

## UTILISATION DES PROBIOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER POUR LA PRÉVENTION DES ENTÉROCOLITES NÉCROSANTES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS

### RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE – 04-12 MARS 2012

Martin Bussièrès, B.Sc., Brigitte Larocque, M.A., Martin Coulombe, M.Sc., MAP, Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

En octobre 2010, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a publié un rapport d'évaluation concernant l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier [1]. Cinq indications ont été évaluées, dont la prévention des entérocolites nécrosantes (ECN) chez les nouveau-nés prématurés. Sur la base des données probantes disponibles, l'UETMIS a recommandé de ne pas introduire l'usage des probiotiques en milieu hospitalier pour prévenir les ECN (stade Bell  $\geq 2$ ) chez les nouveau-nés prématurés. Trois nouvelles revues systématiques avec méta-analyse portant sur l'utilisation des probiotiques pour la prévention des ECN ont été publiées depuis [2-4]. Les critères utilisés pour évaluer l'éligibilité et la qualité de ces études sont les mêmes que ceux utilisés dans le rapport d'évaluation de l'UETMIS [1].

Une revue de synthèse publiée en 2010 par Guthmann *et al.* a été exclue en raison de faiblesses méthodologiques [3]. La stratégie de recherche documentaire de même que le processus de sélection et d'évaluation de la qualité des études incluses ne sont pas décrits par les auteurs de la revue.

Alfaleh *et al.* ont mis à jour en 2011 [2] leur revue systématique publiée en 2008 [5] portant sur la prévention des ECN (stade Bell  $\geq 2$ ) chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines ou de poids inférieur à 2500 g. En plus des neuf études incluses en 2008, la mise à jour inclut sept nouvelles études originales. Selon Alfaleh *et al.*, ces nouvelles données appuient leur conclusion de 2008 à l'effet qu'une administration entérale de probiotiques prévient les ECN sévères et les cas de mortalité de toutes causes chez les nouveau-nés prématurés. Selon les auteurs, les preuves disponibles supportent un changement dans les pratiques pour la prise en charge de nouveau-nés prématurés.

L'efficacité des probiotiques pour la prévention des ECN (stade Bell  $\geq 2$ ) et des septicémies chez les nouveau-nés prématurés ayant un poids inférieur à 1500 g a également été évaluée par Mihatsch *et al.* (2011) [4]. Seize études ont été incluses dans cette revue systématique. Selon ces auteurs, les preuves scientifiques ne sont pas concluantes pour recommander l'usage des probiotiques en pratique courante pour prévenir les ECN chez les nouveau-nés prématurés. De plus, ils soulignent que les études incluses ne permettent pas de statuer sur le traitement optimal à privilégier sur le plan du régime, de la souche et de la dose optimale de probiotiques à administrer. Enfin, ils ajoutent que les données disponibles ne permettent pas de démontrer si les produits contenant une seule ou plusieurs souches de probiotiques sont plus efficaces. Selon les auteurs, les résultats concernant la sécurité et l'efficacité des probiotiques pour la prévention des ECN (stade Bell  $\geq 2$ ) devraient être confirmés dans une étude multicentrique de bonne qualité.

Les revues systématiques d'Alfaleh *et al.* et de Mihatsch *et al.* incluent au total 21 études originales dont 11 sont communes aux deux revues (tableau 1). Quatre des études incluses dans la revue d'Alfaleh *et al.* ont été exclues par Mihatsch *et al.* et une cinquième n'a pas été repérée. Alfaleh *et al.* n'ont pas repéré trois des études identifiées par Mihatsch *et al.*, ont exclu une quatrième alors qu'une autre était en cours au moment de leur mise à jour. Dix des 21 études originales retrouvées dans les revues systématiques d'Alfaleh *et al.* et de Mihatsch *et al.* ont été incluses dans le rapport de l'UETMIS, huit ne répondaient pas aux critères d'inclusion et trois ont été publiées après la période de recherche documentaire de l'UETMIS.

