UFC.

TABLEAU 13 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DU LGG POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année (% rotavirus)	n analysés P/T	Durée moyenne des diarrhées (heures)			Fréquence des diarrhées		
		P	T	Différence P-T (IC) à 95 % ou valeur p	P (%)	T (%)	RR (IC à 95 %)
Isolauri, 1991 (82)	47/24	33,6	57,6	-24 (-36,8 à -13,2)	J3: 8 (17,0)	14 (58,3)	0,29 (0,14 à 0,59)
ND Kaila, 1992 (100)	22/17	26,4	60	-33,6 (-49,1 à -18,0)	J3: 2 (9,0)	9 (52,9)	0,17 (0,05 à 0,59)
Isolauri, 1994 (100)	21/21	36	55,2	-19,20 (-30,11 à -8,29)	J3: 2 (9,5)	9 (42,9)	0,22 (0,05 à 0,91)
^{AL} Sugita, 1994 (100)	16/11	91,2	127,2	-36,00 (-65,87 à -6,13)	-		
Raza, 1995 (NR)	16/16	-			J2: 5 (31)	12 (75,0)	0,42 (0,19 à 0,91) [†]
Pant, 1996 (NR)	14/12	45,6	79,2	-33,60 (-65,73 à -1,47)	-		
Guarino, 1997 (61)	52/48	76,8	141,6	-64,80 (-78,10 à -51,50)	-		
*Shornikova, 1997a (28)	59/64	64,8	91,2	-26,40 (-47,67 à -5,13)	-		
ND Guandalini, 2000 (35)	147/140 ^a	58,3	71,9	-13,60 (-21,02 à -6,18)	J3: 78 (53,1) J4: 37 (25,2)	75 (53,6) 43 (30,7)	0,99 (0,80 à 1,23) [†] 0,82 (0,65 à 1,19) [†]
^{NV} Jasinski, 2002 (40)	45/52	96	168	-72 (-92,16 à -51,84)	J10 : 1 (2,2)	5 (9,6)	0,23 (0,03 à 1,91)
*Costa-Ribeiro, 2003 (50)	61/63	38,2	39,1	0,96 (-2,40 à 0,48)	-		
*Salazar-Lindo, 2004 (32)	52/51 ^b	58,56	50,4	8,16 (-3,12 à 19,44)	-		
ND Szymanski, 2006 (45)	46/41	83,6	96	-12,4 (p = 0,36)	J7: 3 (6,1)	7 (15,9)	0,38 (0,11 à 1,26)
ND Basu, 2007 (75)	323/323	163,2	158,4	4,8 (p > 0,05)	-		
Canani, 2007 (NR)	100/92	78,5	115,5	-32 (-41 à -23); p < 0,001 ^c	-		
ND Misra, 2009 (26)	105/105	70,6	78	-7,44 (p = 0,2)	NR	NR	J3: 1,09 (0,77 à 1,54) J3+: 1,16 (0,97 à 1,39)
Basu, 2009 (57)	P1: 188; P2: 186/ T: 185	P1: 120,5 P2: 122,9	173,5	P1: -53,04 (p = 0,000) P2: -50,64 (p = 0,000)	-		

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapportée; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée; ^{NV} Financement non vérifiable car document non disponible ou dans une autre langue que le français ou l'anglais; [†] RR et IC à 95 % recalculés; J3 : risque de diarrhée au jour 3; J3+ : risque que la diarrhée dure plus de 3 jours

^a Dans cette étude, la taille de l'échantillon (n) réfère à un nombre de formulaires et non de patients.

^b Les analyses ont porté chez les enfants dont la durée des diarrhées n'excédait pas 120 heures.

^c La différence entre les médianes ne correspond pas à la soustraction des valeurs brutes. Elle a été calculée à l'aide d'une méthode statistique qui n'utilise pas directement les valeurs observées mais leur rang une fois ces valeurs réunies dans un même ensemble (U de Mann-Whitney).

Szajewska et coll. (2007a)

Szajewska et coll. (2007a) ont réalisé une revue systématique qui porte spécifiquement sur l'évaluation de l'efficacité du LGG pour traiter des diarrhées chez les enfants. Parmi les huit ECR inclus dans cette revue, cinq ont déjà fait l'objet d'une présentation (Isolauri, 1994; Raza, 1995; Guarino, 1997; Shornikova, 1997a et Guandalini, 2000). Les trois autres ECR sont décrits ci-dessous.

L'étude de Jasinski et coll. (2002) visait à déterminer si l'utilisation du LGG diminuait la durée des diarrhées. Chez les 45 enfants du groupe probiotique, la durée moyenne de la diarrhée était de 96 heures comparativement à 168 heures dans le groupe recevant uniquement la SRO (n = 52), soit une différence de 72 heures (IC à 95 % : -92,16 à -51,84) (Tableau 12). La fréquence des cas de diarrhées après 10 jours dans chaque groupe n'était pas statistiquement différente.

L'étude de Costa-Ribeiro et coll. (2003) a été effectuée auprès de 124 enfants, dont 61 ont consommé des probiotiques et 63 un placebo. La durée des diarrhées n'était pas différente entre les groupes (Tableau 12).

L'ECR de Salazar-Lindo (2004) a été mené auprès d'enfants souffrant de diarrhées aiguës. Les participants ont été randomisés pour recevoir le LGG qui était ajouté au lait en poudre et à de l'eau (n = 89) ou uniquement le lait en poudre et l'eau (n = 90). Dans le groupe probiotique, la durée moyenne des diarrhées était plus grande que celle observée dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 12).

Szajewska et coll. (2007a) ont combiné les résultats concernant les durées moyennes de diarrhée des huit ECR dans une méta-analyse. Selon cette analyse, l'ajout du LGG pour la prise en charge des cas de diarrhées aiguës pourrait réduire la durée moyenne de 25,92 heures (IC à 95 % : -44,88 à -6,72 heures). Toutefois, lorsque les résultats sont séparés selon le pays où l'étude a été réalisée, la diminution n'est statistiquement significative que pour les données combinées des études menées en Europe (Annexe 6). Les auteurs ont conclu à un effet modéré du LGG pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants dans les pays développés. Bien que ces études ne portent que sur un seul type de probiotique, d'autres éléments mettent en doute la pertinence de combiner les résultats dans une méta-analyse dont les doses de probiotiques, les populations étudiées, la définition et l'étiologie des diarrhées qui varient d'une étude à l'autre. De plus, certains résultats rapportés dans la revue systématique ne correspondent pas aux données des études originales.

3.5.2.2. Mise à jour des revues systématiques

Szymanski et coll. (2006)

Une étude réalisée par Szymanski et coll. (2006) visait à déterminer si une combinaison de trois souches de *L. rhamnosus* pouvait diminuer la durée des diarrhées infectieuses, particulièrement celles à rotavirus, chez les enfants (voir section rotavirus pour les résultats sur les diarrhées à rotavirus). Cette étude comptait 49 enfants ayant reçu un probiotique et 44 ayant reçu un placebo. La durée moyenne des diarrhées de toutes étiologies n'était pas statistiquement différente entre les groupes (Tableau 12). La fréquence de diarrhée de plus de sept jours était moins élevée dans le groupe probiotique mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 12). Les auteurs ont conclu que l'administration de *L. rhamnosus* ne diminuait pas la durée des diarrhées de toutes étiologies.

Canani et coll. (2007)

L'étude de Canani et coll. (2007) visait à évaluer l'efficacité de cinq probiotiques (*L. casei*, *S. boulardii*, *B. clausii*, SF68 et un mélange de *L. delbrueckii var bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* et *B. bifidum*) pour le traitement des diarrhées aiguës chez les enfants. L'étude s'est déroulée auprès de cinq groupes de 91 à 100 enfants qui ont reçu un des cinq probiotiques étudiés (tableaux 12 à 14) et d'un groupe témoin (n = 92) traité seulement avec une SRO. Les résultats montrent une diminution moyenne de 32 heures de la durée des diarrhées (p < 0,001) dans le groupe qui a reçu le *L. casei* (LGG) (Tableau 12). Selon les auteurs, l'efficacité des probiotiques pour réduire la durée et la gravité des diarrhées serait dépendante de la souche bactérienne utilisée. Parmi les limites identifiées, mentionnons tout d'abord qu'il s'agit d'une étude à simple insu. En effet, les parents connaissaient le traitement de leur enfant et l'évaluation des diarrhées était sous leur responsabilité. Comme mentionné précédemment, la validité de la mesure des diarrhées par les parents n'est pas connue. Certaines informations concernant la méthode de randomisation sont également manquantes dont notamment le type d'assignation des participants par clinique.

Basu et coll. (2007)

L'objectif de l'étude de Basu et coll. (2007) était d'évaluer le rôle du LGG dans le traitement des diarrhées aiguës. La population étudiée était composée de 662 enfants hospitalisés qui ont été répartis en deux groupes égaux. La durée moyenne de la diarrhée n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (Tableau 12). Les auteurs ont conclu que l'utilisation du LGG n'avait pas d'effet significatif sur la durée des diarrhées aiguës. Des limites sont associées à ces résultats. D'abord, la validité de l'information collectée sur les épisodes de diarrhée n'est pas connue. On note une perte de 24 % des patients lors de la première semaine de suivi. De plus, les enfants inclus dans cette étude étaient dénutris dans une proportion de 70 %. Ces éléments soulèvent des préoccupations quant à la généralisation de ces résultats. La prise d'antibiotiques dans les jours ou les semaines précédant la randomisation à l'étude n'était pas un critère d'exclusion. Des cas de DAA pourraient donc avoir été inclus. Finalement, la proportion d'enfants allaités dans chacun des groupes n'est pas rapportée, alors qu'il s'agit d'un facteur pouvant contribuer à la guérison des diarrhées.

Misra et coll. (2009)

Misra et coll. (2009) ont évalué l'effet du LGG sur l'évolution des diarrhées aiguës d'intensité faible à modérée. Un groupe de 210 enfants a été réparti également pour recevoir le probiotique ou un placebo constitué de cellulose cristalline. La durée moyenne des diarrhées dans chacun des groupes n'était pas statistiquement significative. De même, la fréquence des diarrhées au jour trois et dans les jours suivants n'était pas différente entre les groupes. Sur la base de ces informations, les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas d'avantage clair en faveur de l'utilisation du LGG pour le traitement des enfants atteints de diarrhées aiguës. Une certaine prudence est de mise dans l'interprétation de ce résultat. Tout d'abord la population à l'étude est composée d'enfants allaités et modérément dénutris. De plus, selon les données fournies par les auteurs, 86% des participants seraient intolérants au lactose, ce qui constitue une condition associée aux diarrhées. Ces caractéristiques particulières soulèvent la question de la présence de biais et de la possibilité de généralisation des résultats à d'autres populations. De plus, il n'est pas précisé quel outil de mesure des diarrhées a été utilisé ni si l'évaluation des résultats était réalisée à l'insu des chercheurs.

Basu et coll. (2009)

Basu et coll. (2009) ont mené une seconde étude pour évaluer si l'effet du LGG sur le traitement des diarrhées aiguës dépendait de la dose utilisée. Au total, 588 enfants ont été assignés à un groupe placebo (n = 185) ou à l'un ou l'autre des groupes en fonction de la dose de LGG administrée qui était respectivement de 10^{10} (n = 188) et de 10^{12} UFC (n = 186). Le probiotique était ajouté à 100 ml d'une SRO. Les patients du groupe placebo recevaient uniquement la SRO deux fois par jour. La durée moyenne de la diarrhée était plus courte parmi les enfants ayant reçu le probiotique, et ce, peu importe la dose administrée (10^{10} UFC : 120,48 heures; 10^{12} UFC : 122,88 heures) comparativement au groupe placebo (173,52 heures). Selon les auteurs, l'usage de LGG à une concentration de 10^{10} UFC deux fois par jour peut réduire la durée des diarrhées chez des enfants hospitalisés en Inde. Certaines faiblesses méthodologiques limitent la portée de ce résultat. Il s'agit, comme dans l'étude précédente réalisée par le même groupe de chercheurs, d'une population composée à 60% d'enfants dénutris. L'information concernant la prise d'antibiotiques avant la randomisation

dans l'étude, l'étendue de l'âge et l'adhésion au traitement n'est pas disponible. De plus, la validité de la mesure auto-rapportée des diarrhées n'est pas connue. Enfin, des variables potentiellement confondantes, qui pourraient influencer la relation entre la prise de probiotiques et la durée des diarrhées, n'ont pas été prises en considération. Il s'agit de la proportion d'enfants allaités, qui était plus élevée dans les groupes probiotiques, et de la proportion de ceux souffrant de diarrhées graves, qui était plus élevée dans le groupe témoin. Ces différences pourraient avoir contribué aux résultats favorables attribués aux probiotiques.

3.5.2.3. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

Les résultats des études portant sur le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants indiquent que le LGG réduirait la durée et la fréquence des diarrhées. Parmi les 17 ECR qui ont évalué la durée de la diarrhée, 14 rapportent des réductions de sept à 72 heures chez les enfants traités avec ce probiotique (Tableau 13). La moyenne pondérée des différences observées s'établit à 35 heures. Un autre indicateur d'efficacité rapporté dans les études est la fréquence de cas de diarrhées à un jour donné après l'administration du LGG. Des résultats favorables au LGG sont rapportés dans sept des huit ECR qui ont utilisé cet indicateur, mais quatre sont statistiquement significatifs (Tableau 13). Toutefois, les études primaires comportent certaines limites qui concernent principalement les définitions de fin de diarrhées, l'uniformité de l'intervention, la description des populations, les devis utilisés ainsi que la généralisation des résultats.

Comme illustré au Tableau 11, la définition de la fin d'un épisode de diarrhée est incomplète dans 10 études (Isolauri, 1991; Kaila, 1992; Isolauri, 1994; Sugita, 1994; Raza, 1995; Pant, 1996; Guarino, 1997; Shornikova, 1997a; Guandalini, 2000; Jasinski, 2002) alors que la définition de cas de diarrhée l'est dans deux études (Kaila, 1992 et Sugita, 1994). De plus, les définitions utilisées de diarrhée et de fin de diarrhée n'étaient pas les mêmes d'une étude à l'autre. Ceci pourrait introduire une erreur dans l'estimation de la fréquence des cas de diarrhée ou de la guérison mais rien ne porte à croire que ce biais serait réparti inégalement entre le groupe probiotique et de comparaison. Un biais de cette nature tend habituellement vers une sous-estimation de l'association. Si ce biais était présent, il aurait fort probablement conduit à une sous-estimation de l'effet du LGG. Par ailleurs, l'effet des probiotiques pourrait également avoir été sous-estimé dans deux études où une faible dose de probiotiques a été administrée aux enfants du groupe témoin (Isolauri, 1991 et Kaila, 1992). Toutefois, ces études figurent parmi celles qui n'avaient pas de définition précise de fin de diarrhée.

L'administration du LGG n'a pas été réalisée de façon uniforme d'une étude à l'autre (Tableau 12). D'abord, les doses de LGG administrées variaient selon les études, avec des concentrations totales à la fin du traitement entre $0,084 \times 10^{10}$ et plus de 1400×10^{10} UFC. Selon les études, la durée du traitement s'échelonnait de deux à 15 jours. De plus, dans certaines études la quantité totale administrée ne peut être évaluée car la durée du traitement était variable ou n'était pas rapportée (Guarino, 1997; Guandalini, 2000; Jasinski, 2002; Basu 2007 et 2009). Les résultats des études ne permettent pas d'établir une dose thérapeutique minimale ni de mettre en évidence une relation dose-réponse. De plus, le médium dans lequel le probiotique était administré était variable, le LGG en poudre pouvait être mélangé à une SRO, à de l'eau et parfois à du lait. Enfin, deux études utilisaient directement des laits fermentés (Isolauri, 1991; Kaila, 1992).

Dans quelques études, la description des populations est incomplète. Des caractéristiques potentiellement associées aux diarrhées ne sont pas rapportées. Il s'agit principalement du statut nutritionnel, de l'allaitement et de la prise d'antibiotiques pouvant affecter la motilité intestinale.

En effet, certaines études incluaient des enfants dénutris (Raza, 1995; Pant, 1996; Basu, 2007; Misra, 2008; Basu, 2009) alors qu'aucune information sur le statut nutritionnel n'était disponible pour d'autres études (Isolauri, 1994; Sugita, 1994; Shornikova, 1997a; Guandalini, 2000 et Jasinski, 2002). On ignore dans ce cas si le statut nutritionnel des enfants dans ces études était semblable entre le groupe probiotique et le groupe témoin alors que ce facteur pourrait biaiser les résultats.

Également, la comparabilité des groupes en ce qui a trait à l'allaitement est inconnue dans quatre études (Isolauri, 1994; Sugita, 1994; Shornikova, 1997a et Jasinski, 2002). Les enfants allaités pourraient bénéficier d'une protection contre les gastroentérites grâce aux anticorps transmis par la mère et aux bifidobactéries contenues dans le lait maternel (Gill, 2004).

De plus, la prise d'antibiotiques dans les jours précédant le recrutement est rapportée comme un facteur d'exclusion dans peu d'études (Guarino, 1997; Costa-Ribeiro, 2003 et Salazar-Lindo, 2004). Comme mentionné dans la section sur l'épidémiologie des DAA, certaines catégories d'antibiotiques sont associées à un risque accru de diarrhée (Bartlett, 2002). Dans l'étude de Raza et coll. (1995), une plus grande proportion d'enfants du groupe LGG avaient reçu des antibiotiques avant l'admission (90 % comparativement à 42 %, $p < 0,001$). Cette différence entre les groupes pourrait avoir sous-estimé l'effet du LGG sur la fréquence de la diarrhée au deuxième jour du traitement (RR : 0,42; IC à 95 % : 0,19 à 0,91)

Des lacunes liées aux devis utilisés ont été observées dans les ECR sur le LGG. Selon Allen et coll. (2003), les méthodes utilisées pour dissimuler l'attribution du traitement étaient inadéquates (Shornikova, 1997a; Sugita, 1994) ou n'étaient pas précisées (Isolauri, 1994; Raza, 1995; Pant, 1996; Guarino, 1997; Guandalini, 2000; Jasinski, 2002 et Costa-Ribeiro, 2003) dans plusieurs études. De plus, l'insu n'a pas été utilisé dans trois études (Isolauri, 1994; Sugita, 1994 et Guarino, 1997). La dissimulation de l'attribution du traitement et l'insu permettent de limiter la possibilité d'un biais de sélection.

Enfin, plusieurs populations étudiées proviennent de pays en voie de développement, ce qui limite la possibilité de généralisation. Selon Szajewska et coll. (2007a), les probiotiques seraient plus efficaces dans les pays européens. Toutefois, selon Allen et coll. (2003), les analyses stratifiées selon les taux de mortalité des pays où se sont déroulées les études, tel que définis par l'OMS, ne suggèrent pas de différence quant à l'efficacité des probiotiques.

En conclusion, les résultats des études suggèrent que le LGG pourrait être supérieur à un placebo pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants. Toutefois, les études comportent certaines limites méthodologiques. Le niveau de preuve quant à l'efficacité du LGG pour traiter les diarrhées infectieuses chez les enfants, en comparaison à un placebo, est modéré. La supériorité du LGG comparativement à la SRO ou à aucun traitement n'est pas démontrée. Par conséquent, le niveau de preuve est indéterminé.

3.5.3. *S. boulardii* pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants

Deux revues systématiques présentées précédemment ont inclus au total cinq ECR portant sur l'administration du *S. boulardii* pour traiter les diarrhées infectieuses chez les enfants (Szajewska, 2001; Allen, 2003). Une autre revue systématique portait spécifiquement sur ce probiotique (Szajewska, 2007b). Un ECR repéré lors de la mise à jour complète les données sur lesquelles porte cette analyse (Canani, 2007). Les caractéristiques des populations de ces six ECR, les détails des interventions et les résultats sont respectivement présentés aux tableaux 13, 14 et 15.

Szajewska et coll. (2007b)

La revue systématique de Szajewska et coll. (2007b) visait à évaluer l'efficacité du *S. boulardii* dans le traitement des diarrhées aiguës chez les enfants (Annexe 6). L'analyse est basée sur les résultats de cinq ECR dont la taille d'échantillon varie de 88 à 200 enfants. Une brève description de ces études est présentée ci-dessous.

L'étude de Cetina-Sauri et coll. (1994), incluse également dans deux revues systématiques présentées précédemment (Szajewska, 2001 et Allen, 2003), a été menée auprès d'enfants qui ont été randomisés pour recevoir le probiotique ($n = 65$) ou un placebo ($n = 65$). Les données concernant cette étude rapportées dans les revues systématiques ne correspondent pas exactement aux données de l'étude originale. Selon les résultats présentés dans la publication originale, le nombre d'enfants avec de la diarrhée à la fin du traitement de quatre jours était de 10 dans le groupe probiotique et de 39 dans le groupe placebo ($p < 0,01$).

Hafeez et coll. (2002) ont mené une étude auprès de 51 enfants qui ont reçu une SRO avec le probiotique et 50 autres traités uniquement avec la SRO. Dans le groupe recevant le *S. boulardii*, la durée moyenne de la diarrhée était plus courte de 21,60 heures (IC à 95 % : -36,48 à -6,72). La proportion d'enfants ayant des diarrhées au troisième jour du traitement était de 62,8 % dans le groupe probiotique et de 88 % dans le groupe témoin (RR : 0,71; IC à 95 % : 0,56 à 0,90) alors que cette fréquence au sixième jour du traitement était respectivement de 17,7 % et 36 % (RR : 0,49; IC à 95 % : 0,24 à 0,99).

Une autre étude (Kurugöl, 2005) a été menée auprès de 200 enfants, répartis également entre les groupes probiotique et placebo. Les résultats indiquent une diminution moyenne de la durée des diarrhées de 24 heures (IC à 95 % -32,40 à 5,60) dans le groupe ayant reçu le *S. boulardii*.

TABLEAU 14 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DU *S. BOULARDII* POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Pays N au départ (randomisés P/T)	Âge des participants Moyenne (étendue) (mois)	% hospitalisés au recrutement	Inclusion d'enfants dénutris	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de la diarrhée
Cetina-Sauri, 1994 Mexique 130 (65/65)	P: 11,6 (3 à 36) † T: 10,7 (3 à 36)	NR	NR	Diarrhée aiguë et absence de sang	< 4 selles en 24h et absence de selles liquides
Hafeez, 2002 Pakistan 109 (NR)	P+T: 17,5 (6 à 60) †	100	Exclus si malnutrition sévère	Diarrhée aiguë de sévérité faible à modérée	NR
Kurugöl, 2005 Turquie 232 (NR)	P: 43,9 (3 à 84) † T: 41,3 (3 à 84)	100	0	Passage de selles liquides avec mucus ou sang au moins 2 fois plus fréquemment qu'à l'habitude, pour un minimum de 24 h avant l'admission mais pour un maximum de 7 jours	Première selle normale
Biloo, 2006 Pakistan 100 (50/50)	P: 18,3 (2 à 144) † T: 26,0 (2 à 144)	100	Exclus si malnutrition sévère	Diarrhée aiguë de sévérité faible à modérée	NR
Villaruel, 2007 Argentine 100 (50/50)	P: 12,2 (3 à 24) † T: 12,7 (3 à 24)	0	Exclus si malnutrition sévère	≥3 selles liquides ou molles dans les 24 dernières heures, mais <7 jours	NR
Canani, 2007 Italie 183 (91/92)	P: 18 (10 à 27) ~ T: 17 (11 à 28) ~	0	Non	≥ 3 selles molles ou liquides par jour	Dernière selle anormale (molle ou liquide)

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; † étendue correspondant au critère d'inclusion; ~ âges médians et étendue interquartile

Dans l'étude de Biloo et coll. (2006), la durée moyenne de la diarrhée était de 85,4 heures dans le groupe probiotique (n = 50) alors qu'elle était de 115,7 heures dans le groupe placebo (n = 50) ce qui représente une différence de 30,24 heures (IC à 95 % : - 41,52 à -18,96).

