



UTILISATION DES PROBIOTIQUES EN PRÉVENTION DES DIARRHÉES ASSOCIÉES AU *CLOSTRIDIUM* *DIFFICILE* CHEZ L'ADULTE HOSPITALISÉ

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (09-17)

Martin Bussières, B.Sc., MAP
Sylvain L'Espérance, Ph.D.
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhains, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

Les diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) et particulièrement celles associées au *Clostridium difficile* (DACD) représentent un problème de santé publique important dans les hôpitaux du Québec. Plusieurs mesures ont été instaurées au cours des dernières années dans les établissements de santé québécois pour pr ev enir et contrôler ces infections, comme la surveillance des DACD et les stratégies de bon usage des antibiotiques. La consommation de probiotiques, des microorganismes vivants non pathogènes pour l'hôte, pourrait conférer des bénéfices pour la santé selon certaines études sur la pr ev enion des DAA et des DACD.

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) a été sollicitée en 2010 afin de déterminer quelles devraient être les recommandations pour l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier. Le rapport produit portait sur les populations adultes et p ediatricues en milieu hospitalier [1]. Les indications cliniques  valuees incluait la pr ev enion des entérocolites nécrosantes de même que la pr ev enion et le traitement des diarrhées infectieuses, des DAA ainsi que des DACD. Suite à cette première analyse, l'usage des probiotiques pour la pr ev enion des DAA et des DACD n'avait pas été recommandé tant chez les adultes que chez les enfants. Cette recommandation a été maintenue dans un rapport de veille scientifique publi e en février 2012 portant spécifiquement sur l'utilisation des probiotiques pour la pr ev enion des DACD chez les adultes hospitalisés [2].

En 2014, la publication de nouvelles données a incité l'UETMIS à revoir les preuves scientifiques disponibles concernant l'administration de probiotiques pour pr ev enir les

DAA et les DACD chez les adultes hospitalisés recevant une antibiothérapie. Suite à cette nouvelle analyse, l'UETMIS a maintenu la recommandation de ne pas introduire l'utilisation systématique des probiotiques pour la pr ev enion des DAA en milieu hospitalier. Toutefois, le rapport précise que l'usage des probiotiques pourrait être autoris e à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD, et ce, après l'optimisation et le renforcement des mesures en pr ev enion et contrôle des infections [3].

En juin 2017, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publi e un avis sur l'usage des probiotiques en pr ev enion des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie [4]. Au cours du même mois, une revue systématique avec méta-analyse à également été publiée portant aussi sur l'usage des probiotiques en fonction du moment de l'administration pour la pr ev enion des DACD chez les adultes hospitalisés [5].

L'UETMIS présente dans ce rapport de veille scientifique une analyse des données probantes les plus récentes en lien avec l'utilisation des probiotiques pour la pr ev enion des DACD chez les adultes hospitalisés recevant une antibiothérapie.

INESSS (2017)

L'avis de l'INESSS a été produit en réponse à une demande formulée en décembre 2015 à la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) par un fabricant d'une formulation de probiotiques [4]. La demande visait à solliciter l'intervention du ministre auprès de l'INESSS afin que leur formulation puisse être  valuee en vue d'une inscription éventuelle sur la *Liste des médicaments –  tablissements* dans le contexte de la pr ev enion des DACD. Cependant, la demande n'a pu être  tudiee par l'INESSS dans le cadre du processus d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription puisque la formulation du fabricant ne porte pas de numéro d'identification d'un médicament (DIN) attribu e par Santé Canada. Toutefois, le MSSS a mandat e l'INESSS de revoir les données probantes portant sur l'efficacité et l'innocuité des formulations de probiotiques disponibles sur le marché canadien pour la pr ev enion des DACD chez les adultes et les enfants dans l'optique d'assurer un usage appropri e de ces produits dans les établissements de santé du Québec. Un cadre d'analyse a été d evvelopp e pour documenter les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques et cliniques associ es aux probiotiques. Les données scientifiques, contextuelles et exp erimentelles ont été recherchées de manière exhaustive dans plusieurs bases de données (1^{er} janvier 2015 au 23 décembre 2016) et via