Dans l'ECR de Villaruel et coll. (2007), les auteurs ont observé une diminution de la durée de la diarrhée de 35,04 heures en moyenne (IC à 95 % : -64,32 à -6,00) chez les participants ayant pris du *S. boulardii*. La fréquence des diarrhées au quatrième jour du traitement était de 50 % dans le groupe probiotique (n = 44) et de 68,1 % dans le groupe placebo (n = 44), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Au septième jour, la fréquence des diarrhées avait diminué à 20,5 % et 52,3 % respectivement dans chacun des groupes (RR: 0,39; IC à 95 % : 0,20 à 0,75).

Les auteurs des deux revues systématiques ayant inclu un seul ECR sur le *S. boulardii* (Szajewska, 2001 et Allen, 2003) ne se sont pas prononcés spécifiquement sur l'efficacité de cette espèce de probiotique. Ils indiquent aussi que la durée

de la diarrhée ne serait pas l'indicateur optimal d'efficacité. La méta-analyse réalisée par Szajewska et coll. (2007a) indique que l'administration de *S. boulardii* pourrait être efficace pour le traitement des gastroentérites aiguës chez les enfants. En effet, l'usage de *S. boulardii* pourrait réduire la durée des diarrhées de 26,4 heures en moyenne (IC à 95%: 2 à -19,92). Les auteurs mentionnent toutefois que toutes les études avaient des limites méthodologiques. Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer par type d'agent infectieux, par exemple spécifiquement pour les diarrhées à rotavirus. Il faut également préciser que les lacunes présentes dans les études primaires mettent en doute la validité de ce résultat ainsi que la conclusion des auteurs.

TABLEAU 15 - FORMAT, POSOLOGIE ET COMPARATEUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE *S. BOULARDII* POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée de l'intervention	Comparateur
ND Cetina-Sauri, 1994	NR	Poudre dans liquide froid	200 mg TID 4 jours	Placebo (glucose)
ND Hafeez, 2002	NR	Poudre dans SRO	250 mg BID 6 jours	Placebo
ND Kurugöl, 2005	NR	Poudre dans eau ou jus	250 mg ID 5 jours	Placebo
**Biloo, 2006	NR	Poudre dans eau ou nourriture semi-solide	250 mg BID 5 jours	Aucun traitement
*Villaruel, 2007	NR	Poudre dans liquide ou nourriture	< 1 an = 250 mg BID > 1 an = 250 mg BID 6 jours	Placebo
Canani, 2007	3 à 6 h après SRO	Poudre dans eau	5 x 10 ⁹ microorganismes vivants par dose BID 5 jours	SRO

NR : Non rapporté; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie

Canani et coll. (2007)

L'étude de Canani et coll. (2007), déjà présentée, incluait un groupe de 91 enfants recevant du *S. boulardii*. Aucune différence statistiquement significative quant à la durée des diarrhées n'a été observée par rapport au groupe témoin de 92 enfants qui recevait uniquement une SRO.

TABLEAU 16 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE *S. BOULARDII* POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année (% rotavirus)	n analysés (P/T)	Durée moyenne des diarrhées (heures)			Fréquence des diarrhées		
		P	T	Différence (IC) à 95 %	P (%)	T (%)	RR (IC à 95 %)
Cetina-Sauri, 1994 (NR)	65/65	-	-	-	J4: 10 (15,3)	39 (60,0)	0,26 (0,14 à 0,47)
Hafeez, 2002 (NR)	51/50	86,4	108	-21,60 (-36,48 à -6,72)	J3: 32 (62,8) J6: 9 (17,7)	44 (88,0) 18 (36,0)	0,71 (0,56 à 0,90) 0,49 (0,24 à 0,99)
Kurugöl, 2005 (42)	100/100	67,2	91,2	-24,00 (-32,40 à -15,60)	-		

Auteur, année (% rotavirus)	n analysés (P/T)	Durée moyenne des diarrhées (heures)			Fréquence des diarrhées		
		P	T	Différence (IC) à 95 %	P (%)	T (%)	RR (IC à 95 %)
Billoo, 2006 (18)	50/50	85,44	115,68	-30,24 (-41,52 à -18,96)	-		
Villaruel, 2007 (NR)	44/44	112,8	147,84	-35,04 (-64,32 à -6,00)	J4: 22 (50,0) J7: 9 (20,5) J7+: 3 (6,8)	30 (68,1) 23 (52,3) 12 (27,3)	0,73 (0,51 à 1,05) 0,39 (0,20 à 0,75) 0,25 (0,08 à 0,83)
Canani, 2007 (NR)	91/92	105,0	115,5	-5 (-13 à 5); p = 0,38 ^a	-		

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; J3-7 : risque de diarrhée au jour 3, 4, 6 ou 7; J7+ : risque que la diarrhée dure plus de 7 jours

^a La différence entre les médianes ne correspond pas à la soustraction des valeurs brutes. Elle a été calculée à l'aide d'une méthode statistique qui n'utilise pas directement les valeurs observées mais leur rang une fois ces valeurs réunies dans un même ensemble (U de Mann-Whitney).

3.5.4. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

Les principales limites relevées dans les études sur le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants avec le *S. boulardii* sont en lien avec les définitions utilisées pour définir un cas de diarrhée et de fin de diarrhées, le type de devis, le contrôle des facteurs potentiellement confondants et la généralisation des résultats.

On remarque au Tableau 14 que la définition de cas de diarrhée était incomplète pour trois des six études portant sur l'efficacité du *S. boulardii* (Cetina-Sauri, 1994; Hafeez, 2002 et Billoo, 2006). De plus, la définition de fin de diarrhée n'était pas rapportée dans trois études (Hafeez, 2002; Billoo, 2006; Villaruel, 2007) et était incomplète dans deux (Kurugöl, 2005; Canani, 2007). Cette absence d'uniformité compromet la robustesse des résultats observés et peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation de l'effet du *S. boulardii* sur la fréquence et la durée des diarrhées.

On constate que les populations étudiées sont hétérogènes en ce qui a trait à l'âge des participants, la provenance des cas et le statut nutritionnel.

Les participants ont été recrutés exclusivement en milieu hospitalier dans trois études (Hafeez, 2002; Kurugöl, 2005 et Billoo, 2006), en clinique ambulatoire dans deux études (Canani, 2007 et Villaruel, 2007) alors qu'une étude a regroupé les deux types de patients (Cetina-Sauri, 1994) (Tableau 14). La population issue des cas hospitalisés est davantage susceptible de souffrir de diarrhées plus graves en comparaison avec les cas traités en ambulatoire.

L'âge des participants varie d'une étude à l'autre. En effet, selon les études, des enfants âgés jusqu'à cinq ans (Hafeez, 2002), sept ans (Kurugöl, 2005) ou même 12 ans (Billoo, 2006) ont été recrutés. Par ailleurs, deux études incluaient à la fois des enfants de moins de deux ans et des enfants plus âgés (Billoo, 2006 et Kurugöl, 2005). On rapporte dans la littérature que la colonisation de l'intestin n'est pas encore complétée à l'âge de deux ans (Gill, 2004) ce qui pourrait entraîner une vulnérabilité plus grande aux diarrhées dans ce groupe d'âge.

Le statut nutritionnel des enfants n'était pas non rapporté dans deux ECR (Cetina-Sauri, 1994 et Hafeez, 2002) alors que les enfants souffrant de malnutrition sévère étaient exclus dans deux autres études (Billoo, 2006 et Villaruel, 2007). Des patients dénutris pourraient avoir été inclus dans certaines études bien que leur répartition entre les groupes probiotique et témoin ne soit pas connue (Cetina-Sauri, 1994; Hafeez, 2002; Billoo, 2006 et Villaruel, 2007).

L'ensemble de ces éléments liés à l'hétérogénéité des études met en doute la pertinence de regrouper les résultats et de les combiner dans une méta-analyse. Les devis utilisés dans les ECR sur le *S. boulardii* comportent certaines faiblesses. Selon Szajewska (2007b), une seule étude avait une méthode adéquate de dissimulation de l'attribution du

traitement (Villaruel, 2007). Deux autres études n'utilisaient pas l'insu (Hafeez, 2002 et Billoo, 2006). Il est reconnu que le respect de l'insu et de la dissimulation de l'attribution du traitement limite la possibilité d'introduire un biais de sélection. Dans l'étude de Canani et coll. (2007), l'achat et l'administration du probiotique étaient effectués par les parents qui devaient également noter la fréquence et la durée des diarrhées. Cette procédure entraîne la possibilité d'un biais d'information, c'est-à-dire que l'évaluation des diarrhées pourrait avoir été influencée par la connaissance de la nature du traitement.

Dans certaines études, le contrôle des facteurs potentiellement confondants est incomplet. La proportion d'enfants allaités dans chaque groupe, à l'exception de l'étude de Canani et coll. (2007), n'est pas précisée dans les études. Puisque les enfants allaités bénéficient de l'effet protecteur de l'allaitement maternel (Gill, 2004), une proportion différente d'enfants allaités dans les groupes probiotique et témoin pourrait biaiser les résultats observés. La prise d'antibiotiques avant l'administration du probiotique, qui est un autre facteur de confusion potentiel, était une raison d'exclusion dans la plupart des études. Toutefois, dans l'étude de Billoo et coll. (2006), l'exclusion était limitée à la prise d'antibiotiques au cours des 24 heures précédant l'admission dans l'étude, ce qui ne constitue pas une période de temps suffisante. Enfin, la majorité des études se sont déroulées dans des pays en voie de développement, ce qui limite la généralisation des résultats à d'autres contextes.

En conclusion, l'ensemble des limites mentionnées précédemment remet en question la validité de ces résultats. Conséquemment, le niveau de preuve quant à la supériorité du *S. boulardii* pour le traitement des diarrhées aiguës infectieuses chez les enfants en comparaison avec un placebo est faible. La supériorité du *S. boulardii* comparativement à la SRO ou à aucun traitement n'est pas démontrée. Par conséquent le niveau de preuve est indéterminé.

3.5.5. Autres probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants

Deux revues systématiques présentées précédemment (Szajewska, 2001 et Allen, 2003) incluaient 10 ECR portant sur d'autres types de probiotiques ou des mélanges de divers genres et espèces. La mise à jour a permis de retracer quatre autres ECR (Sarker, 2005; Canani, 2007; Henker, 2007 et Kianifar, 2009). Les caractéristiques des populations incluses dans ces 14 ECR sont présentées au Tableau 17, alors que les détails des interventions et les résultats sont résumés aux tableaux 18 et 19.

Szajewska et coll. (2001) et Allen et coll. (2003)

Une étude non publiée (Carague-Orendain, NR), rapportée dans la revue systématique de Allen et coll. (2003), portait sur un mélange de probiotiques (*L. acidophilus* + *L. bifidus*) pour traiter les diarrhées aiguës. Les participants ont été répartis également en deux groupes de 35 enfants pour recevoir un probiotique ou un placebo. La dose et la durée du probiotique ainsi que la nature du placebo ne sont pas précisées. La fréquence des diarrhées de trois jours ou plus n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Au quatrième jour, il n'y avait plus de cas de diarrhée dans le groupe probiotique alors qu'il y avait toujours quatre cas dans le groupe témoin.

D'Appuzo et coll. (1982) ont réalisé une étude sur le SF68 pour traiter les diarrhées aiguës chez 21 enfants du groupe probiotique comparativement à 18 dans le groupe placebo. La fréquence des cas de diarrhée après trois jours ou plus était de 19,0 % dans le groupe probiotique comparativement à 55,6 % dans le groupe témoin (RR: 0,34; IC à 95 % : 0,13 à 0,91). Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative après quatre jours ou plus.

L'étude de Bouloche et coll. (1991) visait à évaluer l'efficacité d'un probiotique inactivé pour traiter des diarrhées aiguës. Au total, 38 enfants ont reçu du *L. acidophilus* inactivé alors que 33 ont reçu un placebo. La dose administrée et la durée n'étaient pas précisées. La proportion d'enfants dont la diarrhée a duré trois jours ou plus n'était pas différente entre les deux groupes (Tableau 19).

L'efficacité du *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) sur la diminution de la durée des diarrhées à rotavirus chez les enfants a été évaluée par Shornikova et coll. (1997b). Les participants ont été répartis en trois groupes soit 20 enfants recevant une faible dose de probiotique, 21 recevant une dose plus élevée et 25, un placebo. La fréquence des diarrhées d'une durée de trois jours et plus dans le groupe ayant reçu une faible dose de probiotique n'était pas statistiquement différente de

celle observée dans le groupe placebo (Tableau 19). En combinant les résultats des enfants ayant reçu la faible dose et la dose élevée du probiotique, un enfant dans le groupe probiotique a eu de la diarrhée après quatre jours ou plus comparativement à six dans le groupe placebo (RR: 0,10; IC à 95 % : 0,01 à 0,80). La durée moyenne de la diarrhée était respectivement réduite de 14,4 heures (IC à 95 % : NR) et de 24 heures (IC à 95 % : -42,6 à -5,43) dans le groupe ayant reçu la faible dose et celui la dose plus élevée du probiotique.

Les résultats d'une autre étude menée par le même groupe de chercheurs (Shornikova, 1997c) suggèrent que l'administration de *L. reuteri* à des enfants diminue la durée des diarrhées de 28,8 heures en moyenne, mais cette différence n'était pas statistiquement significative⁸. La fréquence des cas de diarrhée au troisième jour ou plus du suivi était plus faible dans le groupe probiotique (RR : 0,20; IC à 95 % : 0,05 à 0,67). La différence entre les groupes quant à la fréquence des diarrhées après quatre jours ou plus n'était toutefois pas statistiquement significative.

Bhathnagar et coll. (1998) ont évalué l'efficacité du *Lactogen-2*, un yogourt contenant du *S. thermophilus* et du *L. bulgaricus*, pour le traitement des diarrhées aiguës. Un groupe de 49 enfants a reçu le yogourt fermenté alors qu'un groupe de 53 enfants a reçu le même produit, mais sans probiotique. La fréquence des cas de diarrhée au troisième jour ou plus de même qu'au quatrième jour ou plus du suivi n'était pas statistiquement différente entre les groupes.

Une autre étude non publiée (Oandasan, NR) a porté sur l'effet de l'*Infloran*, une combinaison de *L. acidophilus* et de *Lactobacillus bifidus* (*L. bifidus*), pour le traitement des diarrhées aiguës. Cette étude comptait un total de 94 enfants répartis en deux groupes égaux. Comparativement au groupe placebo, une diminution de la durée moyenne des diarrhées de 51,07 heures (IC à 95 % : -60,09 à -42,05) a été rapportée dans le groupe probiotique. De plus, 19,1 % et 55,3 % des cas de diarrhée ont été observés après trois jours ou plus de suivi dans les groupes probiotique et placebo respectivement (RR: 0,35; IC à 95 % : 0,18 à 0,66). La fréquence des cas de diarrhées après quatre jours ou plus était de 2,1 % dans le groupe probiotique et de 46,8 % dans le groupe placebo (RR: 0,05; IC à 95 % : 0,01 à 0,32).

L'étude de Simakachorn et coll. (2000) visait à évaluer l'efficacité de *L. acidophilus* inactivé pour le traitement des diarrhées. Les enfants ont été répartis en deux groupes soit 37 pour recevoir le probiotique et 36 un placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant à la proportion d'enfants ayant une diarrhée au troisième jour du traitement. Toutefois, la proportion d'enfants ayant de la diarrhée après quatre jours ou plus de suivi était plus élevée dans le groupe placebo (25,0 %) que dans le groupe probiotique (2,7 %) (RR : 0,11; IC à 95 % : 0,02 à 0,61)⁹. La durée moyenne des diarrhées était réduite de 13,6 heures dans le groupe probiotique, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Deux ECR ont été réalisés pour déterminer l'effet d'un mélange de LGG et de *L. reuteri* sur les diarrhées aiguës (Rosenfeldt, 2002a et Rosenfeldt, 2002b). Dans la première étude (Rosenfeldt, 2002a), 86 patients ont été randomisés. Les analyses ont cependant porté sur 30 enfants du groupe probiotique et 39 du groupe placebo. Une différence de 19,6 heures a été rapportée en faveur des probiotiques mais le résultat n'était toutefois pas statistiquement significatif. Les pertes au suivi dans cette étude étaient de 20 %. Dans la deuxième étude (Rosenfeldt, 2002b), les auteurs ont randomisés 50 enfants et les analyses ont été réalisées pour respectivement 24 et 19 enfants dans les groupes probiotique et placebo. Bien que les résultats observés n'étaient pas statistiquement significatifs, une diminution de la durée de la diarrhée de 39,8 heures en moyenne de la durée des diarrhées a été observée dans le groupe probiotique.

⁸ Szajewska et coll. (2001) rapportent un IC à 95 % : -58,06 à -0,96 mais dans l'étude originale le résultat n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,07$).

⁹ Les auteurs de la revue systématique (Szajewska, 2001) rapportaient ce résultat pour les diarrhées d'une durée de trois jours ou plus alors qu'il correspond dans l'étude originale à une durée de quatre jours ou plus.

TABLEAU 17 - DESCRIPTION DES POPULATIONS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR DIVERS PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année Pays n randomisés (P/T)	Âge moyen des participants (années) (étendue)	% hospitalisés au recrutement	Inclusion d'enfants dénutris	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de diarrhée
Carague-Orendain, NR Philippines 70 (35/35)	ND	ND	Exclus si malnutrition sévère	Diarrhée avec absence de sang, durée < 5 jours	Pas de selles durant 12h ou 2 selles formées consécutives
D'Appuzo, 1982 Suisse 39 (21/18)	ND	ND	ND	NR	<2 selles par jour formées, jaunes/ brunes et sans mucus; pas de douleur abdominale, de vomissement ou de fièvre pour une journée complète
Bouloche, 1994 France 71 (38/33)	P : 16,4 (1 à 48)‡ T : 11,8	100	NR	NR	Première selle normale
Shornikova, 1997b Finlande 86 (NR)	P+T: 16,4 (6 à 36) ‡	100	NR	≥ 1 selle liquide dans les 24 h précédentes, durée < 7 jours	Dernière selle liquide dans une période de 24 h, sans selle liquide
Shornikova, 1997c Finlande 41 (19/22)	P : 16,8 (6 à 36) T : 16,3	100	NR	≥ 3 selles liquides dans les 24 h précédentes, durée < 7 jours	Dernière selle liquide
Bhathnagar, 1998 Inde 102 (49/53)	NR ^a	100	Oui Tous dénutris	≥ 5 selles liquides dans les 24 h précédentes, durée ≤ 96 h	2 selles formées consécutives; ≤ 3 selles en 24 h avec ≥ 2 selles formées ou encore pas de selles pendant 12h
Oandasan, NR Philippines 94 (47/47)	ND	100	Exclus si malnutrition sévère	Diarrhée avec absence de sang, durée < 5 jours	Pas de selles durant 12h ou 2 selles formées consécutives
Simakachorn, 2000 Thaïlande 73 (37/36)	P : 11,9 (3 à 24) T : 10,1	100	Oui (P: 24 ; T: 36)	Diarrhée aiguë liquide avec déshydratation faible à modérée, durée <5 jours	Dernière selle liquide (identifiée par la mère)
Rosenfeldt 2002a Danemark 86 (NR)	P : 18,5 (6 à 36)‡ T : 16,7	100	NR	≥ 2 selles molles consécutives en 24 h, durée ≤ 7 jours	Première selle normale

Auteur, année Pays n randomisés (P/T)	Âge moyen des participants (années) (étendue)	% hospitalisés au recrutement	Inclusion d'enfants dénutris	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de diarrhée
Rosenfeldt, 2002b Danemark 50 (NR)	P : 22,5 (6 à 36) [‡] T : 21,1	0	NR	≥ 2 selles molles consécutives en 24 h, durée ≤ 7 jours	NR
Sarker, 2005 Bangladesh 230 (115/115)	P : 10,2 (4 à 24) [‡] T : 9,8	100	Exclus si malnutrition sévère	≥ 4 selles liquides durant 24 heures	Passage de la dernière selle liquide ou molle avant le passage de 2 selles molles ou formées consécutives ou pas de selles pour > 2 périodes de 8 h consécutives
Canani, 2007 Italie P1 : <i>B. clausii</i> 192 (100/92) P2: SF68 183 (91/92) P3: Mélange ^b 189 (97/92)	19 (10 à 24) ~ 15 (8 à 22) ~ 16 (10 à 28) ~ T : 17 (11 à 28) ~	0	Non	≥ 3 selles molles ou liquides par jour	Dernière selle anormale (molle ou liquide)
Henker, 2007 Allemagne, Russie et Ukraine 113 (58/55)	P : 21 (NR) ~ T : 23 (NR) ~ P+T : NR (2 à 47)	0	NR ^c	> 3 selles molles ou liquides par jour, depuis 3 jours consécutifs ou moins	Réduction de la fréquence des selles molles ou liquides à 3 ou moins par jour pour au moins 2 jours consécutifs
Kianifar, 2009 Iran 68 (NR)	P : 14,5 (NR) T : 13,7 (NR)	100	NR	NR	NR

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; ND : document non disponible ou dans une langue autre que l'anglais ou le français; [‡]étendue correspondant au critère d'inclusion; ~médiane

^a L'âge moyen et l'étendue ne sont pas rapportés mais la proportion d'enfants de 0 à 6 mois dans les groupes probiotiques et témoin est respectivement de 26,5 % et 17 %, de 47 % et 48,8 % pour ceux de 7 à 12 mois et de 26,5 % et 36,2 % pour ceux de plus de 12 mois.

^b *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* et *B. bifidum*.

^c Les auteurs rapportent que la vaste majorité des patients inclus avaient un bon statut nutritionnel.

3.5.6. Mise à jour des revues systématiques

Sarker et coll. (2005)

L'étude de Sarker (2005) avait pour objectif d'évaluer si le *L. paracasei* réduit la gravité et la durée des diarrhées et si ses effets se limitent aux diarrhées à rotavirus. Elle a été effectuée auprès d'enfants recevant le probiotique (n = 115) ou un placebo composé de lactosérum et de lait sans gras (n = 115). Pour les diarrhées autres que celles causées par le rotavirus, la durée moyenne dans le groupe probiotique était de 77 heures comparativement à 99 heures dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 19). Au jour six, 22,2 % des patients du groupe probiotique avaient toujours la diarrhée alors que c'était le cas pour 51,4 % des patients du groupe placebo

($p = 0,03$) (Tableau 19). Les auteurs ont conclu que le *L. paracasei* a eu un effet bénéfique pour les diarrhées autres que celles à rotavirus. Les résultats relatifs aux diarrhées à rotavirus sont présentés dans le Tableau 20.