d'autres sources comme des comités consultatifs. L'analyse des probiotiques a été réalisée selon le groupe taxonomique en considérant les critères définis par l'*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP). En plus de l'efficacité et de l'innocuité, l'INESSS a également documenté d'autres aspects en lien avec des préoccupations d'ordre sociétal, social et professionnel. Les aspects réglementaires, normatifs, économiques ainsi que les conséquences organisationnelles ont aussi été considérés dans l'analyse. Les analyses stratifiées des résultats des études selon la nature et la composition des formulations de probiotiques, de même que le contexte ont permis de dégager neuf recommandations. Pour deux recommandations, le niveau de preuves scientifiques à l'appui a été jugé faible alors que pour les autres, il a été qualifié d'insatisfaisant ou encore d'inconnu, et ce, pour l'ensemble des formulations de probiotiques révisées. L'INESSS conclut que, dans un contexte où les mesures préventives sont normalisées, il n'est pas recommandé d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle des probiotiques dans les établissements de santé du Québec sauf dans un contexte de recherche.

SHEN ET AL. (2017)

La présente méta-analyse avait pour objectif l'évaluation de l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DACD chez les adultes hospitalisés (≥ 18 ans) sous antibiothérapie [5]. Selon les auteurs, les données probantes issues de plusieurs revues systématiques et essais cliniques randomisés (ECR) seraient conflictuelles. Ils indiquent que l'efficacité des probiotiques pour prévenir les DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie serait appuyée par ces études, mais que les guides de pratique clinique disponibles ne recommandent pas leur utilisation [6,7]. Par conséquent, des analyses additionnelles par méta-régression ont été effectuées afin d'identifier les raisons qui pourraient expliquer ces résultats discordants. Une recherche documentaire exhaustive a été réalisée dans plusieurs bases de données indexées jusqu'au 22 avril 2016. La littérature grise et les références des études incluses ont également été révisées. Les ECR d'intérêt devaient porter sur l'utilisation de probiotiques en prévention chez des adultes et avoir comme indicateur primaire l'incidence des DACD. L'intervention recherchée incluait l'usage de probiotiques, sans restriction au niveau de la souche et de la dose, en comparaison à un placebo ou à des soins standards. Les étapes de sélection des études, d'évaluation de la qualité méthodologique, d'extraction des données de même que l'évaluation des risques de biais (*Cochrane Handbook*) ont été effectuées par deux évaluateurs indépendants. La qualité des preuves a été évaluée à l'aide du système de gradation GRADE. Un total de 19 ECR (6261 patients) a été inclus dans la méta-analyse. La qualité globale des preuves a été jugée de niveau élevé par les auteurs. Les principaux genres de probiotiques évalués dans les études retenues étaient des *Lactobacillus*, des *Bifidobacterium*, des *Streptococcus* ou des *Saccharomyces*. Les analyses de sous-groupes ont porté sur l'intervalle de temps entre l'initiation de l'antibiothérapie et celle des probiotiques, les risques de biais (élevé ou faible), les espèces de probiotiques et la formulation (capsule ou breuvage). Les

auteurs ont conclu qu'une réduction des DACD de plus de 50 % serait observée chez les adultes hospitalisés lorsque des probiotiques sont administrés simultanément à une antibiothérapie qui est amorcée au plus tard deux jours avant l'introduction des probiotiques. Les auteurs mentionnent que l'utilisation des probiotiques pourrait être coût-efficace étant donné l'ampleur de leurs bénéfices et leur faible coût. Ils soulignent également qu'il n'est pas possible d'établir une recommandation claire et spécifique en raison de l'incertitude entourant le régime thérapeutique optimal. L'ajout de nouvelles études est ainsi suggéré par les auteurs afin de déterminer le régime thérapeutique optimal ainsi que le potentiel de réduction des coûts associés à la gestion d'un cas de DACD.

COMMENTAIRES

La mission de l'INESSS consiste à promouvoir l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. Par la production d'un avis sur l'usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, l'INESSS offre aux établissements de santé québécois un guide de référence pour les cliniciens et les scientifiques. L'avis se base sur une revue de littérature systématique et exhaustive dans laquelle la qualité de la preuve scientifique est évaluée à partir de quatre critères d'appréciation, soit les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence et la fiabilité, l'effet clinique de même que la généralisabilité et la transférabilité. Les analyses stratifiées qui ont été réalisées selon la nature et la composition des probiotiques suggèrent que les preuves scientifiques en prévention des DACD sont insuffisantes pour la majorité des formulations de probiotiques évaluées dans les études répertoriées. Cette constatation est valable autant chez les adultes que chez les enfants et s'applique aux formulations composées d'un seul ou de plusieurs agents probiotiques.