Canani et coll. (2007)

L'étude de Canani et coll. (2007), présentée précédemment, incluait parmi les cinq groupes d'intervention trois groupes d'enfants qui ont reçu du *B. clausii*, un mélange de quatre probiotiques ou le SF68 (Tableau 17). La durée moyenne des diarrhées était significativement plus courte ($p < 0,001$) uniquement dans le groupe traité avec un mélange de quatre probiotiques, avec une différence qui s'élevait à 37 heures (IC à 95 % : -47 à -25 heures) (Tableau 19).

Henker et coll. (2007, 2008)

L'étude de Henker et coll. (2007) visait à déterminer si l'administration de *Escherichia coli* Nissle (*E. coli*) permettait de réduire la durée des diarrhées aiguës chez les enfants comparativement à un placebo. Le recrutement a été réalisé auprès de 11 centres pédiatriques en Allemagne, Russie et Ukraine. La solution contenant le probiotique était administrée à 55 enfants alors que 58 recevaient plutôt un placebo. La durée médiane des diarrhées était plus courte de 55,2 heures dans le groupe probiotique. À la fin du traitement de 10 jours, la fréquence des diarrhées n'était pas statistiquement différente entre les groupes. Toutefois, les auteurs rapportent que 52 enfants du groupe traité comparativement à 39 du groupe placebo ont été guéris durant cette période (RR : 1,41; IC à 95 % : 1,16 à 1,70¹⁰). Les auteurs ont conclu que l'administration du probiotique était supérieure au placebo pour le traitement des diarrhées aiguës chez les jeunes enfants. Toutefois, certaines limites nuancent cette conclusion. D'abord, 13 enfants du groupe placebo (22,4 %) et un du groupe probiotique (1,8 %) n'ont pas complété l'étude. De plus, certaines diarrhées traitées pouvaient avoir été causées par un traitement aux antibiotiques, et ce, dans une proportion un peu plus élevée dans le groupe placebo.

Les auteurs ont également publié d'autres résultats avec une définition de cas de diarrhée et des critères d'inclusion différents. Ces résultats portent sur les diarrhées qui duraient depuis plus de quatre jours chez 75 enfants du groupe probiotique et 76 enfants du groupe placebo (Henker, 2008). La diarrhée était plus courte chez les enfants du groupe probiotique (médiane de 57,6 heures comparativement à 136,8 heures, $p < 0,001$). À sept jours de traitement, un plus grand nombre d'enfants du groupe probiotique étaient guéris soit 78,7 % comparativement à 59,2 % mais la différence n'était pas statistiquement significative. La différence entre les groupes devenait significative uniquement à partir de 14 jours de traitement.

Kianifar et coll. (2009)

L'ECR de Kianifar et coll. (2009) avait comme objectif d'évaluer l'efficacité de l'*Infloran* (*L. acidophilus* et *B. bifidum*) pour traiter des enfants de six à 36 mois hospitalisés pour une diarrhée aiguë de moins de deux jours. Les enfants ont reçu la SRO avec le probiotique ($n = 32$) ou avec un placebo ($n = 30$), de la maltodextrine, pour une durée de cinq jours. Une diminution de la durée de la diarrhée de 1,1 jour dans le groupe probiotique a été observée comparativement au groupe placebo ($p = 0,027$). Les auteurs ont conclu que l'*Infloran* pourrait être efficace pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës de causes autres que bactérienne chez les jeunes enfants. Toutefois, cette étude comporte plusieurs limites. D'abord, on ne sait pas comment se comparent les groupes en ce qui concerne le taux d'allaitement maternel de même que pour la prise d'antibiotiques avant la randomisation, alors que ce facteur, qui peut être associé aux diarrhées, ne constituait pas un critère d'exclusion. De plus, on ne sait pas si cette étude, qui s'est déroulée en Iran, incluait des enfants dénutris. La définition de la diarrhée était incomplète, c'est-à-dire que la durée de la diarrhée était précisée mais pas le nombre de selles. Autre limite, six enfants ont été exclus après la randomisation à cause d'une faible adhésion au traitement. Enfin, après le séjour hospitalier, un investigateur s'acquittait du suivi des patients par un téléphone quotidien. La validité de cette mesure pour évaluer la diarrhée n'est pas connue.

¹⁰ Le RR a été estimé à partir des données de l'étude.

TABLEAU 18 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES AUTRES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée de l'intervention	Compareur
Carague-Orendain, non publiée	NR	NR	ND ND	Placebo
D'Appuzo, 1982	NR	NR	75 x 10 ⁶ UFC TID 7 jours	Placebo
Bouloche, 1994	NR	NR	1 ^{er} 24 h = 1 sachet TID 24 h à 96 h = 1 sachet BID 4 jours	Placebo
Shornikova, 1997b	Si nécessaire 6 à 8 h de réhydratation sinon dès le consentement	Capsule	Dose: 1 10 ⁷ UFC ID Dose 2 : 10 ¹⁰⁻¹¹ UFC ID max 5 jours	Placebo
Shornikova, 1997c	Dès l'obtention du consentement	Poudre dans lait ajoutée à un liquide ou nourriture solide	10 ¹⁰⁻¹¹ UFC ID max 5 jours	Placebo
Bhathnagar, 1998	Après une observation de 8 h	Yogourt fermenté	90 g ^a	Placebo
Oandasan, non publiée	NR	NR	1 x 10 ⁹ UFC TID NR	Placebo
Simakachorn, 2000	Après la phase de réhydratation initiale	Poudre diluée dans l'eau puis ajoutée à la SRO	10 ¹⁰ UFC (5 doses) 48 h	Placebo
Rosenfeldt 2002a	Le plus tôt possible après la randomisation	Poudre dans eau, lait ou sirop de fruits	10 ¹⁰ UFC par souche BID 5 jours	Placebo (anhydrate de dextrose)
Rosenfeldt, 2002b	Le plus tôt possible après la randomisation	Poudre dans eau, lait ou sirop de fruits	10 ¹⁰ UFC par souche BID 5 jours	Placebo (anhydrate de dextrose)
Sarker, 2005	NR	Poudre dans lait écrémé	5x10 ⁹ UFC BID 5 jours	Placebo (lactosérum)
Canani, 2007	3 à 6 h après SRO	Poudre dans eau	10 ⁹ UFC BID 3,5 x 10 ⁹ UFC ^b BID 7,5 x 10 ⁷ UFC BID 5 jours	SRO
Henker, 2007	NR	Produit liquide	<1 an : 10 ⁸ UFC ID 1 à 3 ans : 10 ⁸ UFC BID > 3 ans à 4 ans : 10 ⁸ UFC TID 21 jours	Placebo
Kianifar, 2009	NR	Poudre dans eau	(3x) 10 ⁹ UFC 5 jours	Placebo (maltodextrine)

NR : non rapporté; ND : document non disponible ou dans une langue autre que l'anglais ou le français

^a Ajoutés à une formule de lait donnée à raison de 120 ml/kg/jour en sept alimentations distinctes.

^b Dose totale composée de : *L. delbrueckii var bulgaricus* (10⁹ UFC), *L. acidophilus* (10⁹ UFC), *S. thermophilus* (10⁹ UFC), *B. bifidum* (5 x 10⁸ UFC).

3.5.7. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

Les résultats des études ayant porté sur les autres types de probiotiques ou sur des combinaisons de probiotiques semblent indiquer une diminution de la durée des diarrhées. Toutefois, seulement trois études (Shornikova, 1997b; Canani, 2007 et Oandasan, NR) parmi les 10 qui ont utilisé cet indicateur d'efficacité atteignent des résultats statistiquement significatifs (Tableau 19). De plus, bien que la majorité des études sur la fréquence des diarrhées soient favorables au traitement, seulement trois résultats sur huit au jour trois (D'Appuzo, 1982; Shornikova, 1997c et Oandasan, NR) et trois résultats sur sept au jour quatre (Shornikova, 1997b; Simakachorn, 2000 et Oandasan, NR) étaient statistiquement significatifs. Ceci peut s'expliquer par la petite taille des échantillons observée dans la majorité des études.

D'autres limites relatives à l'hétérogénéité des interventions et aux devis utilisés doivent être considérées. Ainsi, les probiotiques analysés sont différents dans tous les ECR sauf pour deux études ayant porté sur le *L. reuteri* (Shornikova, 1997b; 1997c) ou sur des souches inactivées de *L. acidophilus* (Bouloche, 1994 et Simakachorn, 2000). De plus, la durée du traitement variait de quatre à sept jours selon les études. Il est difficile de se prononcer sur la comparabilité des populations, notamment en ce qui a trait à l'âge (Carague-Orendain, NR; D'Appuzo, 1982; Oandasan, 1999), au moment du début du traitement (Carague-Orendain, NR; D'Appuzo, 1982; Bouloche, 1994; Oandasan, 1999 et Sarker, 2005) et à l'inclusion d'enfants dénutris (D'Appuzo, 1982; Shornikova, 1997b; 1997c; Rosenfeldt 2002a et 2002b) puisque ces variables ne sont pas rapportées dans certaines études (Tableau 17). Allen et coll. (2003) précisent également que les méthodes de dissimulation de l'attribution de l'intervention ou l'insu ne sont pas clairement présentées dans plusieurs études (Carague-Orendain, NR; D'Appuzo, 1982; Bouloche, 1994; Shornikova, 1997b; 1997c; Bhatnagar, 1998; Oandasan, 1999; Rosenfeldt 2002a; 2002b). Enfin, plusieurs études incluses utilisaient des définitions de fin de diarrhée incomplètes (Bouloche, 1994; Shornikova, 1997b; 1997c; Rosenfeldt 2002a; 2002b et Canani, 2007).

Compte tenu de l'ensemble de ces limites, le niveau de preuve quant à l'efficacité (supériorité ou égalité) de tous les types de probiotiques autres que le LGG ou le *S. boulardii* pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants, en comparaison avec un placebo ou une SRO, est indéterminé.

TABLEAU 19 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES AUTRES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année probiotique (s) / (% rotavirus)	n analysés P/T	Durée moyenne des diarrhées (heures)			Fréquence des diarrhées		
		P	T	Différence (IC à 95 % ou valeur p)	P (%)	T (%)	RR (IC à 95%) ou valeur p
^{NV} Carague-Orendain, non publiée <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bifidus</i> / (NP)	35/35	-	-	-	J3: 7 (20,0) J4: 0	8 (22,9) 4 (11,4)	0,88 (0,36 à 2,15) Ne peut être estimé
^{NV} D'Appuzo, 1982 SF68 / (NP)	21/18	-	-	-	J3: 4 (19,0) J4: 3 (14,3)	10 (55,6) 7 (38,9)	0,34 (0,13 à 0,91) 0,37 (0,11 à 1,22)
^{NV} Bouloche, 1994 <i>L. acidophilus</i> (tués) souche LB / (NR)	38/33	-	-	-	J3: 4 (10,5)	5 (15,2)	0,69 (0,20 à 2,38)
**Shornikova, 1997b <i>L. reuteri</i> / (89 ^a)	Dose 1 : 20/25 Dose 2 : 21/25 Total : 41/25	45,6 36	60 60	-14,40 (NR) -24,00 (-42,07 à -5,93)	J3: 5 (40,0) J3: 11 (26,8) J4: 1 (2,4)	11 (44,0) 11 (44,0) 6 (24,0)	0,57 (0,23 à 1,29) 0,61 (0,31 à 1,19) 0,10 (0,01 à 0,80)
** Shornikova, 1997c <i>L. reuteri</i> / (75)	19/21	40,8	69,6	-28,80 (-58,05 à 0,45)	J3: 2 (12,8) J4: 3 (15,8)	11 (52,3) 6 (28,6)	0,20 (0,05 à 0,67) 0,55 (0,16 à 1,91)
Bhathnagar, 1998 <i>S. thermophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> / (NR)	47/49	-	-	-	J3: 27 (57,4) J4: 17 (36,2)	26 (53,1) 17 (34,7)	1,08 (0,76 à 1,55) 1,04 (0,61 à 1,79)
^{NV} Oandasan, non publiée <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bifidus</i> (NP)	47/47	42,89	93,96	-51,07 (-60,09 à -42,05)	J3: 9 (19,1) J4: 1 (2,1)	26 (55,3) 22 (46,8)	0,35 (0,18 à 0,66) 0,05 (0,01 à 0,32)
** Simakachorn, 2000 <i>L. acidophilus</i> (tués) souche LB / (48)	37/36	43,4	57	-13,60 (-28,10 à 0,90)	J3: 9 (24,3) J4: 1 (2,7)	11 (30,6) 9 (25,0)	0,80 (0,38 à 1,69) 0,11 (0,01 à 0,81)
ND Rosenfeldt, 2002a LGG + <i>L. reuteri</i> (66)	30/39	81,5	101,1	-19,60 (-39,63 à 0,43)	-		
ND Rosenfeldt, 2002b LGG + <i>L. reuteri</i> (63)	24/19	75,9	115,7	-39,80 (-81,19 à 1,59)	-		
* Sarker, 2005 <i>L. paracasei</i> / (66)	25/35 109/107	77 90,4	99 94,2	-22 (p = 0,09) Non rotavirus -3,8 (p = 0,52) Total	J6: 6 (22,2) J6: 28 (25,7)	18 (51,4) 34 (31,8)	p = 0,03 Non rotavirus p = 0,40 Total
Canani, 2007 <i>B. clausii</i> Mélange SF68	100/92 97/92 91/92	118,0~ 70,0~ 115,0~	115,5	1 (-7 à 8) (p = 0,76) -37 (-47 à -25) (p < 0,001) 2 (-5 à 11) (p = 0,61)	-		
** Henker, 2007 <i>E. coli</i> Nissle (NR)	55/58	60~	115,2~	-55,2 (p=0,0007)	J10 : 2 (3,6)	6 (10,3)	0,03 (0,07 à 1,67) [†]
Kianifar, 2009 <i>L. acidophilus</i> et <i>B. bifidum</i> (NR)	32/30	81,6	108	-26,4 (p = 0,027)	-		

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapportée; NP : non publié ou dans une langue autre que l'anglais ou le français; ~ : durées médianes; † RR et IC à 95 % recalculés; J3-6 : risque de diarrhée au jour 3, 4 ou 6.

^{NV} Financement non vérifiable car document non disponible ou dans une autre langue que le français ou l'anglais; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie

^a Les résultats sont présentés pour les diarrhées à rotavirus uniquement

3.5.8. Efficacité des probiotiques pour le traitement des diarrhées à rotavirus

Tous les résultats spécifiques au traitement des diarrhées à rotavirus sont présentés au Tableau 20, incluant ceux provenant d'études portant uniquement sur ce type de diarrhée et ceux provenant de sous-analyses d'études plus générales. Ces études ont été décrites plus en détails précédemment. Les résultats spécifiques aux diarrhées à rotavirus sont présentés ci-dessous.

Trois études ont porté spécifiquement sur le traitement des diarrhées à rotavirus avec le LGG (Kaila, 1992; Isolauri, 1994 et Sugita, 1994). La durée des diarrhées observées chez les enfants ayant pris du LGG était significativement plus courte de 19,20 à 36 heures selon les études. De plus, la fréquence des diarrhées de trois jours ou plus était moindre parmi les groupes probiotique pour les deux études ayant utilisé cet indicateur (Kaila, 1992 et Isolauri, 1994). Toutefois, les doses utilisées dans ces études ne sont pas toutes les mêmes.

Des sous-analyses pour les diarrhées à rotavirus ont été réalisées dans six études (Guarino, 1997; Shornikova, 1997b; Guandalini, 2000; Jasinski, 2002; Sarker, 2005 et Szymanski, 2006). Dans cinq de ces études, la durée de la diarrhée a été significativement plus courte de 20,4 à 57,6 heures (Tableau 20). Dans l'étude de Sarker et coll. (2005), la durée moyenne des diarrhées à rotavirus n'était pas différente entre les deux groupes.

Les résultats pour la fréquence des diarrhées ne sont pas statistiquement significatifs, sauf pour la fréquence des diarrhées d'une durée de quatre jours ou plus observée dans l'étude de Shornikova et coll. (1997a) (RR : 0,10; IC à 95 % : 0,01 à 0,80).

Dans la revue systématique d'Allen et coll. (2003), les résultats sur les diarrhées à rotavirus et le LGG (Sugita, 1994; Isolauri, 1994; Guarino, 1997 et Guandalini, 2000) ont été combinés dans une méta-analyse qui suggère une diminution de la durée des diarrhées de 38,10 heures (IC à 95 % : -68,1 à -8,1). Deux autres revues systématiques rapportent également les résultats d'une méta-analyse portant sur les diarrhées à rotavirus (Szajewska; 2001 et Szajewska, 2007a). Dans la revue de Szajewska et coll. (2001), le résultat combinant cinq ECR (Isolauri, 1991; Kaila, 1992; Shornikova, 1997a et 1997b; Guandalini, 2000) suggère une réduction de -24,8 heures (IC à 95 % : -31,8 à -17,9). Toutefois, elle inclut une étude qui comporte un certain pourcentage (25 %) de diarrhées qui ne sont pas causées par le rotavirus (Shornikova, 1997c). La valeur combinée rapportée par Szajewska et coll. (2007a) est discutable puisque les données utilisées pour l'étude de Guandalini et coll. (2000) dans cette méta-analyse ne correspondent pas aux résultats originaux de cette étude.

TABLEAU 20 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES À ROTAVIRUS CHEZ LES ENFANTS

Auteur, année, probiotique (s)	n analysés (P/T)	Durée moyenne des diarrhées (heures)			Fréquence de la diarrhée		
		P	T	Différence (IC à 95 %) ou valeur p	P (%)	T (%)	RR (IC à 95 %) ou valeur p
Études sur les diarrhées à rotavirus							
ND Kaila, 1992 LGG	22/17	26,4	60	-33,6 (-49,12 à 18,0)	J3: 2 (9,0)	9 (52,9)	0,17 (0,05 à 0,59)
Isolauri, 1994 LGG	21/21	36	55,2	-19,20 (-30,11 à -8,29)	J3: 2 (9,5)	9 (42,9)	0,22 (0,05 à 0,91)
^{NV} Sugita, 1994 LGG	16/11	91,2	127,2	-36,00 (-65,87 à -6,13)	-		
Études avec sous-analyses pour les diarrhées à rotavirus (% du total)							
ND Guarino, 1997 LGG	31/30	72	148,8	-76,80 (-90,10 à -63,50)	-		
**Shornikova, 1997b (<i>L. reuteri</i>)	Dose 1 : 20/25 Dose 2 : 21/25 Total : 41/25	45,6 36	60 60	-14,4 ^a (NR) -24,00 (-42,07 à -5,93)	J3: 11 (26,8) J4: 1 (2,4)	11 (44,0) 6 (24,0)	0,61 (0,31 à 1,19) 0,10 (0,01 à 0,80)
ND Guandalini, 2000 LGG	56/45	56,2	76,6	-20,40 (-33,34 à -7,46)	-		
^{NV} Jasinski, 2002 LGG	18/21	86,4	144	-57,6 (-80,16 à -35,04)	-		
*Sarker, 2005 <i>L. paracasei</i>	74/60	94,0	95,0	-1 (p = 0,94)	J6: 18 (24,0)	15 (23,1)	p = 0,88
ND Szymanski, 2006 LGG	22/17	77,5	115	-37,5 (p = 0,03)	J7: 1 (4,5)	1 (5,9)	p = 0,13

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; J3-7 : risque de diarrhée au jour 3, 4, 6 ou 7; NR : non rapporté; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie; ^{NV} Financement non vérifiable car document non disponible ou dans une autre langue que le français ou l'anglais

^a Différence calculée à partir des données de l'étude originale

3.5.9. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

Les résultats spécifiques au traitement des diarrhées à rotavirus suggèrent que le LGG réduirait la durée des diarrhées de 19 à 77 heures. La moyenne pondérée des différences observées est de 39 heures. L'interprétation de ces résultats doit tenir compte de certaines limites. D'abord, les études ont porté pour la plupart sur un petit nombre d'enfants. De plus, pour les six études rapportant des sous-analyses pour les diarrhées à rotavirus (Tableau 20), les comparaisons entre les groupes ont été réalisées *a posteriori*, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas été effectuées sur les groupes randomisés. Ceci pourrait introduire des différences entre les groupes probiotiques et témoins et, par conséquent, biaiser les résultats. Toutefois, dans l'étude de Szymanski et coll. (2006), les sous-groupes analysés étaient comparables pour les principales caractéristiques socio-démographiques et cliniques. Par contre, la durée de la diarrhée au moment de la randomisation était plus élevée parmi les patients du groupe probiotique (50,6 heures) que parmi ceux du groupe témoin (40,8 heures), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Dans un tel cas, les résultats favorables aux probiotiques pourraient être en partie attribuables à l'évolution naturelle de la diarrhée. De plus, la fréquence de vomissements était en moyenne deux fois plus élevée (p = 0,04) parmi les patients du groupe témoin, ce qui pourrait suggérer que ces derniers étaient plus gravement atteints. Cette différence pourrait avoir biaisé les résultats en faveur des probiotiques. L'information sur la prise d'antibiotiques avant l'entrée dans l'étude n'est pas précisée par les auteurs alors que certains antibiotiques

peuvent affecter la motilité intestinale. Enfin, la validité d'un journal complété par les parents pour rapporter le nombre de selles n'est pas connue.

Dans l'étude de Sarker et coll. (2005), certains enfants infectés par le rotavirus avaient aussi un copathogène bactérien. Les diarrhées chez ces enfants étaient plus graves comme le démontrent le nombre et le volume de selles plus importants, ce qui pourrait avoir contribué à sous-estimer l'effet du probiotique.

Compte tenu des résultats observés et de certaines limites inhérentes aux études, le niveau de preuve quant à la supériorité du LGG pour le traitement des diarrhées à rotavirus chez les enfants en comparaison à un placebo est modéré. Le niveau de preuve associé à la supériorité du LGG, lorsqu'il est comparé à aucun traitement, est indéterminé.

3.6. Traitement des diarrhées aiguës infectieuses chez les adultes

Trois revues systématiques ont porté sur le traitement des diarrhées aiguës infectieuses et des DACD chez les adultes (Allen, 2003; Dendukuri, 2005a et 2005b; Pillai, 2009). Aucune étude n'a été retenue après la mise à jour des revues systématiques et l'évaluation de la qualité (Annexe 5). Une brève description des revues systématiques retenues et des études qui y sont incluses est présentée ci-dessous.

3.6.1. Probiotiques pour le traitement des diarrhées aiguës infectieuses chez les adultes

Allen et coll. (2003)

La revue systématique d'Allen et coll. (2003), présentée précédemment, incluait cinq ECR portant sur le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes. Une étude portait uniquement sur la fréquence et la consistance des selles, indicateurs qui n'ont pas été retenus dans le présent rapport (Höchster, 1990). Les quatre études ayant évalué la durée ou la fréquence des diarrhées ont porté sur l'efficacité du *Bioflorin*, un probiotique constitué d'entérocoques de la souche SF68. La taille d'échantillon de ces études variait de 21 à 211 patients. Les caractéristiques des populations et les doses utilisées de ces études sont présentées aux tableaux 21 et 22, respectivement. Les résultats concernant les indicateurs d'efficacité disponibles se retrouvent au Tableau 23. Ces études sont résumées ci-dessous.

L'étude de Bruno et coll. (1981) portait sur l'efficacité du SF68 à réduire la fréquence des diarrhées infectieuses. Au total, 25 patients ont reçu le probiotique et 24 un placebo. La proportion de cas qui présentait des diarrhées au troisième jour du traitement était de 24 % parmi les patients ayant reçu le probiotique et de 71 % chez ceux du groupe placebo (RR : 0,34; IC à 95 % : 0,16 à 0,71). Des résultats semblables ont été observés au quatrième jour du traitement (RR : 0,17; IC à 95 % : 0,04 à 0,71) (Tableau 23).

TABLEAU 21 - DESCRIPTION DES POPULATIONS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES

Auteur, année Pays n au départ (randomisés P/T)	% hospitalisés au recrutement	Définition de cas de diarrhée	Définition de fin de diarrhée
Bruno, 1981 Italie NR (NR)	100	Entérite aiguë (diarrhée, fièvre, vomissements, nausée, douleur abdominale avec ou sans toxicité)	≤ 2 selles formées par jour et absence de douleur abdominale ou de fièvre
Bruno, 1983 Italie 21 (10/11)	100	Entérite aiguë	NR
Wunderlich, 1989 Suisse et Lichtenstein 78 (40/38)	100	Diarrhée aiguë	NR
Buydens, 1996 Belgique 211 (105/106)	NR	≥ 3 selles liquides ou molles dans les dernières 24 h	Retour à une fréquence de selle normale (maximum de 3 par jour) et de consistance normale (semi-solide ou solide) sans symptôme associé

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté

Note : aucune information relative à l'âge n'était rapportée dans ces études

Bruno et coll. (1983) ont évalué dans le cadre d'une seconde étude l'effet du SF68 chez des adultes souffrant d'entérites aiguës accompagnées de fièvre. Dans cette étude, 10 patients ont été choisis au hasard pour recevoir le probiotique et 11, le placebo. La proportion de cas ayant des diarrhées qui ont persisté au troisième et au quatrième jours du traitement n'était pas statistiquement différente entre les groupes (Tableau 23).

L'efficacité du SF68 pour le traitement des diarrhées aiguës chez l'adulte a également été étudiée par Buydens et coll. (1996). Un groupe de patients ayant reçu le probiotique (n = 105) a été comparé à un groupe placebo (n = 106). Les résultats indiquent que 61 % des patients dans le groupe probiotique et 96 % dans le groupe placebo souffraient toujours de diarrhées au troisième jour de suivi (RR : 0,64; IC à 95 % : 0,54 à 0,76). Le pourcentage de cas ayant une diarrhée persistante au quatrième jour était également inférieur dans le groupe probiotique (RR : 0,11; IC à 95 % : 0,05 à 0,23) (Tableau 23).

L'étude de Wunderlich et coll. (1989) a été menée auprès d'adultes hospitalisés provenant de 10 centres. Les patients ont été répartis entre deux groupes pour recevoir le probiotique (n = 40) ou le placebo (n = 38). Au troisième jour du traitement, la proportion de patients ayant des diarrhées était de 48 % dans le groupe probiotique comparativement à 71 % dans le groupe témoin (RR: 0,67; IC à 95 % : 0,46 à 0,98). Au quatrième jour du traitement, cette proportion était également plus faible dans le groupe traité (RR : 0,45; IC à 95 % : 0,26 à 0,80).

TABLEAU 22 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE SF68 POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES

Auteur, année	Début du traitement	Format	Dose / jour Durée intervention	Compareur
Bruno, 1981	NR	Capsule	≥ 75 x 10 ⁶ UFC TID 10 jours	Placebo
Bruno, 1983	Après traitement initial au chloramphenicol	Capsule	≥ 75 x 10 ⁶ UFC min. TID 10 jours	Placebo
Wunderlich, 1989	NR	Capsule	75 x 10 ⁶ UFC TID 7 jours	Placebo
Buydens, 1996	Le jour de la diarrhée initiale	Capsule	75 x 10 ⁶ UFC TID ≥ 5 jours	Placebo

NR : non rapporté

TABLEAU 23 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LE SF68 POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES CHEZ LES ADULTES

Auteur, année	n analysés P/T	Fréquence des diarrhées		
		P (%)	T (%)	RR (IC à 95 %)
^{NV} Bruno, 1981	25/24 ^a	J3: 6 (24,0) J4: 2 (8,0)	17 (70,8) 11 (45,8)	0,34 (0,16 à 0,71) 0,17 (0,04 à 0,71)
^{NV} Bruno, 1983	10/11	J3: 3 (30,0) J4: 1 (10,0)	7 (63,6) 7 (63,6)	0,47 (0,17 à 1,34) 0,16 (0,02 à 1,06)
Wunderlich, 1989	40/38	J3: 19 (47,5) J4: 11 (27,5)	27 (71,1) 23 (60,5)	0,67 (0,46 à 0,98) 0,45 (0,26 à 0,80)
ND Buydens, 1996	93/92	J3: 57 (61,2) J4: 7 (7,5)	88 (95,7) 61 (66,3)	0,64 (0,54 à 0,76) 0,11 (0,05 à 0,23)

Note : la durée des diarrhées n'était pas évaluée dans ces études

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; J3-J4 : risque de diarrhée au jour 3 ou au jour 4

^{NV} Financement non vérifiable car document non disponible ou dans une autre langue que le français ou l'anglais; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée^a Ces nombres représentent les sujets randomisés à l'exclusion de ceux ayant une diarrhée à salmonelle.

3.6.2. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

Selon les auteurs de la revue systématique (Allen, 2003), le SF68 combiné à une SRO serait efficace pour traiter les diarrhées infectieuses chez les adultes. Des résultats statistiquement significatifs en faveur d'une diminution de la fréquence des cas de diarrhées associée à l'administration du SF68 ont été rapportés dans trois études (Bruno, 1981; Wunderlich, 1989 et Buydens, 1996). Cependant, les études primaires incluses dans cette revue avaient plusieurs limites qui pourraient affecter la validité de ces résultats. D'abord, la durée du traitement variait de cinq à 10 jours selon les études. Ensuite, dans plusieurs études, certains aspects de la méthodologie étaient insuffisamment décrits. Ainsi, la méthode pour générer la séquence de randomisation (Bruno, 1981 et Wunderlich, 1989) de même que celle pour la dissimulation de l'attribution du traitement (Bruno, 1981; Bruno, 1983 et Wunderlich, 1989) n'étaient pas précisées. Dans l'étude de Bruno et coll. (1981) la façon d'assurer et de maintenir l'insu était imprécise et dans celle de Buydens et coll. (1996), la population était peu décrite. On constate également que les critères de la définition d'un cas de diarrhée sont incomplets dans trois études (Bruno, 1981; Bruno, 1983 et Wunderlich, 1989). De plus, la définition de fin de diarrhée est non rapportée dans deux études (Bruno, 1983 et Wunderlich, 1989). Des patients de moins de 18 ans ont été inclus dans deux études (Bruno, 1983 et Wunderlich, 1989). On remarque également que le nombre de patients inclus dans deux études étaient faible (Bruno, 1981 et Bruno, 1983). Enfin, seul Buydens et coll. (1996) ont mentionné avoir exclu de leur étude les patients ayant pris des antibiotiques, qui sont des facteurs de risque de diarrhée. En prenant en considération l'ensemble de ces limites, le niveau de preuve quant à la supériorité du SF68 pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes, en comparaison avec un placebo, est faible.

3.6.3. Probiotiques et traitement des DACD chez les adultes

3.6.4. Revues systématiques sur le traitement des DACD

Dendukuri et coll. (2005a et 2005b)

La revue systématique de Dendukuri et coll. (2005a et 2005b), présentée précédemment, incluait trois ECR sur le traitement des DACD chez des adultes hospitalisés. Les caractéristiques des populations et les doses utilisées dans ces études de même que les principaux résultats sont présentés aux tableaux 24, 25 et 26 respectivement. Ces ECR sont brièvement décrits ci-après.

L'étude de McFarland et coll. (1994) portait sur l'efficacité du *S. boulardii* administré en cotraitement avec un antibiotique pour traiter des DACD chez des adultes. L'ensemble des participants à l'étude a reçu de la vancomycine ou du métronidazole, à la discrétion du médecin traitant. La population a été répartie en deux groupes pour recevoir en plus le probiotique (n = 57) ou le placebo (n = 67). Pendant le suivi d'une durée de huit semaines, 44,8 % des patients du groupe placebo ont développé un nouvel épisode de DACD comparativement à 26,3 % des patients dans le groupe probiotique (RR : 0,59; IC à 95 % : 0,35 à 0,98). Cependant, lorsque l'on sépare les données liées au traitement des récurrences de DACD de celles relatives au traitement du premier épisode de diarrhée, seul le résultat en lien avec le traitement des récurrences était statistiquement significatif (RR : 0,53; IC à 95 % : 0,30 à 0,96). Chez les patients traités pour une première récurrence de diarrhée, le risque était moindre avec le probiotique mais non statistiquement significatif (RR : 0,80; IC à 95 % : 0,31 à 2,04). Ces résultats ne portent pas sur l'ensemble des patients randomisés, ce qui implique que les groupes probiotique et placebo pourraient être différents.

L'étude de Surawicz et coll. (2000) portait sur l'administration de *S. boulardii* chez des patients traités pour une récurrence de DACD. Au total, 89 patients ont reçu le probiotique et 79 un placebo. Les antibiotiques prescrits aux participants étaient du métronidazole ou de la vancomycine administrée à deux doses différentes (500 mg ou 2 g). Selon les résultats pour l'ensemble de la population à l'étude, le probiotique n'était pas associé à une diminution des récurrences de DACD. Les récurrences de DACD semblaient moins fréquentes dans le sous-groupe de patients qui ont reçu le probiotique et une dose élevée (2 g) de vancomycine. Toutefois, ce résultat provient d'un sous-groupe de 32 patients dont on ignore s'ils sont demeurés semblables à l'ensemble des patients randomisés.

Le troisième ECR, réalisé par Wullt et coll. (2003), avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un probiotique (*L. plantarum*) combiné à un traitement au métronidazole pour la prévention des récurrences de DACD. Cette étude a été réalisée auprès de 21 patients qui ont reçu, en plus du métronidazole, le probiotique (n = 12) ou un placebo (n = 9). À la fin de l'antibiothérapie d'une durée de 10 jours, 11 des 12 patients du groupe probiotique et les neuf patients du groupe placebo étaient guéris selon les auteurs, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas eu de récurrence de diarrhée. Cependant, quatre patients dans le groupe probiotique et six dans le groupe placebo ont subi une récurrence lors du suivi effectué de 70 à 75 jours après le début du traitement initial (Tableau 26). En raison de la faible puissance statistique liée au petit nombre de sujets dans cette étude, il n'est pas possible de conclure quant à l'efficacité du probiotique pour traiter les DACD.

TABLEAU 24 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DAA ET DES DACD CHEZ LES ADULTES

Auteur, année, Pays, n patients (P/T)	Âge des participants (années) Moyenne (Étendue)	% hospitalisés au recrutement	Définition de diarrhée	Confirmation d'un cas de DACD (cas initial ou récurrence)	Définition de fin de diarrhée
McFarland, 1994 Etats-Unis, 147 (NR)	P : 56,8 (NR) T : 59,2 (NR)	0 ^a	≥ 3 selles molles ou liquides par jour pour ≥ 2 jours consécutifs	Diarrhée de cause inconnue associée avec au moins un test positif pour le <i>C. difficile</i> (culture, toxine A ou toxine B)	Retour à une fréquence normale des selles (< 3 selles molles ou liquides par jour pour ≥ 48 h)
Surawicz, 2000 Etats-Unis, 209 (NR) • Vancomycine dose + • Vancomycine dose – • Métronidazole	P+T : 61,4 (NR) P+T : 62,2 (NR) P+T : 66,0 (NR)	72,0 68,7 51,0	≥ 3 selles liquides ou molles par jour durant ≥ 2 jours consécutif, ou > 8 selles liquides pendant 48 h	Diarrhée associée avec > 1 analyse positive pour le <i>C. difficile</i> (par culture, toxine A ou toxine B) et aucune autre étiologie connue (autre pathogène entérique, condition gastro-intestinale chronique ou médication)	< 3 selles liquides ou molles par jour pour au moins 48 h
Wullt, 2003 Suède, 29 (NR)	P: 64,5 (NR) T: 62,9 (NR)	NR (hospitalisés et non hospitalisés)	≥ 3 selles molles par jour pendant au moins 2 jours et au moins 1 épisode précédent de DACD dans les 2 derniers mois	NR (bien que des tests pour détecter les toxines A et B aient été effectués)	NR (fin de la diarrhée dans les 5 à 10 jours suivant le début du traitement)
Lawrence, 2005 , États-Unis, 15 (8/7)	P+T : 77,9 (NR)	100	NR	Diarrhée associée à la détection du <i>C. difficile</i> (toxine A ou B) et une histoire de DACD dans l'année précédente	NR

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapportée; Dose + : dose élevée (2 g/jour), Dose - : faible dose (500 mg/jour)

^a Des sujets non hospitalisés pourraient avoir été inclus selon Pillai et coll. (2008).

Les auteurs de la revue systématique (Dendukuri, 2005 et 2005b) soutiennent que les preuves sont insuffisantes pour justifier l'utilisation clinique des probiotiques dans le traitement des DACD et rapportent que les études primaires comportent plusieurs limites. Ainsi, les définitions de cas de DACD étaient variables d'une étude à l'autre (Tableau 24) de même que les doses et les durées de traitement (Tableau 25). L'antibiothérapie prescrite aux participants n'était pas réalisée sur la base de la randomisation des groupes (indication du médecin) et en conséquence variait dans les groupes probiotique et placebo, sauf dans l'étude de Wullt et coll. (2003). La méthode utilisée dans deux études (McFarland, 1994 et Surawicz, 2000) pour confirmer les cas de DACD, basée sur la détection de la toxine A, a une faible sensibilité et peut entraîner une sous-estimation des cas de DACD. Les critères de confirmation d'un cas de DACD n'étaient pas précisés dans l'ECR de Wullt et coll. (2003). De plus, 27,6 % des patients randomisés dans cet ECR n'ont pas complété l'étude. Enfin, deux études rapportent des effets favorables, mais uniquement pour des sous-groupes de patients qui ont reçu une dose élevée de vancomycine (Surawicz, 2000) ou qui ont été traités pour une récurrence de *C. difficile* (McFarland, 1994).

Pillai et coll. (2008)

Une seconde revue systématique portant sur le traitement des DACD a été réalisée par Pillai et coll. (2008). Cette revue comprend quatre ECR dont trois, inclus dans la revue de Dendukuri et coll. (2005a et 2005b), ont été présentés précédemment (McFarland, 1994; Surawicz, 2000 et Wullt, 2003).

L'autre étude menée par Lawrence et coll. (2005) visait à déterminer l'efficacité du LGG, donné conjointement avec une antibiothérapie composée de vancomycine ou de métronidazole, pour réduire les récurrences de DACD. Au total, huit patients ont reçu du LGG et sept un placebo contenant de l'inuline. Trois cas de récurrences de DACD ont été observés dans le groupe probiotique comparativement à un cas dans le groupe placebo, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Cette étude comporte plusieurs lacunes. Le nombre de sujets inclus est très petit, limitant ainsi la puissance statistique et la capacité à détecter des différences significatives. De plus, la méthode d'assignation aux groupes, l'insu de même que les détails concernant l'antibiothérapie n'étaient pas adéquatement rapportés. L'inuline, qui est un prébiotique, pourrait également avoir contribué aux résultats favorables observés dans le groupe placebo. En se basant sur l'ensemble de ces ECR, les auteurs de la revue systématique ont conclu que les données étaient insuffisantes pour recommander l'utilisation des probiotiques comme adjuvant aux antibiotiques pour le traitement des DACD.

TABLEAU 25 - TYPE DE PROBIOTIQUES, FORMAT, POSOLOGIE ET COMPAREUR UTILISÉS DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DIARRHÉES INFECTIEUSES CHEZ LES ADULTES

Auteur, année Probiotique	Début du traitement	Format - médium	Dose / jour Durée intervention	Compareur
McFarland, 1994 <i>S. boulardii</i>	Aussitôt que possible après le début de l'antibiothérapie	Capsule	3X 10 ¹⁰ UFC BID 4 semaines	Placebo
Surawicz, 2000 <i>S. boulardii</i>	Au 7 ^e jour de l'antibiothérapie	Capsule	250 mg BID 28 jours	Placebo
Wullt, 2003 <i>L. plantarum</i>	NR	Jus de fruits	5 x 10 ¹⁰ UFC ID 38 jours ^a	Placebo
Lawrence, 2005 LGG	Dès le début de l'antibiothérapie	Capsule	2,8 x 10 ¹¹ UFC BID 28 jours	Placebo

NR : non rapporté

^a L'intervention consiste en l'administration du probiotique concomitant à une antibiothérapie au métronidazole de 10 jours.

3.6.5. Limites des études primaires et synthèse des données probantes

En résumé, peu d'études ont porté sur l'utilisation des probiotiques dans le traitement des DACD. De plus, la qualité méthodologique de ces études, telle que décrite précédemment, est insuffisante pour se prononcer sur l'efficacité. Par conséquent, le niveau de preuve quant à l'efficacité des probiotiques (supériorité, infériorité) pour le traitement des DACD en comparaison à un placebo est indéterminé. Le niveau de preuve quant à l'efficacité (supériorité ou infériorité) à réduire les récurrences de DACD, en comparaison à un placebo, est indéterminé.

TABLEAU 26 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES DACD CHEZ LES ADULTES

Auteurs, année, probiotique (s)	N analysés P/T	Durée du suivi (jours)	Cas de DACD guéris			Récidives de DACD		
			P (%)	T (%)	RR (IC à 95%)	P (%)	T (%)	RR (IC à 95%)
**McFarland, 1994 <i>S. boulardii</i> Total	57/67	56	42 (73,7)	37 (55,2)	1,33 (1,02 à 1,74)	15 (26,3)	30 (44,8)	0,59 (0,35 à 0,98)
Sous-groupe traité pour une première DACD	31/33		NR			6 (19,4)	8 (24,2)	0,80 (0,31 à 2,04)
Sous-groupe traité pour une récurrence	26/34		NR			9 (34,6)	22 (64,7)	0,53 (0,30 à 0,96)
**Surawicz, 2000 <i>S. boulardii</i> Total	90/78	56	NR			39 (43,3)	37 (47,4)	0,91 (0,66 à 1,27)
Sous-groupe sous métronidazole (1g)	26/27		NR			13 (50,0)	13 (48,1)	1,04 (0,73 à 1,80)
Sous-groupe avec faible dose de vancomycine (500 mg)	45/38		NR			23 (51,1)	17 (44,7)	1,14 (0,73 à 1,80)
Sous-groupe avec dose élevée de vancomycine (2 g)	18/14		15 (83,3)	7 (50,0)	1,67 (0,95 à 2,93)	3 (16,7)	7 (50,0)	0,33 (0,10 à 1,06)
**Wullt, 2003 <i>L. plantarum</i>	12/9	70 à 75 ^a	11 (91,7)	9 (100)	0,93 (0,73 à 1,02)	4 (33,3)	6 (66,7)	0,55 (0,22 à 1,35)
**Lawrence, 2005 LGG	8/7	60	NR		NR	3 (37,5)	1 (14,3)	2,63 (0,35 à 19,85)

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; ** Étude financée par une compagnie

^a Cette durée correspond à la dernière évaluation réalisée. Toutefois, le nombre de cas qualifiés de guéris a été évalué à la fin de l'antibiothérapie d'une durée de 10 jours.

3.7. Prévention des ECN

3.7.1. Épidémiologie des ECN

L'entérocolite nécrosante (ECN) est un processus pathologique d'ulcération et de nécrose de l'iléon et du côlon qui survient chez les enfants en bas âge (Cochran, 2007). La prévalence parmi les nouveau-nés admis dans une unité de soins intensifs en néonatalogie varie de 1 à 8 % (Cochran, 2007). L'ECN est observée dans environ 85 % des cas chez les nouveau-nés prématurés. Elle se caractérise par l'apparition de lésions à la muqueuse intestinale qui sont susceptibles d'évoluer vers une perforation voire même une péritonite. Une septicémie surviendrait dans 33 % des cas et le décès dans 20 à 30 % des cas (Cochran, 2007). Le taux de mortalité peut atteindre jusqu'à 30 à 50 % lorsqu'une perforation intestinale est présente (Minkes, 2008). L'étiologie précise de l'ECN n'est pas connue bien qu'une cause infectieuse soit présumée. Les mécanismes suivants seraient à l'origine du développement de l'ECN : 1) une lésion ischémique à l'intestin, 2) une colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes et 3) un excès de protéines dans la lumière intestinale. Les principaux facteurs de risque associés à l'ECN sont la prématurité, l'asphyxie néonatale, les malformations cardiaques congénitales et la rupture prolongée des membranes. Les sources de la colonisation du tractus digestif des nouveau-nés sont importantes à prendre en considération puisque qu'elles affectent le développement des ECN. Ces sources sont en premier lieu la flore vaginale maternelle, le type d'alimentation de même que l'environnement néonatal. Par exemple, la colonisation de l'intestin par les bifidobactéries se produirait plus rapidement chez les nouveau-nés nourris au lait maternel comparativement à ceux nourris avec des formules de lait. Une classification des ECN basée sur les signes cliniques et radiologiques a été proposée par Bell et coll. (1978) et est présentée au Tableau 27.

TABLEAU 27 – CLASSIFICATION DES ECN SELON LES CRITÈRES DE BELL ET COLL. (1978)

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

Source : adapté de Firman (2009)

3.7.2. Probiotiques pour la prévention des ECN

Quatre revues systématiques portant sur la prévention des ECN chez les nouveau-nés prématurés ont été retracées et incluses après évaluation de la qualité (Desphande, 2007; Barclay, 2008, Alfaleh, 2008 et Desphande, 2010). Aucune nouvelle étude n'a été répertoriée lors de la mise à jour. Les revues systématiques retenues et les études qui y sont incluses sont présentées brièvement ci-dessous.

Desphande et coll. (2007)

Une première revue systématique a été réalisée par Desphande et coll. (2007). Elle visait à évaluer l'efficacité et la sécurité des probiotiques à prévenir les ECN chez les nouveau-nés prématurés de moins de 33 semaines de gestation et de moins de 1500 g. La taille d'échantillon des sept ECR inclus dans cette revue varie de 38 à 585 nouveau-nés. Ces études portent sur des cas sévères d'ECN, c'est-à-dire de stade II et plus selon les critères de Bell et coll. (1978). Les caractéristiques démographiques des populations étudiées, les doses utilisées et certains des facteurs de risque d'ECN sont présentés au Tableau 28 alors que les résultats sont disponibles aux tableaux 29 et 30. Les études sont décrites ci-dessous.