La méta-analyse de Shen *et al.*, bien que de très bonne qualité méthodologique au niveau de sa conception, comporte plusieurs limites reliées à la qualité des études originales. Parmi les 19 ECR inclus, deux [8, 9] n'ont pas été évalués dans le rapport de l'UETMIS en 2014 [3] en raison de leur année de publication plus récente. L'incidence des DACD a été étudiée à titre d'indicateur secondaire dans ces deux ECR et l'un d'eux a été réalisé auprès de patients ayant subi un traumatisme à la moelle épinière. D'ailleurs, plusieurs des études incluses avaient pour objectif primaire d'évaluer l'incidence des DAA alors que l'incidence des DACD apparaît majoritairement à titre d'indicateur secondaire ($n = 11$). Ainsi, pour la plupart de ces études, le niveau de puissance statistique est inadéquat dans l'optique d'observer une réduction significative de l'incidence des DACD en faveur des probiotiques. Parmi les ECR inclus dans la méta-analyse de Shen *et al.*, cinq ont été exclus des travaux de l'UETMIS [1,3] étant donné leur faible qualité méthodologique [10, 11, 12] ou parce qu'il s'agissait de résumés de congrès [13, 14]. Ce dernier élément questionne l'appréciation de la qualité des preuves par les auteurs de la méta-analyse. Globalement, Shen *et al.* rapportent un faible risque de biais pour la majorité des critères évalués alors que l'UETMIS avait jugé modéré le



niveau de preuves en s'appuyant sur la qualité de ces mêmes études. Les principales divergences sont associées aux méthodes de randomisation des patients et de maintien de l'insu, jugées peu décrites ou non rapportées dans plusieurs études tel que mentionné dans le rapport de l'UETMIS [3]. Shen *et al.* accordent également moins d'importance à l'hétérogénéité clinique présente dans les études et considèrent que l'hétérogénéité statistique est minimale. Or, l'hétérogénéité clinique au niveau des populations étudiées et du régime thérapeutique utilisé fait partie des éléments centraux sur lesquels s'appuient les recommandations de l'INESSS et de l'UETMIS de ne pas introduire de probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés. D'ailleurs, Shen *et al.* ont également conclu en ce sens en indiquant qu'une recommandation claire ne peut être émise en raison de l'incertitude qui entoure le régime thérapeutique optimal.

Shen *et al.* mentionnent dans leur publication que l'efficacité des probiotiques a été démontrée dans certaines revues systématiques [15, 16, 17], mais que leur utilisation n'a pas encore été adoptée comme un standard de pratique lors de la prescription d'une antibiothérapie chez les adultes hospitalisés. Une hypothèse avancée pour expliquer la non-utilisation des probiotiques en milieu hospitalier chez les adultes concerne l'étude PLACIDE [18], dont la conclusion est à l'effet qu'il n'y aurait pas de preuves que les probiotiques seraient efficaces pour la prévention des DAA et des DACD. Une de leurs critiques porte sur le taux observé d'incidence de DACD dans le groupe contrôle (1,2 %) qui est inférieur à celui habituellement attendu (4 %). Ainsi, malgré le nombre élevé de patients étudiés (n = 2941), ils argumentent que la puissance statistique ne serait pas suffisante pour observer une différence statistiquement significative entre les groupes. Bien que ce dernier élément soit juste, Shen *et al.* omettent de rapporter dans leur analyse l'impact de trois études financées par l'industrie dans lesquelles les taux de base de DACD varient de 13,6 % à 23,8 % [19-21]. L'INESSS, dans son évaluation des aspects épidémiologiques, indique que le taux de DACD chez les patients sous antibiothérapie rapporté dans les études effectuées au Canada varie entre 0,9 et 5,8 %, bien en-deçà des taux observés dans ces trois études. L'INESSS mentionne aussi que certains facteurs pourraient expliquer ces différences, par exemple des normes en matière de surveillance des antibiotiques et des mesures de prévention des infections absentes ou différentes de celles appliquées en Amérique du Nord. Par ailleurs, l'analyse effectuée par l'UETMIS en 2014 [3] suggère que ces mêmes études [19-21] ont un impact important sur l'effet observé entre l'usage des probiotiques et l'incidence des DACD ainsi que sur l'hétérogénéité des études au plan statistique. De plus, une sous-analyse effectuée par l'UETMIS en fonction de la source du financement indiquait que l'effet observé avec la prise de probiotiques sur la prévention des DACD était supérieur dans les études financées par l'industrie [3].