L'étude de Dani et coll. (2002) visait à évaluer l'effet du LGG sur l'incidence des ECN et des septicémies. Au total, 295 nouveau-nés ont reçu du LGG qui a été ajouté au lait maternel pasteurisé ou à une formule de lait. Le groupe de comparaison de 290 nouveau-nés a reçu le lait ou une formule de lait avec de la maltodextrine. Le traitement débutait dès que l'alimentation par voie entérale était tolérée et se poursuivait pour toute la période d'hospitalisation. Dans le groupe probiotique, quatre cas (1,4 %) d'ECN ont été observés comparativement à huit cas (2,8 %) dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Le taux d'incidence de septicémies dans chacun des groupes n'était pas différent (Tableau 30).

Costalos et coll. (2003) ont réalisé un ECR dont l'objectif était d'investiguer la capacité du *S. boulardii* à modifier la flore intestinale et les mécanismes d'absorption. Une formule de lait contenant le probiotique ou de la maltodextrine était administrée aux 12 heures durant la première semaine de vie à respectivement 51 et 36 enfants, et ce, à partir du moment où l'alimentation par voie entérale était tolérée. La différence entre le nombre de nouveau-nés dans le groupe probiotique et dans le groupe témoin n'est pas expliquée. Le taux d'incidence d'ECN observé dans le groupe probiotique était de 9,8 % comparativement à 16,7 % dans le groupe témoin, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 29). Les auteurs ne précisent pas si tous les cas d'ECN étaient de stade II ou plus. Par ailleurs, la description de la méthode de randomisation utilisée dans cette étude est peu détaillée.

L'étude de Bin-Nun et coll. (2005) a été réalisée auprès d'un groupe de nouveau-nés de faible poids (< 1500g) qui ont reçu du lait maternel ou une formule de lait avec ou sans ajout d'un mélange de probiotiques (*L. bulgaricus*, *S. thermophilus* et *B. infantis*). L'administration a débuté au premier jour de alimentation par voie entérale et s'est poursuivie jusqu'à 36 semaines. Les nouveau-nés ont été répartis en deux groupes pour recevoir du lait seul (n = 73) ou avec le probiotique (n = 72). Un cas (1,4 %) d'ECN a été observé dans le groupe probiotique et 10 cas (13,9 %) dans le groupe témoin (RR : 0,10; IC à 95 % : 0,01 à 0,77). Le nombre de septicémies observées était plus élevé dans le groupe probiotique, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 30). Il est à souligner que la méthode de randomisation utilisée dans cette étude n'est pas décrite dans la publication originale.

TABLEAU 28 - DESCRIPTION DES POPULATIONS INCLUSES DANS LES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES ET LA PRÉVENTION DES ECN CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS

Auteur, année Pays / N centre	N randomisés P/T	Âge gestationnel moyen (semaines) P/T	Poids moyen (g) P/T	% ≤ 1500 g	Cathéter ombilical en jours P/T	% avec rupture prolongée des membranes* P/T	% césarienne P/T
Dani, 2002 Italie / 12	295 / 290	30,8 / 30,7	1325 / 1345	NR	7,1 / 7,8	NR	76,3 / 82,4
Costalos, 2003 Grèce / 2	NR 87 des 110 éligibles	31,1 / 31,8	1651 / 1644	NR	NR	19,6 / 16,6	49 / 38
Bin-Nun, 2005 Israël / 1	72 / 73	29,2 / 29,3	1152 / 1111	100	NR	NR	78 / 78
Lin, 2005 Taiwan / 1	180 / 187	28,5 / 28,2	1104 / 1071	100	0,8 / 0,8	29,4 / 23,0	57,8 / 53,5
Manzoni, 2006 Italie / 1	39 / 41	29,6 / 29,3	1212 / 1174	100	NR ^a	NR	70 / 65
Mohan, 2006 Allemagne / 1	37 / 32	NR	NR	NR	NR	NR	86,5 / 90,6
Stratiki, 2007 Grèce / 1	80 (41 / 34 analysés)	31 / 30,5	1500 / 1500	NR	NR	NR	36,5 / 35
Lin, 2008 Taiwan / 7	222 / 221	NR	1029 / 1077	100	4,4 / 4,1	21,2 / 29,8	69,6 / 63,3
Samanta, 2009 Inde / 1	91/95	30,1 / 30,1	1172 / 1210	100	18 / 21	NR	46,2 / 49,5
Rougé, 2009 France / 2	45/49	28,1 / 28,1	1115 / 1057	100	NR	17,8 / 10,2	62,2 / 71,4

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; * de 6 à 18 heures, selon les études

^a La proportion des nouveau-nés avec un cathéter ombilical de la naissance au troisième jour de vie était de 90 % dans le groupe probiotique et de 92,3 % dans le groupe témoin.

L'étude de Lin et coll. (2005) avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'*Infloran*, une combinaison de *L. acidophilus* et de *B. infantis*, sur l'incidence des ECN et des septicémies chez les nouveau-nés de très petit poids (< 1500g). Les participants à l'étude ont reçu du lait maternel uniquement (n = 187) ou enrichi avec l'*Infloran* (n = 180). Un effet protecteur sur l'incidence d'ECN (stade \geq II) a été observé avec l'administration du probiotique. Ainsi, deux patients (1,1 %) dans le groupe probiotique ont développé une ECN comparativement à 10 (5,3 %) dans le groupe témoin (RR : 0,21; IC à 95 % : 0,05 à 0,94). Le nombre de septicémies confirmées était inférieur dans le groupe probiotique, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 30).

Manzoni et coll. (2006) ont mené une étude sur l'administration de LGG à des nouveau-nés de moins de 1500 g nourris au lait maternel. L'étude visait à évaluer si la prise d'un probiotique pouvait aider à protéger la muqueuse gastro-intestinale de la colonisation par des champignons. Le groupe traité était composé de 39 enfants et le groupe témoin, qui a reçu uniquement le lait maternel, de 41 enfants. Le probiotique a été introduit au troisième jour de vie et poursuivi jusqu'au congé de l'hôpital ou pour un maximum de six semaines. L'incidence d'ECN (stade \geq II) et celle de septicémie n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes (tableaux 29 et 30).

Deux autres ECR ont été inclus dans la revue systématique, soit les études de Kitajima et coll. (1997) et de Mohan et coll. (2006). Ces études ne sont pas présentées ici car elles ne portaient pas sur l'incidence des ECN et des septicémies. Les données présentées aux tableaux 29 et 30 sont celles rapportées par les auteurs de la revue systématique. En effet, les objectifs de ces études primaires n'étaient pas d'évaluer l'effet des probiotiques sur l'incidence d'ECN et aucun résultat à ce sujet n'est disponible dans ces publications.

Les auteurs de la revue systématique ont combiné dans une méta-analyse les résultats sur l'incidence d'ECN de l'ensemble de ces études. Leur conclusion est à l'effet que la prise de probiotiques réduit le risque de développement d'une ECN chez les nouveau-nés prématurés de petits poids. La conclusion apportée par ces auteurs doit être interprétée avec prudence étant donnée la faible qualité méthodologique des ECR. Plusieurs de ces études n'ont pas été conçues en vue d'évaluer spécifiquement la relation entre l'administration d'un probiotique et le risque d'ECN. Plusieurs paramètres doivent être pris en considération lors de l'élaboration d'un tel devis comme la sélection de la population et les critères pour la randomisation, et ce, afin de contrôler les principaux biais qui pourraient affecter les résultats. Sur le plan méthodologique, les retraits et les pertes au suivi ne sont pas rapportés dans plusieurs études (Dani, 2002; Bin-Nun, 2005; Lin, 2005; Manzoni, 2006 et Mohan, 2006). De plus, les caractéristiques démographiques des nouveau-nés, l'âge au début du traitement de même que le type, la dose et la durée du traitement avec les probiotiques varient d'une étude à l'autre. Les pratiques relatives à l'alimentation par voie entérale (lait maternel, formule de lait) et l'administration d'antibiotiques varient également d'un centre hospitalier à l'autre alors que ces facteurs peuvent affecter la colonisation intestinale des nouveau-nés et modifier ainsi les résultats observés entre les probiotiques et les ECN. Ces différentes lacunes questionnent la pertinence de regrouper les résultats dans une méta-analyse. Les auteurs estiment d'ailleurs que des études devant inclure un plus grand nombre de nouveau-nés sont nécessaires afin de préciser ces éléments de même que pour évaluer la sécurité des probiotiques.

Barclay et coll. (2007)

Barclay et coll. (2007) ont mené une revue systématique sur la prévention des ECN avec le même objectif que celle de Desphande et coll. (2007). Cinq des ECR présentés précédemment, soit ceux de Dani et coll. (2002), Costalos et coll. (2003), Bin-Nun et coll. (2005), Lin et coll. (2005) et Manzoni et coll. (2006) ont été inclus. Bien que la revue soit de qualité satisfaisante, les auteurs n'ont pas précisé dans leur méthodologie la stratégie pour résoudre les désaccords et le nombre de personnes ayant procédé à l'extraction des données. Selon Barclay et coll. (2007), ces résultats ne peuvent pas être combinés dans une méta-analyse en raison notamment de la diversité des types et des doses de probiotiques utilisés dans les études. Les auteurs ont conclu que la preuve disponible semble appuyer l'utilisation des probiotiques pour la prévention des ECN chez les enfants nés avant terme (< 33 semaines) et de petit poids à la naissance. Des recherches sont cependant nécessaires pour définir le type de probiotique, la dose requise ainsi que le moment pour initier le traitement.

TABLEAU 29 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES ECN

Auteur, année, probiotique (s)	N analysés P/T	Dose/ durée/ type de lait / comparateur	Incidence des ECN (avant le congé)		
			Nombres de cas		RR (IC à 95 %)
			P (%)	T (%)	
ND Dani, 2002 LGG	295/290	6 x 10 ⁹ UFC/ de la 1 ^{re} alimentation jusqu'au congé/ lait maternel/ placebo (maltodextrine)	4 (1,4)	8 (2,8)	0,49 (0,15 à 1,61)
ND Costalos, 2003 <i>S. boulardii</i>	51/36	100 mg par kg / à partir de la 1 ^{re} semaine de vie, pour 30 jours/ formule de lait/ placebo (maltodextrine)	5 (9,8)	6 (16,7)	0,59 (0,19 à 1,78) tout stade
**Bin-Nun, 2005 <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. infantis</i>	71/72	3,5 x 10 ⁹ par souche/ de la 1 ^{re} alimentation à 36 semaines (âge corrigé)/ lait maternel ou formule de lait/ placebo	1 (1,4)	10 (13,9)	0,10 (0,01 à 0,77)
Lin, 2005 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	180/187	250 mg par kg/ après 7 jours d'alimentation par voie entérale jusqu'au congé/ lait maternel/ placebo	2 (1,1)	10 (5,3)	0,21 (0,05 à 0,94)
ND Manzoni, 2006 LGG	39/41	½ paquet/ du 3 ^e jour de vie jusqu'à 6 semaine ou congé/ lait maternel ou banque de lait / placebo	1 (2,6)	3 (7,3)	0,35 (0,04 à 3,23)
*Mohan, 2006 <i>B. breve</i>	21/17	1,6 x 10 ⁹ (jour 1-3), 4,8 x 10 ⁹ (jour 4-21)/ NR/ NR/ placebo	2 (9,5)	1 (5,9)	1,62 (0,16 à 16,37) ^a
*Stratiki, 2007 <i>B. lactis</i>	41/34	2 x 10 ⁷ UFC/ NR/ formule de lait/ placebo	0	3 (8,8%)	Ne peut être estimé
Lin, 2008 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	217/217	10 ⁹ UFC par souche/ à raison de 125 mg par kg deux fois par jour pour une durée totale de 6 semaines/ lait maternel ou formule de lait/ placebo	4 (1,8)	14 (6,5)	0,31 (0,09 à 0,99) ^b

Auteur, année, probiotique (s)	N analysés P/T	Dose/ durée/ type de lait / comparateur	Incidence des ECN (avant le congé)		
			Nombres de cas		RR (IC à 95 %)
			P (%)	T (%)	
ND Samanta, 2009 <i>B. infantis</i> + <i>B. bifidus</i> + <i>B. longum</i> + <i>L. acidophilus</i>	91/95	2,5 x10 ⁹ UFC par souche à raison de 125 mg par kg/ deux fois par jour jusqu'au congé/lait maternel/ placebo	5 (1,1)	15 (15,8)	0,35 (0,13 à 0,92)
Rougé, 2009 <i>B. longum</i> +LGG	45/49	10 ⁸ par souche/4 capsules par jour de la 1 ^{re} alimentation jusqu'au congé /lait maternel ou formule de lait / placebo (maltodextrine)	2 (4,4)	1 (2,0)	2,18 (0,20 à 23,21)

P : groupe probiotique; T : groupe témoin; NR : non rapporté; ND Information sur le financement ou non d'une compagnie non déclarée; ** Étude financée par une compagnie; * Probiotiques fournis par une compagnie

^a L'incidence d'ECN dans cette étude est calculée à 35 jours de vie.

^b RC ajusté pour le poids à la naissance, l'usage de surfactant, le pH artériel, l'âge gestationnel et le centre.

Alfaleh et coll. (2008)

La revue d'Alfaleh et coll. (2008) avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques pour prévenir les ECN de stade II ou plus ainsi que les septicémies chez les enfants de moins de 37 semaines de gestation et de moins de 2500 g. Cette revue inclut neuf ECR dont la taille de l'échantillon varie de 20 à 585 nouveau-nés prématurés. Quatre ECR (Reuman, 1986; Millar, 1993; Kitajima, 1997 et Li, 2004) n'avaient pas pour objet l'évaluation de l'incidence des ECN. Les autres études (Dani, 2002; Costalos, 2003; Bin-Nun, 2005; Lin, 2005 et Manzoni, 2006) ont été décrites précédemment. Selon les auteurs de cette revue systématique, il existe un manque d'homogénéité entre les différents devis des études portant sur la relation entre les probiotiques et l'ECN. Par exemple, les critères de recrutement utilisés (poids à la naissance, âge gestationnel) varient d'une étude à l'autre. Il en est de même pour d'autres variables comme le niveau de base du risque de développer une ECN dans le groupe de comparaison et le régime thérapeutique pour l'administration des probiotiques (formulation, dose, moment pour initier le traitement, durée). La dissimulation de l'attribution du traitement était également imprécise dans plusieurs études (Costalos, 2003; Bin-Nun, 2005; Manzoni, 2006). Les auteurs de la revue ont conclu que l'administration de probiotiques réduit le risque d'ECN de stade II ou plus. Toutefois, selon eux, le petit nombre de sujets inclus dans les études ne permet pas de bien évaluer la sécurité des probiotiques. Ils précisent également que les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité et la sécurité des probiotiques pour les bébés de moins de 1000 g. Les bénéfices potentiels et le profil de sécurité des probiotiques pour la prévention des ECN de stade II ou plus doivent être évalués dans le cadre d'un ECR de plus grande envergure et de meilleure rigueur méthodologique.

Desphande et coll. (2010)

Desphande et coll. (2010) ont mis à jour leur revue systématique publiée en 2007. La synthèse porte sur onze ECR au total. La mise à jour inclut quatre nouvelles études soit celles de Stratiki et coll. (2007), Lin et coll. (2008), Samanta et coll. (2009) et Rougé et coll. (2009). Les détails concernant les caractéristiques des ces études et les principaux résultats observés sont rapportés aux tableaux 29 et 30. Une brève description de ces ECR est présentée ci-dessous.

L'ECR de Stratiki et coll. (2007) avait pour objectif primaire d'évaluer si l'administration de *B. lactis* était associée à une diminution de la perméabilité intestinale des nouveau-nés prématurés. L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet de ce probiotique sur l'incidence des ECN et des septicémies chez ces nouveau-nés. Les participants ont reçu une formule de lait maternisé sans additif (n = 34) ou dans laquelle était ajouté le probiotique (n = 41). Trois cas (8,8 %) d'ECN et trois cas (8,8 %) de septicémies ont été observés dans le groupe témoin alors qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe probiotique (tableaux 29 et 30). La procédure d'identification de l'agent causal n'est pas précisée. L'étude ne possédait pas la puissance statistique nécessaire, selon les auteurs, pour détecter une différence significative. D'autres limites

méritent également d'être soulignées. Tout d'abord, la durée du traitement n'est pas rapportée et les auteurs n'ont pas spécifié si l'évaluation des résultats avait été réalisée à l'insu des chercheurs.

L'objectif de l'étude de Lin et coll. (2008) était de déterminer si l'administration d'*Infloran*, un probiotique constitué d'un mélange de *L. acidophilus* et de *B. bifidum*, pouvait réduire l'incidence des ECN chez des nouveau-nés prématurés de faible poids. Un total de 434 enfants de moins de 34 semaines de gestation et ayant un poids inférieur à 1500 g a été inclus dans l'étude. Tous les enfants ont reçu pendant une durée de six semaines du lait maternel ou une formule de lait à laquelle était ajouté, pour le groupe d'intervention (n = 217), le mélange de probiotiques. Le groupe témoin était composé également de 217 patients. Dix-huit cas d'ECN ont été observés pendant toute la durée de l'étude. L'incidence d'ECN de stade supérieur ou égal à deux était de 1,8 % dans le groupe probiotique et de 6,5 % dans le groupe placebo (p = 0,02). Le rapport de cotes (RC) ajusté pour tenir compte des différences observées entre les groupes suggère une réduction du risque d'ECN (RC : 0,31; IC à 95 % : 0,09 à 0,99). L'incidence des septicémies était plus élevée dans le groupe probiotique, soit 19,8 % comparativement à 11,5 % dans le groupe témoin, mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 30). Les cultures de sang n'ont pas révélé la présence des microorganismes contenus dans le probiotique. Les auteurs ont conclu que l'*Infloran* réduit l'incidence d'ECN chez les nouveau-nés prématurés de faible poids. Cependant, cette conclusion doit être interprétée avec prudence en raison de certaines limites. Ainsi, l'intervention combine deux genres de probiotiques qui pourraient avoir des effets différents sur le risque d'ECN. De plus, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs pour les bébés de moins de 1 000 g et de moins de 750 g en raison du petit nombre de patients dans ces groupes. Enfin, les résultats de l'étude proviennent de sept centres qui, malgré un protocole d'alimentation commun, peuvent être différents en ce qui a trait à d'autres pratiques cliniques pouvant affecter les taux d'ECN et de septicémies.

Samanta et coll (2009) ont mené une étude pour évaluer l'efficacité d'un mélange de probiotique (*B. infantis*, *B. bifidum*, *B. longum* et *L. acidophilus*) pour réduire l'incidence et la gravité des ECN chez des enfants nés prématurément de petit poids (< 1500 g). Les participants ont été randomisés pour recevoir le lait maternel seul (n = 95) ou en ajout avec le mélange des probiotiques (n = 91). L'incidence d'ECN (stade \geq II) était plus faible dans le groupe probiotique (1,1 %) que dans le groupe de comparaison (15,8 %). De même, l'incidence de septicémie prouvée par culture était moins élevée dans le groupe probiotique soit 14,3 % comparativement à 29,5 % dans le groupe témoin. Cette étude comporte de nombreuses lacunes sur le plan méthodologique. Les critères d'admissibilité sont peu détaillés. La manière dont les auteurs ont assuré l'allocation au traitement entre les groupes n'est pas clairement définie. La méthode pour assurer l'insu des chercheurs et des évaluateurs vis-à-vis le traitement reçu n'est pas précisée. La période après la naissance où le probiotique a été introduit n'est pas rapportée. Des informations sont également manquantes sur les caractéristiques des groupes, notamment en ce qui concerne la répartition des facteurs de risque d'ECN.

L'étude de Rougé et coll. (2009) visait à évaluer l'efficacité d'une combinaison de probiotiques (*B. longum* BB536, LGG, BB536-LGG) sur la capacité du système digestif à tolérer l'alimentation par voie entérale chez des nouveau-nés prématurés de petit poids (< 1500 g). Au total, 94 enfants en provenance d'unités de soins intensifs néonataux de deux hôpitaux ont été répartis en vue de recevoir des capsules contenant le mélange de probiotiques et de maltodextrine (n = 45) ou seulement le composé de maltodextrine (n = 49). Le contenu des capsules était mélangé à de l'eau stérile avant d'être administré aux enfants. Tous les participants ont reçu du lait maternel ou une formule de lait. Des résultats non discutés par les auteurs et portant sur l'incidence d'ECN et de septicémie sont présentés dans la publication. Deux cas d'ECN (4,4 %) ont été observés dans le groupe probiotique comparativement à un cas (2,0 %) dans le groupe témoin. La proportion de septicémie prouvée par culture était plus élevée dans le groupe d'intervention que le groupe témoin soit 33,3 % versus 26,5 %. L'ensemble de ces résultats n'était pas statistiquement significatif. Ces résultats sont difficiles à interpréter puisque cette étude n'a pas été conçue au départ pour évaluer l'effet des probiotiques sur le risque d'ECN. Des facteurs associés au risque d'ECN peuvent ne pas avoir été pris en compte lors de la randomisation. Par exemple, la répartition des enfants nourris au lait maternel dans chacun des groupes n'est pas documentée. Le degré de gravité des cas d'ECN n'est pas précisé par les auteurs. Par ailleurs, deux des auteurs de l'article sont des employés du centre de recherche de la compagnie Nestlé qui a fourni les probiotiques.

3.7.2.1. Synthèse des données probantes

À l'exception des études de Mohan et coll. (2006) et de Rougé et coll. (2009), l'ensemble des résultats analysés semble indiquer que l'administration de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés de petit poids à la naissance est associée à un risque plus faible de développer une ECN. Une différence statistiquement significative est retrouvée dans quatre des 11 études incluses (Bin-Nun, 2005; Lin, 2005; Lin, 2008 et Samanta, 2009). Le peu de résultats significatifs pourrait s'expliquer en partie par le petit nombre de cas d'ECN observés dans les études. Plusieurs études ont également, en raison des petites tailles d'échantillon, une faible puissance statistique pour détecter une différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin. Bien que ces données soient encourageantes, l'information présentement disponible ne permet pas d'établir clairement une pratique en matière d'utilisation des probiotiques dans une unité de soins intensifs néonataux. En effet, à l'exception de deux études (Dani, 2002 et Manzoni, 2006), les probiotiques utilisés diffèrent d'une étude à l'autre. Les données disponibles ne permettent pas de dégager une relation dose-réponse qui est une information essentielle pour établir la dose minimale requise pour obtenir un effet sur le risque d'ECN. Certaines lacunes méthodologiques sont également à considérer. D'abord, les populations étudiées ne sont pas semblables entre elles, notamment en ce qui concerne le poids moyen, l'utilisation des CVC ou des cathéters ombilicaux, la fréquence de rupture prolongée des membranes et le taux de césarienne (Tableau 28). L'âge pour amorcer l'administration des probiotiques varie également d'une étude à l'autre. Dans une étude (Costalos, 2003), le stade de la classification de Bell (1978) utilisée pour définir les ECN n'était pas précisé. Selon plusieurs auteurs des revues systématiques, il n'est pas possible de déterminer parmi les enfants nés prématurément le sous-groupe pour qui l'administration de probiotiques serait la plus bénéfique. Le niveau de preuve quant à l'efficacité des probiotiques (supériorité ou infériorité) pour prévenir le développement d'ECN chez les nouveau-nés prématurés de petits poids à la naissance, en comparaison avec un placebo, est par conséquent indéterminé.