La priorité aux mesures de base en prévention et contrôle des infections est un autre argument important dans le processus de décision menant à l'utilisation ou non des probiotiques pour

prévenir les DAA et les DACD. Cette préoccupation d'optimiser ces mesures n'est pas abordée dans la méta-analyse de Shen *et al.* L'INESSS, dans son analyse de la place des probiotiques parmi les mesures préventives, indique que les experts consultés jugent que les efforts devraient être concentrés sur l'amélioration de ces mesures préventives, déjà bien implantées au Québec, plutôt que sur l'utilisation de probiotiques. Ils mentionnent que la portée de ces mesures est beaucoup plus étendue que celle de la prévention des DACD et que l'utilisation des probiotiques, même dans des conditions d'utilisation circonscrites, risquait de favoriser un relâchement de certaines mesures préventives déjà mises en place. La position de l'INESSS appuie le constat de l'UETMIS au sujet de la place des probiotiques en milieu hospitalier, et ce, dans des situations exceptionnelles et idéalement dans le cadre de projets de recherche.

CONCLUSIONS

À la lumière des récentes données probantes issues de la méta-analyse de Shen *et al.* ainsi que de l'avis de l'INESSS, l'UETMIS maintient sa recommandation de ne pas introduire au CHU de Québec les probiotiques pour la prévention des DAA chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. De plus, l'UETMIS maintient la recommandation d'un usage possible des probiotiques à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD.

RÉFÉRENCES

- [1] Bussières M *et al.*, UETMIS 02-10 (2010).
- [2] Bussières M *et al.*, UETMIS 04-12 (2012).
- [3] Bussières M *et al.*, UETMIS 03-14 (2014).
- [4] INESSS, 2017
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Avis_Probiotiques_C.difficile.pdf
- [5] Shen T. N. *et al.* Gastroenterology. 2017; 152(8): 1889-1900.
- [6] Surawicz C.M. *et al.*, Am J Gastroenterol. 2013; 108 : 478-498.
- [7] Cohen S.H. *et al.*, Infect Control H Epidemiol. 2010; 31 : 431-455.
- [8] Wong S, *et al.*, Br J Nutr 2014;111:672-678.
- [9] Ehrhardt S *et al.*, Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw011.
- [10] Can M *et al.*, Med Sci Monit 2006;12:PI19-PI22.
- [11] Safdar N *et al.*, J Clin Pharm Ther 2008;33:663-668.
- [12] Wenus C *et al.*, Eur J Clin Nutr 2008;62:299-301.
- [13] Rafiq R *et al.*, Gastroenterology 2007;132(Suppl 2):A187.
- [14] Miller M *et al.*, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008;48:578-579.
- [15] Johnston B.C. *et al.*, Ann Intern Med 2012;157:878-888.
- [16] Goldenberg *et al.*, Cochrane 2013 May 31;(5):CD006095.
- [17] Lau C.S. *et al.*, Int J Gen Med 2016;9:27-37.
- [18] Allen S.J. *et al.*, Lancet 2013;382:1249-1257.
- [19] Gao X.W. *et al.*, Am J Gastroenterol 2010;105:1636-1641.
- [20] Hickson M *et al.*, BMJ 2007;335:80-83.
- [21] Beausoleil M *et al.*, Can J Gastroenterol 2007;21:732-736.

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de conseiller les décideurs, qu'ils soient gestionnaires, médecins ou professionnels de la santé, quant à l'introduction ou la révision de technologies ou de modes d'intervention en santé. Ses publications sont disponibles au lien suivant :
<http://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/publications.aspx>