En ce qui concerne l'effet des probiotiques pour prévenir les septicémies, aucun des résultats observés n'atteint le seuil de signification statistique. De plus, il est difficile de contrôler pour l'ensemble des facteurs (exemples : mesures d'asepsie, d'hygiène, procédures utilisées pour l'insertion de cathéters, compétences du personnel) qui peuvent contribuer au développement de septicémies alors que ces facteurs peuvent varier d'un centre à l'autre. Par exemple, les pratiques concernant l'utilisation des antibiotiques, qui peuvent interférer dans l'association entre les probiotiques et les septicémies, ne sont pas toujours rapportées. Par ailleurs, cinq études (Kitajima, 1997; Dani, 2002; Bin-Nun, 2005; Lin, 2008 et Rougé, 2009) ont rapporté une incidence de septicémies plus élevée dans le groupe qui a reçu des probiotiques. Bien que les microorganismes identifiés dans ces études ne soient pas les mêmes que ceux retrouvés dans les probiotiques utilisés, ces résultats demeurent préoccupants à la lumière des limites liées au test d'hémoculture. Dans un tel cas, le principe de précaution en santé publique doit s'appliquer et vient justifier la nécessité d'évaluer plus à fond la sécurité des probiotiques.

TABLEAU 30 - SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LES PROBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DES SEPTICÉMIES

Auteur, année Probiotique (s)	N analysés P/T	Incidence des septicémies confirmées par une culture		
		Nombres de cas		RR (IC à 95 %)
		P (%)	T (%)	
Dani, 2002 LGG	295/290	14 (5,1)	12 (4,1)	1,15 (0,54 à 2,44)
Costalos, 2003 <i>S. boulardii</i>	51/36	3 (5,9)	3 (8,3)	0,71 (0,15 à 3,30)
Bin-Nun, 2005 <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> + <i>B. infantis</i>	71/72	31 (43,7)	24 (32,9)	1,31 (0,86 à 2,00)
Lin, 2005 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	180/187	22 (12,2)	36 (19,3)	0,63 (0,39 à 1,04)
Manzoni, 2006 LGG	39/41	19 (48,7)	22 (53,7)	0,91 (0,59 à 1,40)
Stratiki, 2007 <i>B. lactis</i>	41/34	0	3 (8,8)	Ne peut être estimé
Lin, 2008 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i>	217/217	40 (19,8)	24 (11,5)	1,59 (0,91 à 2,86) ^a
Samanta, 2009 <i>S. thermophilus</i> + <i>B. infantis</i> + <i>B. bifidus</i>	91/95	13 (14,3)	28 (29,5)	0,48 (0,27 à 0,88)
Rougé, 2009 <i>B. longum</i> + LGG	45/49	15 (33,3)	13 (26,5)	1,26 (0,67 à 2,34)

P : groupe probiotique; T : groupe témoin

^a RC ajusté pour le poids à la naissance, les cathéters ombilicaux veineux, la ventilation assistée, la durée du séjour et le centre.

3.8. Évaluation de l'innocuité associée à l'utilisation des probiotiques

3.8.1. Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques randomisés

Des effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques ont été rapportés par certains auteurs des ECR présentés dans la section précédente. Ces effets sont résumés dans les tableaux de l'Annexe 9, selon les probiotiques utilisés chez les enfants et chez les adultes ou auprès des nouveau-nés prématurés dans le cadre de la prévention des ECN.

Études primaires sur l'utilisation du LGG chez les enfants

Dans l'ensemble des ECR qui ont porté sur l'utilisation du LGG, 12 ont évalué les effets indésirables (Tableau 9.1). Une étude rapporte un cas de myoclonie observé dans chacun des groupes, probiotique et témoin (Raza, 1995). Dans un des deux ECR où le probiotique utilisé contenait du LGG et d'autres types de probiotiques, un cas de constipation a été observé chez les enfants traités avec du LGG combiné à du *L. reuteri* (Rosenfeldt, 2002b). Des cas de septicémie, en proportion semblable dans les groupes recevant du LGG ou un placebo, ont été observés dans deux études réalisées par le même groupe de chercheurs (Basu, 2007 et Basu, 2009). Selon les auteurs, il est peu probable que ces septicémies soient causées par le LGG. Toutefois, une seule étude précise l'étiologie des septicémies (Basu, 2007). Ces septicémies

ont entraîné le retrait des sujets de l'étude, mais on ne sait pas elles sont survenues combien de temps après le début de l'administration du LGG. Les cas de septicémie sont rapportés dans les ECR comptant un nombre de patients plus grand. Le nombre de cas rapportés pourraient par conséquent correspondre à l'incidence de septicémies habituellement observée pour cette catégorie de population hospitalisée et ainsi ne pas avoir été influencés par l'utilisation des probiotiques.

Études primaires sur l'utilisation du *S. boulardii* chez les enfants

Dans les cinq ECR où les effets indésirables ont été documentés (Tableau 9.2), seul un cas de ballonnements parmi les enfants ayant consommé du *S. boulardii* a été rapporté (Kurugöl, 2005).

Études primaires sur l'utilisation des autres catégories de probiotiques chez les enfants

Parmi les ECR qui ont porté sur différents probiotiques pour la prévention ou le traitement des diarrhées aiguës infectieuses chez des enfants, 12 ont évalué les effets indésirables (Tableau 9.3). Outre le cas de constipation rapporté par Rosenfeldt et coll. (2002b) mentionné précédemment, une étude rapporte divers malaises intestinaux (gaz, vomissements) ou des éruptions cutanées chez trois patients (Tankanow, 1990). Toutefois, il n'est pas possible de déterminer si ces malaises ont été observés dans le groupe ayant reçu le probiotique (*L. acidophilus* combiné à *L. bulgaricus*) ou le placebo. Dans l'ECR de Corrêa et coll. (2005), cinq enfants ont été exclus des analyses parce qu'ils n'ont pu ingérer une quantité suffisante de la formule contenant le probiotique, du *L. acidophilus* combiné à du *B. bifidum*, sans que ne soit précisée la raison exacte.

En résumé, quelques troubles intestinaux mineurs ont été observés chez des enfants à qui différents types de probiotiques ont été administrés. Les auteurs des revues systématiques considèrent que l'utilisation des probiotiques est sécuritaire, mais certains précisent que les résultats des ECR ne permettent pas de statuer sur leur innocuité. Le devis le plus approprié pour l'évaluation de l'innocuité ne serait pas l'essai clinique randomisé (Johnston, 2007). En effet, ces recherches se déroulent dans des milieux contrôlés qui reflètent mal la complexité des situations réelles des patients. De plus, elles portent sur des populations en santé et excluent généralement les patients ayant diverses conditions cliniques, dont l'immunosuppression. Aucune conclusion définitive concernant la sécurité des probiotiques pour ces patients ne peut donc être posée uniquement sur la base des résultats disponibles dans les ECR (Allen, 2003). Enfin, la majorité des ECR qui portent sur l'efficacité des probiotiques comptent un faible nombre de sujets limitant ainsi la capacité à détecter des effets indésirables peu fréquents. La durée du suivi, dans la plupart des ECR, est très courte ne permettant pas un temps d'observation suffisant pour identifier les effets à long terme. De plus, comme les raisons d'abandon des études ne sont pas toujours rapportées, il est possible qu'elles aient été associées à des effets indésirables.

Études primaires sur l'utilisation du LGG chez les adultes

Les effets indésirables ont été évalués dans quatre études ayant porté sur l'administration seule de LGG à des adultes et dans quatre études sur une combinaison d'autres espèces de probiotiques avec du LGG (Tableau 9.4). Dans un de ces ECR, quelques cas de ballonnements ont été observés en proportion similaire dans les groupes probiotique et témoin ainsi que quelques cas de flatulence chez des adultes ayant consommé du LGG (Lawrence, 2005). Quant à eux, Beausoleil et coll. (2007) rapportent que le nombre d'effets indésirables observé dans les groupes probiotique et témoin, c'est-à-dire différents troubles gastro-intestinaux ou autres effets mineurs, n'était pas significativement différent. Dans l'ECR de Gao et coll. (2010), les auteurs ont rapporté un cas de fièvre dans le groupe probiotique de même qu'un cas de fièvre et un autre de rectorragie dans le groupe témoin. De plus, les auteurs précisent que l'incidence de la constipation était plus faible parmi les patients ayant reçu la dose la plus élevée de probiotique.

Études primaires sur l'utilisation du *S. boulardii* chez les adultes

Parmi les cinq ECR portant sur l'utilisation de *S. boulardii* chez les adultes et qui en ont évalué l'innocuité, deux études rapportent certains effets indésirables (Tableau 9.5). Dans l'étude de McFarland (1994), l'augmentation de la soif et de la constipation était plus fréquemment rapportée dans le groupe probiotique. Dans l'étude de Surawicz et coll. (2000), selon

les auteurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le type ou le nombre d'effets indésirables, mais ceux-ci n'étaient pas définis.

Études primaires sur l'utilisation des autres probiotiques chez les adultes

Les quatre études portant sur l'administration du SF68 chez les adultes qui ont documenté l'innocuité ne mentionnent aucun effet indésirable (Tableau 9.6). Dans un des trois ECR portant sur différents probiotiques, quelques cas de constipation ont été rapportés, et ce, en proportion semblable dans les groupes probiotique et témoin (Lönnermark, 2010).

En somme, comme chez les enfants, les ECR menés auprès d'adultes pour évaluer l'efficacité des probiotiques pour prévenir ou traiter les diarrhées rapportent peu d'effets indésirables. Certains patients ayant consommé du *S. boulardii* ou du LGG ont rapporté des malaises intestinaux mineurs. Les limites associées au type de devis de ces études, soit des ECR, décrites pour les études chez les enfants s'appliquent également aux études chez les adultes. D'autres types d'études que les ECR doivent être analysés afin d'évaluer la sécurité de l'utilisation des probiotiques chez les adultes.

Études primaires sur l'utilisation des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés

Les 10 ECR portant sur la prévention des ECN ont abordé la question de l'innocuité des probiotiques (Tableau 9.7). Dans tous les ECR, les auteurs rapportent que les probiotiques sont bien tolérés. Comme présenté à la section sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des ECN, dans certaines études une incidence de septicémie plus élevée a été observée dans le groupe recevant des probiotiques (Bin-Nun, 2005; Dani, 2002 et Lin, 2008) bien que ces différences n'aient pas atteint le seuil de signification statistique et que les bactéries identifiées n'étaient pas celles utilisées comme probiotiques.

3.8.2. Résultats relatifs à l'évaluation des cas de septicémies associés à l'usage des probiotiques

La stratégie de recherche documentaire qui a été menée pour évaluer spécifiquement l'innocuité des probiotiques (Annexe 2) visait à déterminer si des complications majeures liées à leur utilisation avaient été rapportées dans la littérature scientifique. Segarra-Newnham (2007) a fait la recension des cas de complications associées à l'utilisation du LGG et du *S. boulardii* qui ont été rapportés dans la base de données PubMed entre 1970 et mars 2007. La mise à jour de cette publication sur les effets indésirables associés au LGG et au *S. boulardii*, de même que la recherche pour les autres souches de probiotiques a permis d'identifier 16 nouveaux documents traitant de complications majeures en lien avec l'administration de probiotiques. De ce nombre, six ont été retenus (Enache-Angoulvant, 2005; Boyle, 2006; Srinivasan, 2006; Piechno, 2007; Zein, 2008 et Lolis, 2008). Les raisons d'exclusion des autres documents sont présentées à l'Annexe 5. Au total, ces documents retracent 12 cas de septicémie chez des enfants et 38 cas chez des adultes. La description de ces cas est détaillée dans les tableaux de l'Annexe 10.

Complications majeures liées à l'utilisation du LGG chez les enfants

Chez les enfants, cinq cas de bactériémies liées à l'utilisation du LGG ont été rapportés (Tableau 10.1). Ces cas ont été observés chez des patients âgés entre un mois et six ans qui étaient porteurs d'un CVC. Quatre d'entre eux ont reçu le probiotique par le biais d'un tube de gastrostomie. L'administration d'antibiotiques avant la prise du probiotique a été documentée chez deux patients, alors que cette information n'était pas disponible pour les trois autres cas. Quatre de ces cinq cas de bactériémie ont été confirmés par différents tests moléculaires. Parmi les cas confirmés, deux étaient des nouveau-nés prématurés. Le cas non confirmé de bactériémie est également survenu chez un nouveau-né prématuré (Kunz, 2004).

Complications majeures liées à l'utilisation du *S. boulardii* chez les enfants

Les cas rapportés de septicémies liées à l'utilisation du *S. boulardii* chez des enfants sont présentés au Tableau 10.2. Quatre cas de fungémie confirmés par un test moléculaire ont été identifiés par Segarra-Newnham (2007). Ils ont été observés chez des enfants âgés de un mois à deux ans et demi. L'ensemble des cas sont survenus chez des patients ayant un CVC en place au moment de la septicémie. Trois de ces enfants étaient sous alimentation parentérale. Trois autres cas de fungémie ont également été documentés, mais aucune méthode de confirmation pour établir un lien avec le probiotique n'a été rapportée. Chez ces cas non confirmés, deux enfants étaient sous alimentation parentérale et un autre avait un tube de gastrostomie. De plus, deux enfants avaient un CVC en place et deux autres avaient reçu une antibiothérapie avant la prise du probiotique. Un des cas de fungémie confirmé a été identifié chez un enfant à qui on n'administrait pas de *S. boulardii*, mais qui se retrouvait à proximité d'un patient qui en recevait. Aucun cas n'a été retracé lors de la mise à jour.

Complications majeures liées à l'utilisation d'autres probiotiques chez les enfants

Aucun cas de complication majeure liée à l'utilisation d'autres souches de probiotique que le LGG ou le *S. boulardii* n'a été identifié.

Complications majeures liées à l'utilisation de LGG chez les adultes

Chez les adultes, les complications suivantes ont été observées avec l'utilisation du LGG (Tableau 10.3) : un cas d'endocardite chez un patient de 67 ans (Mackay, 1999), un cas d'abcès au foie chez une patiente de 74 ans (Rautio, 1999) et un cas de bactériémie, sans lien confirmé avec la consommation de probiotiques, chez une patiente de 54 ans (Zein, 2008). Deux de ces patients étaient diabétiques et aucun n'était porteur d'un CVC. L'information concernant l'antibiothérapie avant l'usage de probiotiques n'était pas rapportée pour deux de ces cas.

Complications majeures liées à l'utilisation de *S. boulardii* chez les adultes

Les complications majeures rapportées avec l'utilisation du *S. boulardii* chez des adultes sont présentées au Tableau 10.4. Au total, 22 cas confirmés et huit cas non confirmés de fungémie ont été rapportés entre 1991 et 2008. L'âge des patients variait entre 19 et 82 ans. Parmi les cas confirmés de fungémie, les conditions cliniques sous-jacentes les plus fréquemment rapportées sont : admission dans une unité de soins intensifs (n = 11), alimentation entérale ou parentérale (n = 6) et immunosuppression, séropositivité ou chimiothérapie (n = 6). Parmi ces cas, 15 patients avaient un CVC en place et 13 avaient été traités avec des antibiotiques avant la prise du probiotique. Parmi les cas non confirmés, les conditions les plus fréquemment rapportées sont l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs (n = 2), l'alimentation parentérale (n = 2) de même que l'immunosuppression ou le cancer (n = 4). De plus, deux patients avaient un tube gastrique ou nasogastrique, un patient avait un tube de gastrostomie et trois patients avaient un CVC en place. On note également que cinq patients avaient reçu des antibiotiques avant l'administration du probiotique. Il ressort aussi de ces analyses que quatre cas (trois confirmés et un non confirmé) de fungémie ont été observés chez des patients ne consommant pas de *S. boulardii*, mais qui se trouvaient à proximité de patients en recevant.

Complications majeures liées à d'autres probiotiques chez les adultes

La recherche portant sur les autres souches que le LGG et le *S. boulardii* a permis d'identifier cinq cas de bactériémie associés à l'utilisation de *B. subtilis* chez des adultes (Tableau 10.5). Un seul de ces cas a été confirmé par un test moléculaire chez un patient de 73 ans atteint de leucémie. Les quatre autres cas cités par Boyle (2006) ont été identifiés à partir d'un test basé sur la sensibilité aux antibiotiques. Ils ont été observés chez des patients ayant subi un traumatisme à la tête (n = 2), un accident vasculaire cérébral (n = 1) ou atteint d'un carcinome endométrial (n = 1). Les informations relatives à la présence de CVC ou à la prise d'antibiotiques n'étaient pas rapportées.

En résumé, ces résultats relatifs à l'innocuité des probiotiques démontrent l'existence de bactériémies et de fungémies associées à l'utilisation de LGG et de *S. boulardii*. Ces complications majeures ont été observées en milieu hospitalier, principalement chez des patients vulnérables ou admis en unité de soins critiques. Alors que des effets indésirables

mineurs sont rapportés chez quelques patients dans les ECR, les autres catégories d'études et les recensions de cas ont permis d'identifier des complications plus sérieuses. Toutefois, ces résultats ne reposent pas sur des données comparatives et ne permettent pas d'établir des taux de septicémie. Les cas rapportés représentent habituellement une sous-estimation du nombre réel de cas survenus. De plus, des complications autres que la septicémie pourraient toujours se développer avec les probiotiques mais elles n'ont pas été évaluées dans le présent rapport.

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer le développement de septicémie avec l'utilisation des probiotiques, soit une transmission via un cathéter central ou une translocation bactérienne (Hennequin, 2000). Hennequin et coll. (2000) ont observé que, après l'ouverture d'un sachet, le *S. boulardii* ne survivait pas plus de 30 minutes dans l'air mais que la concentration sur les mains nues des personnes qui le manipulaient demeurait significative même après un lavage vigoureux. Ceci pourrait expliquer certains des cas d'infection rapportés chez des patients qui n'ont pas consommé de probiotiques. Selon une autre hypothèse, la translocation bactérienne, qui est un transfert des bactéries utilisées comme probiotique du système digestif vers d'autres sites, serait causée par une barrière intestinale déficiente ou en raison de la prématurité du système digestif (Liong, 2008). Il faut toutefois souligner qu'il n'est pas toujours possible d'établir avec certitude le mode de transmission puisque les informations cliniques ne sont pas rapportées de façon constante. De plus, le format (capsules, gélules, poudre) et les conditions d'administration du probiotique ne sont pas toujours précisés.

Une revue systématique portant sur l'innocuité des probiotiques doit être publiée en 2010 par l'AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*). Elle devrait fournir des informations plus complètes sur l'innocuité des probiotiques et orienter l'établissement des principes sécuritaires reliés à leur utilisation.

3.9. Organisation des services

Au CHUQ, l'approvisionnement en probiotiques est sous la responsabilité du Service de nutrition clinique, qui fait partie de la Direction des regroupements de clientèles (DRC), et la dépense est imputée aux Services alimentaires, qui font partie de la Direction des services techniques (DST). Les probiotiques sont livrés la plupart du temps avec le chariot des repas ou par le personnel du Service de nutrition clinique. En 2009, le Comité de pratique professionnelle du Service de nutrition clinique du CHUQ identifiait certains dysfonctionnements au regard de l'utilisation et de la distribution des probiotiques. D'abord, des demandes de probiotiques étaient parfois directement acheminées au Service de nutrition clinique et aucune prescription n'apparaissait au dossier médical. De plus, des probiotiques étaient utilisés pour des indications non reconnues. Des problèmes reliés à la distribution ont également été soulevés. Par exemple, certains probiotiques sont distribués dans leur contenant d'origine et l'excédent est jeté par la suite. Les probiotiques peuvent parfois être donnés à d'autres patients sur l'unité. Finalement, le comité rapportait que la disponibilité de certains probiotiques dans le CHUQ est limitée, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas toujours disponibles durant la fin de semaine ou en soirée. L'ensemble de ces pratiques entraîne donc une problématique relative à la sécurité des soins, à l'accès et à la gestion des probiotiques.

Les contacts effectués auprès de responsables de quatre centres hospitaliers (CH) québécois à vocation universitaire ont permis de dégager différents modes d'organisation pour la gestion des probiotiques. Ces modes d'organisation, de même que celui en vigueur au CHUQ, sont présentés au Tableau 30. Pour certains CH, la gestion complète des probiotiques est assurée par le service de pharmacie alors que, dans un autre CH, un modèle mixte est plutôt utilisé. Dans ce dernier, le service de la nutrition et la pharmacie se partagent la gestion et la distribution des probiotiques. Ceci semble lié aux formats de probiotiques utilisés. En effet, le service de nutrition est appelé à assurer la gestion des inventaires et la distribution des probiotiques lorsque des laits ou yogourts sont utilisés alors que les capsules, gélules ou sachets sont sous la responsabilité de la pharmacie. Toutefois, l'utilisation des probiotiques nécessite toujours la prescription d'un médecin.

TABLEAU 31 - MODES DE GESTION RELIÉS À L'UTILISATION DES PROBIOTIQUES AU CHUQ ET DANS DIFFÉRENTS ÉTABLISSEMENTS UNIVERSITAIRES

	CHUQ	CH 1	CH 2	CH 3	CH 4
Prescription obligatoire (par médecin)	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Suivi des ordonnances	Variable*	Pharmacie	Pharmacie	Pharmacie	Pharmacie
Distribution	Nutrition Au commun	Pharmacie	Pharmacie	Pharmacie	Nutrition Pharmacie
Disponibilité	Limitée	Lorsque du personnel est présent dans le département de pharmacie			

CH : centre hospitalier

* Sur la note d'évolution, la feuille de laboratoire ou la feuille de consultation en nutrition

3.10. Évaluation des coûts

Les données opérationnelles et financières disponibles au CHUQ ne permettent pas d'établir avec précision les coûts reliés à l'utilisation des probiotiques par type d'indications. Toutefois, les dépenses reliées aux achats des différents probiotiques permettent d'évaluer les coûts d'achat globaux. Ainsi, pour les 13 périodes de l'année financière 2008-2009, un montant de 9 512 \$ a été dépensé en achat de différents probiotiques pour l'ensemble du CHUQ. De ce montant, 920 \$ ont été attribués à l'achat d'un produit spécifique aux enfants, le Lactibiane référence. Les projections pour l'année 2009-2010 pour l'achat de tous les probiotiques, basées sur les huit premières périodes de l'année, sont de 7730 \$.

Il est possible de faire une estimation des coûts qui seraient associés au traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants. Cette estimation est basée sur le nombre de cas d'entérite traités au CHUQ et recensés dans la base Med-Echo pour l'année 2008-2009. Les cas d'entérite répertoriés sont basés sur le diagnostic principal ou secondaire en incluant les complications. Les cas observés chez les enfants de zéro à six ans ont été retenus puisque que la recherche documentaire démontre que les études dans lesquelles l'efficacité des probiotiques a été évaluée ont essentiellement porté sur ce groupe d'âge. Les diagnostics et les codes retenus pour identifier les conditions des patients, ainsi que le nombre de cas pour chacun, sont présentés à l'Annexe 8. Dans la présente estimation, l'âge des enfants considérés est inférieur à 84 mois. Le coût unitaire du probiotique ayant servi au calcul a été fourni par le service des achats. Il s'agit du prix d'achat d'un produit commercial contenant du LGG (0,50 \$ par capsule). Le calcul est basé sur l'administration d'une capsule par jour pour la durée du traitement, soit entre cinq à sept jours. Le coût direct des probiotiques par épisode de soins varie donc de 2,50 à 3,50 \$. Le coût total d'achat des probiotiques pour les 499 cas répertoriés en 2008-2009 aurait donc varié entre 1247,50 et 1746,50 \$ selon la durée du traitement.

Cette estimation des coûts est très conservatrice puisqu'elle ne prend pas en considération d'autres coûts, dont ceux associés aux ressources humaines (traitement des requêtes à la pharmacie et suivi des ordonnances, achat, saisie des données), à l'achat d'équipement, aux pertes de produit reliées aux particularités du robot (format des doses), etc. Ces coûts varieront selon les modalités retenues pour l'organisation des services dans le CHUQ.

4. DISCUSSION

L'avis de l'UETMIS a été sollicité afin de préciser les meilleures indications au regard de l'efficacité et de l'innocuité des probiotiques dans un contexte hospitalier. En accord avec le groupe de travail interdisciplinaire, la démarche d'évaluation a porté sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention et le traitement des diarrhées chez les enfants et chez les adultes ainsi que pour la prévention des ECN chez les nouveau-nés prématurés. L'utilisation des probiotiques pour le traitement de la pouchite ne faisait pas l'objet de la présente évaluation. On ne peut donc se prononcer sur l'efficacité et la sécurité du VSL#3^{MD} utilisé au CHUQ pour cette indication. Par ailleurs, un projet de recherche sur l'utilisation d'un probiotique pour la prévention des diarrhées associées aux traitements en radio-oncologie est en cours au CHUQ. Cette indication n'a pas été revue mais elle pourrait faire l'objet d'une évaluation qui intégrerait les résultats de cette recherche.

La présente démarche comporte certaines limites. Premièrement, l'utilisation des probiotiques pour prévenir et traiter les diarrhées et prévenir les ECN n'a pas été comparée à tous les traitements et interventions disponibles. Une telle approche, intégrant l'utilisation des probiotiques mais également les différents traitements connus, a été réalisée pour les gastro-entérites chez les jeunes enfants (NICE, 2009). Deuxièmement, la qualité des ECR inclus dans les revues systématiques n'a pas été évaluée de façon exhaustive comme elle l'a été pour les ECR identifiés lors de la mise à jour. Enfin, la question des interactions possibles entre les probiotiques et des médicaments n'a pas été évaluée. Par exemple, des auteurs rapportent que la prise d'antibiotiques pourrait éliminer une partie des organismes vivants contenus dans les probiotiques (Williams, 2010).

Plusieurs constats se dégagent des connaissances issues de la recherche documentaire, des échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire et avec d'autres hôpitaux québécois utilisant des probiotiques.

1) Les probiotiques en milieu hospitalier : difficultés à établir le bon régime thérapeutique

Les études dans le cadre desquelles l'efficacité des probiotiques a été évaluée ont porté sur différentes espèces de probiotiques de même que sur des doses variables et des durées de traitement diversifiées. Cette hétérogénéité limite les regroupements potentiels des résultats par espèce de probiotiques. Un régime thérapeutique précis est difficile à établir parce que les probiotiques sont des organismes vivants. Ainsi, la quantité initiale indiquée sur le produit, la quantité administrée et celle qui survit au passage du tractus gastro-intestinal peuvent varier selon l'espèce de probiotique utilisée. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose thérapeutique minimale, et ce, pour tous les probiotiques évalués dans le présent rapport. La quantité de probiotiques qui survit lors du passage dans le système digestif varie également selon les individus, l'ampleur de la déplétion microbienne et la présence des agents infectieux (Santé Canada, 2005). Un autre élément problématique concerne la stabilité des probiotiques, c'est-à-dire l'exactitude du nombre de microorganismes vivants contenus dans le produit lorsqu'il est administré. La concentration indiquée sur un produit est celle mesurée au moment de sa fabrication alors que la viabilité des probiotiques semble diminuer avec le temps (Santé Canada, 2005). À titre d'exemple, selon une étude canadienne, les concentrations de lactobacilles retrouvées après l'analyse de 10 produits en vente libre ne correspondaient pas à celles indiquées sur les étiquettes (Huff, 2004). D'autres facteurs peuvent aussi influencer la survie des microorganismes. Par exemple, certains probiotiques sont sensibles aux modes de conditionnement comme la congélation ou l'exposition à l'oxygène. De plus, les conditions de stockage (la température ambiante, l'oxygène et l'humidité) peuvent aussi affecter la survie des microorganismes contenus dans les probiotiques.

2) L'usage d'un probiotique pour la prévention des DAA chez les enfants et chez les adultes : une efficacité non appuyée par des preuves scientifiques

L'efficacité des probiotiques pour prévenir les DAA chez les enfants et chez les adultes n'est pas démontrée en raison des limites des études primaires et des revues systématiques disponibles. En effet, la qualité méthodologique des ECR est variable et plusieurs présentent un risque de biais élevé. Par exemple, dans plusieurs études chez les enfants, la dissimulation de l'attribution du traitement ou la méthode de randomisation était inadéquate. On note également que la durée du suivi n'est pas suffisante dans la majorité des études, ce qui entraîne la possibilité de manquer des cas de DAA.

De plus, les populations étudiées sont hétérogènes. Bien que les résultats des études aient été combinés dans des méta-analyses, on peut en questionner la validité étant donné la qualité des ECR et l'importance de l'hétérogénéité. En ce qui concerne spécifiquement la prévention des DACD, peu d'études ont été menées auprès d'enfants et leurs résultats ne sont pas concluants. Dans les études chez les adultes, des biais de sélection sont possibles en raison, entre autres, des lacunes liées à la détection et la confirmation de cas de *C. difficile*. Les résultats favorables qui ont été observés sont pour la plupart issus d'études menées auprès de patients non hospitalisés, incluant des volontaires sains ou qui participaient à des essais sur l'éradication du *H. pylori*. Par ailleurs, d'autres cibles que l'introduction des probiotiques seraient à privilégier pour la prévention des DACD en milieu hospitalier dont l'optimisation des mesures d'hygiène et de salubrité, la révision de certaines pratiques liées à l'hébergement des patients, à la protection des travailleurs, à l'utilisation d'équipement dédié ou jetable et à l'accès aux unités infectées. L'évaluation de l'utilisation des antibiotiques constitue également un facteur clé pour la prévention des DACD en milieu hospitalier.

3) Les probiotiques et le traitement de la diarrhée aiguë en milieu hospitalier : une efficacité non démontrée chez les adultes

L'utilisation des probiotiques pour traiter les diarrhées infectieuses et les DACD a été évaluée dans quelques études qui ont de nombreuses lacunes méthodologiques. La taille d'échantillon de la plupart des études est petite. De plus, les définitions de diarrhée et de fin de diarrhée étaient incomplètes ou non rapportées dans la majorité des études. Pour des raisons inconnues, le seul probiotique évalué dans les études sur le traitement des diarrhées infectieuses est le SF68. Il n'existe pas d'ailleurs de publication récente à ce sujet. Pour le traitement des DACD, quelques résultats favorables ont été observés mais uniquement auprès de sous-groupes comptant peu de patients plus gravement atteints. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Les preuves sont donc insuffisantes pour recommander actuellement l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour le traitement des diarrhées infectieuses et des DACD dans la population adulte.

4) Le traitement de la diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant : un usage possible des probiotiques

Plusieurs études ont évalué l'efficacité des probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants. Dans l'ensemble des ECR portant sur l'administration de LGG, la durée moyenne des diarrhées variaient entre 26 et 163 heures dans les groupes traités et de 39 à 174 heures dans les groupes témoins. Ainsi, les résultats observés suggèrent une réduction de la durée de la diarrhée de 35 heures en moyenne. Ces constats s'appliquent également au traitement des diarrhées causées par le rotavirus. Les diarrhées causées par cet agent infectieux ont duré entre 26 et 91 heures dans les groupes traités avec du LGG comparativement à 55 et 144 heures dans les groupes témoins. Ces résultats indiquent une réduction de la durée des diarrhées de 39 heures en moyenne avec l'administration du LGG. On peut se questionner sur la valeur clinique d'une telle réduction. Toutefois, si minime soit-elle, la diminution de la durée de la diarrhée chez les enfants ne doit pas être sous-estimée. Cette diminution peut se traduire par un impact positif sur le degré de déshydratation et par une amélioration significative de l'état général. Néanmoins, des incertitudes demeurent quant au régime thérapeutique à privilégier. Comme mentionné précédemment, les données disponibles ne permettent pas d'établir précisément la dose et la durée du traitement à administrer. En Angleterre, NICE (2009), un organisme indépendant produisant des guides de pratique, a évalué l'efficacité des probiotiques pour le traitement des gastro-entérites chez les enfants de moins de cinq ans (NICE, 2009). Bien qu'il ait conclu à un possible bénéfice clinique des probiotiques, il ne serait pas approprié, selon lui, d'en recommander l'utilisation pour le moment. Par ailleurs, la disponibilité des produits composés de LGG à des concentrations comparables à celles évaluées dans le présent rapport peut s'avérer problématique. Par exemple, un traitement qui dépasserait la durée du séjour hospitalier pourrait être difficile à poursuivre compte tenu des produits commerciaux disponibles en pharmacie (voir liste des produits homologués contenant du LGG à l'Annexe 11).

L'utilisation des probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les enfants doit tenir compte des risques encourus par les populations vulnérables. Dans la majorité des ECR, peu d'effets indésirables ont été observés. Les effets rapportés étaient pour la plupart mineurs, par exemple des ballonnements, des gaz ou de la constipation. À première vue, l'usage des probiotiques semble sécuritaire et il n'occasionne pas d'effet indésirable majeur. Cependant, les ECR ne sont pas le devis de recherche idéal pour l'évaluation des effets indésirables. Dans plusieurs ECR, la taille d'échantillon est petite, ce qui limite leur capacité à détecter des effets indésirables rares. Des études et des séries de cas ont par ailleurs montré que des septicémies pouvaient survenir dans certaines populations vulnérables, par exemple chez des nouveau-

nés prématurés ou des patients immunosupprimés. L'utilisation du LGG en milieu hospitalier, où l'on retrouve plusieurs sous-groupes plus vulnérables, requiert donc une attention particulière aux aspects d'innocuité.

5) La prévention des entérocolites nécrosantes et les probiotiques : incertitude sur les risques et les bénéfices

Les études ayant porté sur l'utilisation des probiotiques pour prévenir les ECN sont en général de bonne qualité. Les résultats suggèrent que les probiotiques pourraient prévenir les ECN. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer par type de probiotiques puisqu'elles ont porté sur différentes espèces, avec des doses variables. De plus, l'âge des nouveau-nés au recrutement et leurs caractéristiques démographiques étaient variables d'une étude à l'autre. Certains facteurs comme les politiques sur l'alimentation et l'utilisation des antibiotiques peuvent varier d'un centre hospitalier à l'autre et influencer ainsi les taux d'ECN et les taux d'infections en général. Malheureusement, l'impact de ces facteurs n'est pas toujours pris en considération dans les études. Les résultats concernant les cas de septicémies rapportés dans les ECR soulèvent également la question de la sécurité de l'usage des probiotiques chez les nouveau-nés prématurés, une population particulièrement vulnérable. Bien qu'un lien direct entre un probiotique et le développement d'une septicémie n'ait pas été démontré dans les ECR, une incidence accrue de septicémies parmi les nouveau-nés ayant reçu des probiotiques a été observée dans trois études (Bin-Nun, 2005; Dani, 2002 et Lin, 2008). Parmi les quatre cas confirmés de septicémie causée par l'administration de LGG à des enfants, deux sont survenus chez des nouveau-nés prématurés. De plus, l'utilisation de CVC, qui est une pratique courante en soins intensifs néonataux, est également suspectée comme un vecteur possible de transmission bactérienne. Les données présentement disponibles ne permettent pas d'établir avec certitude si les bénéfices escomptés par l'utilisation des probiotiques pour prévenir les ECN chez les nouveau-nés sont supérieurs au risque potentiel de développement d'une septicémie.

6) La gestion des probiotiques en milieu hospitalier : favoriser les meilleures pratiques pour protéger la santé de la clientèle vulnérable

À la lumière des informations présentées, il appert que des améliorations pourraient être apportées à la gestion des probiotiques dans le CHUQ, notamment au regard de leur disponibilité et de la sécurité des patients. Le modèle actuel de gestion des probiotiques ne permet pas d'assurer totalement la protection de la clientèle vulnérable. Comme il n'est pas obligatoire d'inscrire les probiotiques sur la feuille d'administration des médicaments, la traçabilité de ces produits auprès de la clientèle est plus difficile à assurer. D'autres modèles d'organisation existent au sein d'autres centres hospitaliers et peuvent fournir des pistes de réflexion et de changement pour le développement des meilleures pratiques possibles basées sur une utilisation sécuritaire des probiotiques. Une révision des procédures d'achat des probiotiques, de gestion des inventaires, de la prescription, de la distribution ainsi que du suivi pourrait contribuer à optimiser une utilisation sécuritaire.

5. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1 :

Considérant

- que les données disponibles sur l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD, tant chez les adultes que chez les enfants, ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un cathéter veineux central (CVC);
- que des mesures de prévention déjà en place autres que l'utilisation de probiotiques peuvent être optimisées pour prévenir les DACD en milieu hospitalier;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les enfants et les adultes.

Recommandation 2 :

Considérant

- que les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'utilisation des probiotiques pour traiter les DAA, les DACD et les récurrences de DACD, tant chez les adultes que chez les enfants;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un CVC;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour traiter les DAA et les DACD, incluant les cas de récurrences chez les adultes et les enfants.

Recommandation 3 :

Considérant

- que les données disponibles sur l'utilisation des probiotiques pour prévenir les ECN ne permettent pas se prononcer sur l'efficacité des différentes souches de probiotiques et le régime thérapeutique à privilégier;
- que les nouveau-nés prématurés constituent une population vulnérable aux infections et au risque de septicémie associé à l'utilisation des probiotiques;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour la prévention des ECN.

Recommandation 4 :

Considérant

- que les études disponibles sur le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes ont porté uniquement sur l'utilisation du SF68, que ces études ne sont pas récentes et que le niveau de preuve est faible quant à leur efficacité;
- qu'il existe un risque d'infection associé à l'utilisation des probiotiques pour les patients immunosupprimés et ceux porteurs d'un CVC;

☞ Il est recommandé au CHUQ de ne pas utiliser de probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses chez les adultes.

Recommandation 5 :

Considérant

- que des études suggèrent que l'utilisation du LGG peut réduire la durée des diarrhées infectieuses, incluant celles à rotavirus, chez des enfants de moins de sept ans;
- que des zones d'incertitudes persistent quant à l'utilisation du LGG et des autres probiotiques pour le traitement des diarrhées infectieuses aiguës incluant celles à rotavirus au regard de la dose, de la durée du traitement, de l'âge des enfants qui peuvent en bénéficier et des interactions médicamenteuses possibles;
- que les coûts estimés pour cette indication clinique sont relativement faibles dans le CHUQ;
- que malgré les risques possibles, une utilisation sécuritaire du LGG est réalisable;
- que le niveau de preuve associé à l'utilisation du *S. boulardii* est faible et que des cas de fungémies ont été observés même chez des patients qui n'en recevaient pas mais qui se sont retrouvés à proximité de patients qui en prenaient;

☞ Il est recommandé au CHUQ de maintenir l'utilisation d'un probiotique majoritairement constitué de LGG et homologué par Santé Canada pour une utilisation pédiatrique comme option de traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants.

Recommandation 6 :

Considérant

- certains dysfonctionnements identifiés dans la gestion des probiotiques au CHUQ;
- l'importance accordée à la sécurité des patients au CHUQ;
- les risques pour la santé (exemple septicémies) associés à l'utilisation des probiotiques chez des populations vulnérables telles que présentées en milieu hospitalier;
- l'existence de cas de bactériémies et de fungémies associées à l'utilisation de LGG et du *S. boulardii*;

☞ Il est recommandé au CHUQ de revoir l'organisation des services pour favoriser une utilisation sécuritaire des probiotiques et de permettre la traçabilité de l'utilisation des probiotiques dans le CHUQ. Une révision des processus devrait être entreprise en tenant compte des éléments suivants :

- la mise sur pied d'un comité de transition et de suivi impliquant le Service de nutrition clinique, la pharmacie, les médecins, les infirmières et la Direction des services techniques
- la prescription obligatoire des probiotiques par un médecin et leur inscription sur la feuille d'administration des médicaments (FADM)
- la possibilité que l'utilisation d'un probiotique soit recommandée par un professionnel de la nutrition clinique
- la responsabilité d'établir un protocole d'administration des probiotiques pour le traitement des diarrhées aiguës chez les enfants devrait être confiée au sous-comité de pharmacologie du CMDP
- la gestion des probiotiques par la pharmacie (achat, inventaire et distribution)
- la disponibilité des produits dans les pharmacies communautaires
- l'utilisation des probiotiques limitée aux indications cliniques reconnues dans le CHUQ
- l'évaluation rigoureuse des données probantes avant d'introduire une nouvelle indication ou un nouveau probiotique
- la documentation des effets indésirables liés à l'utilisation des probiotiques dans le CHUQ

GLOSSAIRE

Analyse en intention de traiter	Type d'analyse selon lequel les effets observés chez les sujets d'un essai sont évalués suivant l'intervention qui leur a été allouée au hasard, qu'ils l'aient reçue ou non, ou qu'ils aient respecté ou non le protocole de l'étude.
Analyse per protocole	Type d'analyse excluant les sujets qui n'ont pas respecté le protocole thérapeutique (ont pris des traitements concomitants interdits, par exemple). La population étudiée est ainsi très filtrée et ne subit pas l'influence de facteurs susceptibles de diluer l'effet du traitement. Cette forme d'analyse risque donc d'augmenter l'effet estimé du traitement.
Bactériémie	Présence de bactéries dans le sang, passagère ou durable, muette cliniquement ou accompagnée de phénomène infectieux généraux ou locaux.
Biais de publication	Tendance favorisant la publication des études présentant des résultats statistiquement significatifs.
Biais de rappel	Erreur systématique due à la mémoire des sujets.
Biais de sélection	Erreur causée par des différences systématiques entre les caractéristiques des sujets sélectionnés pour une étude et ceux qui ne sont pas sélectionnés.
Biais différentiel	Erreur systématique qui se produit différemment dans les deux groupes (groupes traité et non traité) et dont on ne peut déterminer la direction.
Différence de risque	Différence entre le risque observé dans deux groupes.
ECR	Essai portant sur au moins deux interventions, dans lequel les personnes admissibles sont affectées au groupe traité ou au groupe témoin par répartition aléatoire.
Fungémie	Présence de champignons dans le sang.
Innocuité	Qualité de ce qui est sans danger.
Insu	Méthode qui consiste à dissimuler aux participants de l'étude, aux cliniciens et aux investigateurs la nature de l'intervention reçue (traitement ou placebo) dans un essai clinique. Elle vise à éliminer la possibilité que la connaissance de l'intervention affecte le comportement du patient et/ou des chercheurs et les résultats d'une étude.
Intervalle de confiance à 95 %	Étendue entre les valeurs inférieure et supérieure ayant une probabilité de 95 % de contenir la véritable valeur. Si l'intervalle comprend une valeur nulle (une différence de moyennes de 0, un rapport de cotes ou un risque relatif de 1, par exemple), on ne peut conclure à un résultat statistiquement significatif. Un intervalle de confiance étroit autour de l'estimation ponctuelle indique une estimation plus précise qu'un intervalle de confiance large.
Méta-analyse	Méthode statistique consistant à combiner de façon systématique les résultats de différentes études afin d'obtenir une estimation quantitative de l'effet global d'une intervention ou d'une variable particulière.

Prébiotique	Oligosaccharide ou polysaccharide qui joue le rôle de substrat pour favoriser la croissance de certaines bactéries du côlon.
Puissance statistique	Probabilité de détecter une différence entre les groupes à l'étude si elle existe dans la population visée.
Randomisation	Processus qui permet de répartir de façon aléatoire les sujets entre le groupe qui reçoit l'intervention et dans le groupe témoin et vise à former deux groupes comparables.
Revue systématique	Forme de recension structurée des publications portant sur une question formulée de façon à ce qu'on puisse y répondre en analysant les articles qui s'y rapportent. Elle implique des méthodes objectives de recherche documentaire, l'application de critères prédéterminés d'inclusion ou d'exclusion des articles, l'évaluation critique des publications pertinentes ainsi que l'extraction et la synthèse des données probantes qui permettent de formuler des conclusions.
Risque relatif	Rapport de deux mesures de risque évaluant l'association entre un facteur et la maladie. Un risque relatif différent de la valeur 1 indique une association entre le facteur et la maladie. Un risque relatif inférieur à 1 indique un effet protecteur du facteur alors qu'un risque supérieur à 1 indique une augmentation du risque.
Sensibilité	Proportion des personnes malades correctement identifiées par un résultat positif (« vrais positifs »).
Septicémie	Infection générale grave de l'organisme due à l'envahissement de germes pathogènes dans le sang provenant d'un foyer infectieux.
Spécificité	Proportion des personnes non malades correctement identifiées par un résultat négatif (« vrais négatifs »).

BIBLIOGRAPHIE

Études incluses

Adam J, Barret A, Barret-Bellet C. (1977) Essais cliniques contrôlés en double insu de l'Ultra-Levure lyophilisée. Étude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. *Gaz Med Fr* 84: 2072-8.

Ahuja MC, Khamar B. (2002) Antibiotic-associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc* 100: 334-5.

Alfaleh K, Bassler D. (2008) Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* (1): CD005496.

Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. (2004) Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD003048.

Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et coll. (2001a) The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 15(2): 163-9.

Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et coll. (2001b) Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 63(1): 1-7.

Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et coll. (1999) Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 104(5): e64.

Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, et coll. (2007) Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45(5): 569-76.

Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. (1998) Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med* 105: 71-2.

Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, et coll. (2007) Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 43(12): 837-42.

Basu S, Paul DK, Ganguly S, et coll. (2009) Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 43(3): 208-13.

Beausoleil M, Fortier N, Guenette S, et coll. (2007) 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. *Can J Gastroenterol* 21(11): 732-6.

Benhamou PH, Berlier P, Danjou G, et coll. (1999) La diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant : une étude informatisée en double aveugle chez des patients ambulatoires comparant un agent protecteur et un agent probiotique. *Med Chir Dig* 28: 163-8.

Bhatnagar S, Singh KD, Sazawal S, et coll. (1998) Efficacy of milk versus yogurt offered as part of a mixed diet in acute noncholera diarrhea among malnourished children. *J Pediatr* 132(6): 999-1004.

Biloo AG, Memon MA, Khaskheli SA, et coll. (2006) Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 12: 4557-60.

- Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et coll. (2005) Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 147: 192-6.
- Borgia M, Sepe N, Brancato V, et coll. (1982) A controlled clinical study on *Streptococcus faecium* preparation for the prevention of side reactions during long term antibiotic treatments. *Curr Ther Res* 31: 265-71.
- Bouloche J, Mouterde O, Mallet E. (1994) Management of acute diarrhoea in infants and young children. Controlled study of the anti-diarrheal efficacy of killed *L. acidophilus* (LB strain) versus a placebo and a reference drug (loperamide). *Ann Pediatr* 41: 457-63.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. (2006) Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 83(6): 1256-64; quiz 1446-7.
- Bruno F, Frigerio G. (1981) A new therapeutic alternative for the treatment of enteritis - controlled double-blind tests with the strain SF 68. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis* 70(39): 1717-20.
- Bruno F, Nastasi A, Bruno M. (1983) Double-blind controlled study of the effect of the lactogenic enterococcus SF68 strain on various enterocolitis associated manifestations and on salmonella infections. *La Clinica Terapeutica* 105(3): 203-7.
- Burkhardt O, Köhnlein T, Pletz MW, et coll. (2005) *Saccharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole. *Scand J Infect Dis* 37: 69-72.
- Buydens P, Debeuckelaere S. (1996) Efficacy of SF68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 31(9): 887-91.
- Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et coll. (2007) Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 335(7615): 340.
- Carrague-Orendain A. (non publié) Randomized, double blind placebo-controlled trial on the efficacy and safety of lactobacillus (Infloran Berna capsules) in the treatment of acute non-bloody diarrhoea in children two to five years of age.
- Cassone M, Serra P, Mondello F, et coll. (2003) Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 41: 5340-3.
- Cesaro S, Chinello P, Rossi L, et coll. (2000) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii* *Support Care Cancer*. 8: 504-5.
- Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. (1994) Évaluation thérapeutique de *Saccharomyces boulardii* chez des enfants souffrant de diarrhée aigue. *Ann Pediatr* 41(6): 397-400.
- Cherafi S, Robberecht J, Miendje Y. (2004) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient with *Clostridium difficile* colitis. *Acta Clin Belg* 59: 223-4.
- Corrêa NBO, Péret Filho LA, Penna FJ, et coll. (2005) A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 39(5): 385-9.
- Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et coll. (2003) Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Earl Hum Dev* 74: 89-96.
- Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et coll. (2003) Limitations of probiotic therapy in acute severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 36: 112-5.

- Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, et coll. (2002) Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Liver Dis* 34 Suppl 2: S78-S80.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et coll. (2002) Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double blind study. *Biol Neonate* 82: 103-8.
- D'Apuzzo V, Salzberg R. (1982) [The treatment of acute diarrhoea in paediatrics using *Streptococcus faecium*: results of a double blind trial]. *Therapeutische Umschau* 39: 1033-5.
- De Groote MA, Frank DN, Dowell E, et coll. (2005) *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 24: 278-80.
- Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et coll. (2005a) Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 173(2): 167-70.
- Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et coll. (2005b) The use of probiotics in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* diarrhea. Technology Assessment Unit, MUHC : 40.
- Deshpande G, Rao S, Patole S. (2007) Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 369(9573): 1614-20.
- Deshpande G, Rao S, Patole S. (2010) Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 125(5): 921-30.
- Enache-Angoulvant A, Hennequin C. (2005) Invasive saccharomyces infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 41(11): 1559-68.
- Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. (2004) The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 50 (4): 234-6.
- Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, et coll. (1998) *Saccharomyces boulardii* fungemia in a patient receiving ultra-levure therapy. *Clin Infect Dis* 27: 222-3.
- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, et coll. (2010) 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. *Am J Gastroenterol* 105(7): 1636-41.
- Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, et coll. (1979) Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 36(6): 754-7.
- Graf C, Gavazzi G. (2007) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. *J Infect* 54(3): 310-1.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et coll. (2000) *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(1): 54-60.
- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, et coll. (1997) Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and viral excretion in children with mild diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 25(5): 516-9.
- Hafeez A, Tariq P, Ali S, et coll. (2002) The efficacy of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in children: a multicentre randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak* 12: 432-4.

- Henker J, Laass MW, Blokhin BM, et coll. (2007) The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. *Eur J Pediatr* 166(4): 311-8.
- Henker J, Laass MW, Blokhin BM, et coll. (2008) Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 27(6): 494-9.
- Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, et coll. (2000) Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 16-20.
- Henry S, D'Hondt L, Andre M, et coll. (2004) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a head and neck cancer patient. *Acta Clin Belg* 59: 220-2.
- Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et coll. (2007) Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 335(7610): 80.
- Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et coll. (1991) A human Lactobacillus strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88: 90-7.
- Isolauri E, Kaila M, Mykkanen H, et coll. (1994) Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 39(12): 2595-600.
- Jasinski C, Tanzi MN, Schelotto F, et coll. (2002) [Efficacy of *Lactobacillus* GG in oral rehydration solution]. *Pediàtrica* 22: 231-43.
- Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, et coll. (2002) Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai* 85 Suppl 2: S739-42.
- Johnston BC, Supina AL, Ospina M, et coll. (2007) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* (2) :CD004827.
- Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et coll. (1992) Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain. *Pediatr Res* 32: 141-4.
- Kianifar HR, Farid R, Ahanchian H, et coll. (2009) Probiotics in the treatment of acute diarrhea in young children. *Iranian J Med Sci* 34(3): 204-7.
- Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. (2005) *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 21(5): 583-90.
- Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. (2004) Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38: 457-8.
- Kurugöl Z, Koturoğlu G. (2005) Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica* 94(1): 44-7.
- Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et coll. (2005) Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 115: 178-81.
- LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, et coll. (2003) Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr* 55(5): 447-52.
- Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. (2005) Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol* 54(Pt 9): 905-6.

- Lestin F, Pertschy A, Rimek D. (2003) [Fungemia after oral treatment with *Saccharomyces boulardii* in a patient with multiple comorbidities]. Dtsch Med Wochenschr 128: 2531-3.
- Lewis SJ, Potts LF, Barry RE, et coll. (1998) The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. J Infect 36(2): 171-4.
- Lherm T, Monet C, Nougière B, et coll. (2002) Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. Intensive Care Med 28: 797-801.
- Lin HC, Su BH, Chen AC, et coll. (2005) Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 115: 1-4.
- Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et coll. (2008) Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. Pediatrics 122(4): 693-700.
- Lolis N, Veldekis D, Moraitou H, et coll. (2008) *Saccharomyces boulardii* fungaemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin. Crit Care 12(2): 414.
- Lönnermark E, Friman V, Lappas G, et coll. (2010) Intake of *Lactobacillus plantarum* reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. J Clin Gastroenterol 44(2): 106-12.
- Lungarotti MS, Mezzetti D, Radicioni M. (2003) Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of *Saccharomyces* and *Candida* (letter). Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed 88: F446.
- Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, et coll. (1999) *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect 5: 290-2.
- Madeo M, Whitlock M, Martin CR. (1999) 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 3(2): 83-87.
- Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et coll. (2006) Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. Clin Infect Dis 15: 1735-42.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et coll. (1994) A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 271(24): 1913-18.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et coll. (1995) Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. Am J Gastroenterol 90(3): 439-48.
- McFarland LV. (2006) Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 101(4): 812-22.
- Misra S, Sabui TK, Pal NK. (2009) A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *lactobacillus* GG in infantile diarrhea. J Pediatr 155(1): 129-32.
- Mohan RC, Koebnick J, Schildt S, et coll. (2006) Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm neonates: a double placebo controlled, randomised study. J Clin Microbiol 44: 4025-31.
- Muñoz P, Bouza E, Cunca-Estrella M, et coll. (2005) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 40: 1625-34.

- Niault M, Thomas F, Prost TJ, et coll. (1999) Fungemia due to *Saccharomyces* species in a patient treated with enteral *Saccharomyces boulardii* (letter). Clin Infect Dis 28: 930.
- Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et coll. (2004) *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 20(10): 15.
- Oandasan M, Gatcheco F, Kapahmngan S. (non-publié) Randomized, double blind placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of Infloran berna capsules in the treatment of acute non-bloody diarrhea in infants.
- Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, et coll. (1998) Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. J Clin Microbiol 36: 325-6.
- Orrhage K, Sjostedt S, Nord CE. (2000) Effect of supplements with lactic acid bacteria and oligofructose on the intestinal microflora during administration of cefpodoxime proxetil. J Antimicrob Chemother 46(4): 603-12.
- Pant AR, Graham SM, Allen SJ, et coll. (1996) *Lactobacillus* GG and acute diarrhoea in young children in the tropics. J Trop Pediatr 42(3): 162-5.
- Perapoch J, Planes AM, Querol A, et coll. (2000) Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19: 468-70.
- Piechno S, Seguin P, Gangneux JP (2007) *Saccharomyces boulardii* fungal sepsis: beware of the yeast. Can J Anaesth 54(3): 245-6.
- Pillai A, Nelson R. (2008) Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev.(1): CD004611.
- Pletincx M, Legein J, Vandenplas Y. (1995) Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 21: 113-5.
- Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et coll. (2004) *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. Int Microbiol 7(1): 59-62.
- Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et coll. (1999) Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. Clin Infect Dis 28: 1159-60.
- Raza S, Graham SM, Allen SJ, et coll. (1995) *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. Pediatr Infect Dis J 14(2): 107-11.
- Richard V, Van der Auwera P, Snoeck R, et coll. (1988) Nosocomial bacteremia caused by Bacillus species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 7: 783-5.
- Rijnders BJA, Van Wijngaerden E, Verwaest C, et coll. (2000) *Saccharomyces* fungemia complicating *Saccharomyces boulardii* treatment in a non-immunocompromised host (letter). Intensive Care Med 26: 825.
- Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, et coll. (2003) *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol 36: 41-3.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et coll. (2002a) Effect of probiotic Lactobacillus strains in young children hospitalized with acute diarrhea. Pediatr Infect Dis J 21(5): 411-6.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et coll. (2002b) Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. Pediatr Infect Dis J 21(5): 417-9.

- Rougé C, Piloquet H, Butel MJ. (2009) Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 89(6): 1828-35.
- Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. (2008) Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 28(1): 154-61.
- Salazar-Lindo E, Figueroa-Quintanilla D, Cacicano MI, et coll. (2007) Effectiveness and safety of *Lactobacillus* LB in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44(5): 571-6.
- Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, et coll. (2009) Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr* 55(2): 128-31.
- Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, et coll. (2005) *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 116(2): e221-8.
- Scheike I, Connock M, Taylor R, et coll. (2006) Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea: a systematic review. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration 2005: 118.
- Seki H, Shiohara M, Matsumura T, et coll. (2003) Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by *Clostridium butyricum* MIYAIRI. *Pediatr Int* 45 (1): 86-90.
- Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, et coll. (1997a) A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 86(5): 460-5.
- Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, et coll. (1997b) Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 16(12): 1103-7.
- Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, et coll. (1997c) *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24 (4): 399-404.
- Segarra-Newnham M. (2007) Probiotics for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: focus on *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pharmacother* 41(7): 1212-21.
- Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, et coll. (2000) Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhoea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(1): 68-72.
- Spinosa MR, Wallet F, Courcol RJ, et coll. (2000) The trouble in tracing opportunistic pathogens: cholangitis due to *Bacillus* in a French hospital caused by a strain related to an Italian probiotic? *Microb Ecol Health Dis* 12: 99 -101.
- Srinivasan R, Meyer R, Padmanabhan R, et coll. (2006) Clinical safety of *Lactobacillus casei* shirota as a probiotic in critically ill children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42(2): 171-3.
- Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, et coll. (2007) The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev* 83(9): 575-9.
- Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et coll. (1989) Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterol* 96(4): 981-8.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et coll. (2000) The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combine with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 31(4): 1012-7.

- Sugita T, Togawa M. (1994) Efficacy of *Lactobacillus* preparation biooactis powder in children with rotavirus enteritis. *Jpn J Pediatr* 47: 2755-62.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. (2001) Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33 Suppl 2: S17-25.
- Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. (2006) Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 149(3): 367-72.
- Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, et coll. (2007a) Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 25(8): 871-81.
- Szajewska H, Skorka A, Dylag M. (2007b) Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 25(3): 257-64.
- Szymanski H, Armanska M, Kowalska-Duplaga K, et coll. (2008) *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* 78(1): 13-7.
- Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, et coll. (2006) Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 23(2): 247-53.
- Tankanow R, Ross M, Ertel I, et coll. (1990) A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *Ann Pharmacother* 24(4): 382-4.
- Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, et coll. (2001) Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 76(9): 883-9.
- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, et coll. (1999) *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 135(5): 564-8.
- Viggiano M, Badetti C, Bernini V, et coll. (1995) Fongémie à *Saccharomyces boulardii* chez un brûlé grave. *Ann Fr Anesth Reanim* 14: 356-8.
- Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, et coll. (2007) *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr* 96(4): 538-41.
- Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I (2003) *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 35 (6-7): 365-7.
- Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, et coll. (1989) 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. *J Int Med Res* 17: 333-8.
- Zein EF, Karaa S, Chemaly A, et coll. (2008) *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic patient associated with probiotic use: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)* 66(2): 195-8.
- Zunic, P, Lacotte J, Pegoix M, et coll. (1991) Fungémie à *Saccharomyces boulardii*: à propos d'un cas. *Thérapie* 46: 498-9.

Études évaluées pour la qualité et exclues

(2007) Invasive infections due to *Saccharomyces boulardii* (Ultra-levure). *Prescrire Int* 16(89): 110.

Agarwal KN, Bhasin KS. (2002) Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. *Eur J Clin Nutr* 56 Suppl 4: S56-9.

Barton LL, Rider ED, Coen RW. (2001) Bacteremic infection with *Pediococcus*: vancomycin-resistant opportunist. *Pediatrics* 107(4): 775-6.

Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et coll. (2003) Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 36(6): 775-80.

Brahimi M, Mathern P, Fascia P, et coll. (2008) Infection à *Lactobacillus rhamnosus* et pancréatite : deux cas. *Med Mal Infect* 38(1): 29-31.

Can MB, Besirbellioglu A, Avci IY, et coll. (2006) Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit* 12(4): P119-22.

Chmielewska A, Ruszczynski M, Szajewska H. (2008) [*Lactobacillus reuteri* strain ATCC 55730 for the treatment of acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Pediatrica Wspolczesna* 10(1): 32-6.

Conway S, Hart A, Clark A, et coll. (2007) Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhoea? A placebo-controlled randomised controlled trial in general practice. *Br J Gen Pract* 57(545): 953-9.

Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et coll. (2002) Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 16(8): 1461-7.

Dinleyici EC, Eren M, Yargic ZA, et coll. (2009) Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 80(6): 953-5.

D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et coll. (2002) Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 324(7350): 1361.

Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, et coll. (2008) Use of VSL3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 42 Suppl 3 Pt 1: S126-9.

Eddins C, Gray M. (2008) Are probiotic or synbiotic preparations effective for the management of *Clostridium difficile*-associated or radiation-induced diarrhea? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 35(1): 50-8.

Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop MR 3rd, et coll. (2007) Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 8(5): 452-8; quiz 464.

Htwe K, Yee KS, Tin M, et coll. (2008) Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 78(2): 214-6.

Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et coll. (2002) Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 47(11): 2625-34.

Hull MW, Beck PL. (2004) *Clostridium difficile*-associated colitis. *Can Fam Physician* 50: 1536-40, 1543-5.

Koretz RL. (2009) Invited review: Probiotics, critical illness, and methodologic bias. *Nutr Clin Pract* 24(1): 45-9.

- Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. (2006) *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS* 17(4): 280-2.
- Lee SJ, Cho SJ, Park EA. (2007) Effects of probiotics on enteric flora and feeding tolerance in preterm infants. *Neonatology* 91(3): 174-9.
- Lei V, Friis H, Michaelsen KF. (2006) Spontaneously fermented millet product as a natural probiotic treatment for diarrhoea in young children: an intervention study in Northern Ghana. *Int J Food Microbiol* 110(3): 246-53.
- Liong MT. (2008) Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 66(4): 192-202.
- Mao M, Yu T, Xiong Y, et coll. (2008). Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhoea. *Asia Pac J Clin Nutr* 17(1): 30-4.
- Margreiter M, Ludl K, Phleps W, et coll. (2006). Therapeutic value of a *Lactobacillus gasseri* and *Bifidobacterium longum* fixed bacterium combination in acute diarrhea: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 44(5): 207-15.
- Pham M, Lemberg DA, Day AS. (2008) Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 188(5): 304-8.
- Reid G, Hammond JA. (2005) Probiotics. Some evidence of their effectiveness. *Can Fam Physician* 51: 1487-93.
- Rinne, M, Kalliomaki M, Salminen S, et coll. (2006) Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43(2): 200-5.
- Safdar N, Barigala R, Said A, et coll. (2008) Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther* 33(6): 663-8.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et coll. (2006) Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 6(6): 374-82.
- Sudarmo SM, Ranuh RG, Rochim A, et coll. (2003) Management of infant diarrhea with high-lactose probiotic-containing formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 34(4): 845-8.
- Sullivan A, Nord CE. (2006) Probiotic lactobacilli and bacteraemia in Stockholm. *Scand J Infect Dis* 38(5): 327-31.
- Szajewska H. (2007) Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now? *Turk J Pediatr* 49(3): 231-44.
- Szajewska H, Mrukowicz J. (2005) Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 22(5): 365-72.
- Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. (2009) Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. *Can J Gastroenterol* 23(12): 817-21.
- Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et coll. (2002) Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 109(4): 678-84.
- Vivatvakin B, Kowitdamrong E. (2006) Randomized control trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium infantis* in treatment of infantile acute watery diarrhea. *J Med Assoc Thai* 89 S3: 126-33.
- Weichselbaum E. (2009) Potential benefits of probiotics-main findings of an in-depth review. *Br J Community Nurs* 15(3): 110, 112, 114.

Wenus C, Goll R, Loken EB, et coll. (2008) Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 62(2): 299-301.

Whelan K, Gibson GR, Judd PA, et coll. (2001) The role of probiotics and prebiotics in the management of diarrhoea associated with enteral tube feeding. *J Hum Nutr Diet* 14(6): 423-33.

ECR inclus dans les revues systématiques n'ayant pas la durée et la fréquence des diarrhées comme indicateurs

Contardi I. (1991) [Oral bacterial therapy in prevention of antibiotic-induced diarrhea in childhood]. *Clin Ter* 136 (6): 409-13.

Höchter W, Chase D, Hagenhoff G. (1990) *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute adult diarrhoea. *Münchener medizinische Wochenschrift* 132: 188-92.

Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et coll. (1997) Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76: F101-7.

Li Y, Shimizu T, Hosaka A, et coll. (2004) Effects of *Bifidobacterium breve* supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatr Inter* 46: 509-15.

Millar MR, Bacon C, Smith SL, et coll. (1993) Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch Dis Child* 69:483-7.

Monteiro E, Picao FJ, Vieira MR. (1981) Double blind clinical trial on the effect of Ultra-levure in the prophylaxis of antibiotic induced gastrointestinal and mucocutaneous disorders. *Acta Med Port* 3(2): 143-5.

Nord CE, Lidbeck A, Orrhage K, et coll. (1997) Oral supplementation with lactic acid producing bacteria during intake of clindamycin. *Clin Microbiol Infect* 3: 124-32.

Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, et coll. (1986) Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatric Infect Di* 5: 663-8.

Références additionnelles

Alam S, Mushtak M. (2009) Antibiotic-associated diarrhea in children. *Indian Pediatrics* 46: 491-6.

Archambault A, Shaffer EA, Thomson ABR. (2000) Principes fondamentaux de gastro-entérologie: états pathologiques et démarches thérapeutiques. Mississauga, Ont. : AstraZeneca Canada Inc.

Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. (2006) 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* 44(8): 2785-91.

Bartlett JB. (2002) Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 346(5): 334-9.

Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et coll. (1978) Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 187(1): 1-7.

Cochran WJ. (2007) Necrotizing Enterocolitis. Merck Manuals.
<http://www.merck.com/mmpe/print/sec19/ch275/ch275e.html> (consulté en ligne le 17 mars 2010).

Firman G. (2009) Modified Bell's staging criteria for necrotizing enterocolitis (NEC).
http://www.medicalcriteria.com/criteria/ped_nec.htm (consulté en ligne le 21 février 2010).

- Guandalini S. (2009) Diarrhea. <http://emedicine.medscape.com/article/928598-overview> (consulté en ligne le 7 juillet 2010).
- INAHTA (2006) Health Technology Assessment (HTA) Glossary Compiled by Dr. Karen Facey. Edited by Topfer LA, Chan L on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. <http://www.inahta.org/HTA/Glossary/> (consulté en ligne le mars 5 mars2010).
- Huff BA. (2004) Caveat emptor. "Probiotics" might not be what they seem. *Can Fam Physician* 50: 583-7.
- Hutchon DJR. (2010) Calculator for confidence intervals of relative risk. <http://www.hutchon.net/ConfidRR.htm> (consulté en ligne entre le 16 octobre 2009 et le 2 avril 2010).
- INSPQ (2005) Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec. Lignes directrices pour les établissements de soins – 3e édition (Février 2005).
- INSPQ (2008) Surveillance des diarrhées associées à *Clostridium difficile* au Québec. Bilan du 19 août 2007 au 16 août 2008.
- Johnson S, Gerding DN. (1998) *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 26(5): 1027-34.
- Mandell GL. (2005) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7e edition, édité par Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell. Philadelphia; Montréal: Churchill Livingstone <http://www.mdconsult.com/books/about.do?eid=4-u1.0-B978-0-443-06839-3..X0001-X--TOP&isbn=978-0-443-06839-3&about=true&uniqId=221664084-2> (consulté en ligne le 24 novembre 2009).
- Minkes RK, Chen LE, Palit TK, et coll. (2008) Necrotizing Enterocolitis: Surgical Perspective. <http://emedicine.medscape.com/article/938721-overview> (consulté en ligne le 7 avril 2010).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. (Clinical guideline 84.) London: NICE, 2009. www.nice.org.uk/CG084.
- Santé Canada (2006). Preuves attestant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé naturels finis. Direction des produits de santé naturels, décembre, 2006.
- Shim JK, Johnson SS, Samore MH, et coll. (1998) Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 351(9103): 633-6.
- UETMIS (2007) Recherche et analyse documentaires visant la réalisation d'un rapport et d'un avis préliminaire- Guide méthodologie préparé par Cantin V, Labadie R, Rhainds M, C. Simard C (UETMIS 01-07), Québec, 128 pages. Disponible à : <http://www.chuq.qc.ca/fr/evaluation/uetmis/demarche/>
- Williams NT. (2010) Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 67(6): 449-58.
- World Gastroenterology Organisation (2008). Probiotics and prebiotics. Practice Guideline.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE QUÉBEC

DIRECTION DE L'ÉVALUATION, DE LA QUALITÉ, DE L'INGÉNIERIE,
DE LA PERFORMANCE ET DE LA PRÉVENTION DES INFECTIONS

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Hôpital Saint-François d'Assise

10, rue de l'Espinay

Québec (Québec) G1L 3L5

Téléphone : 418 525-4444, p. 54682 — Télécopieur : 418 525-4028