La qualité méthodologique des études incluses dans les revues systématiques est variable et plusieurs présentent un risque élevé de biais. La dissimulation de l'attribution du traitement, la méthode de randomisation et l'insu sont indéterminés ou inadéquats dans plusieurs de ces études. Les critères d'inclusion basés sur le poids à la naissance ou l'âge gestationnel ne sont pas uniformes entre les études. Dans certains cas, les caractéristiques des groupes à l'intérieur des études ne sont pas semblables tel que le poids moyen, l'utilisation des cathéters ombilicaux, la fréquence de rupture prématurée des membranes et le taux de césarienne. Les résultats disponibles ne permettent pas de déterminer un régime posologique optimal pour prévenir les ECN. En effet, la période pour introduire le probiotique après la naissance, la ou les souches étudiées, la dose de probiotiques et la durée de l'administration (2 à 6 semaines) varient d'une étude à l'autre.

En conclusion, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité des probiotiques pour la prévention des ECN chez les nouveau-nés prématurés en raison de l'incohérence de la preuve reliée à la faiblesse méthodologique des études et à la variation d'une étude à l'autre des devis incluant la posologie et le type de probiotiques utilisé. Par ailleurs, six études (tableau 1) 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. Suite à la révision des revues systématiques d'Alfaleh *et al.* et Mihatsch *et al.*, l'UETMIS maintient sa recommandation de ne pas utiliser de probiotiques au CHUQ pour la prévention des ECN chez les nouveau-nés prématurés.

#### RÉFÉRENCES

- [1] UETMIS-CHUQ. Rapport d'évaluation 02-10, 2010, [www.chuq.qc.ca/fr/evaluation](http://www.chuq.qc.ca/fr/evaluation).
- [2] Alfaleh K *et al.*, *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3): CD005496.
- [3] Guthmann F *et al.*, *Klin Padiatr.* 2010; 222(5): 284-90.
- [4] Mihatsch WA *et al.*, *Clin Nutr.* 2011.
- [5] Alfaleh K *et al.*, *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1): CD005496

!

Tableau 1. Études originales incluses dans le rapport de l'UETMIS et les méta-analyses portant sur les NEC

Études	UETMIS, 2010	Alfaleh, 2011	Mihatsch, 2011
Awad <i>et al.</i> 2010 Pak J Biol Sci, 13(6): p. 253-62.			x
Bin-Nun <i>et al.</i> 2005* The Journal of Pediatrics, 147(2): p. 192-6.	x	x	x
Braga <i>et al.</i> 2010 Am J Clin Nutr, 93(1): p. 81-6.			x
Costalos <i>et al.</i> 2003 Early Human Development, 74(2): p. 89-96.	x	x	
Dani <i>et al.</i> 2002* Biol Neonate, 82(2): p. 103-8.	x	x	x
Kitajima <i>et al.</i> 1997* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 76(2): p. F101-7.		x	x
Li <i>et al.</i> 2004 Pediatr Int, 46(5): p. 509-15.		x	
Lin <i>et al.</i> 2005 Pediatrics, 115(1): p. 1-4.	x	x	x
Lin <i>et al.</i> 2008* Pediatrics, 122(4): p. 693-700.	x	x	x
Manzoni <i>et al.</i> 2006 Clin Infect Dis, 42(12): p. 1735-42.	x	x	x
Manzoni <i>et al.</i> 2009 JAMA, 302(13): p. 1421-8.		x	
Mihatsch <i>et al.</i> 2010 Neonatology, 98(2): p. 156-63.			x
Millar <i>et al.</i> 1993 Arch Dis Child, 69(5 Spec No): p. 483-7.		x	x
Mohan <i>et al.</i> 2006 J Clin Microbiol, 44(11): p. 4025-31.	x	x	x
Mohan <i>et al.</i> 2008 Pediatr Res, 64(4): p. 418-22.			x
Reuman <i>et al.</i> 1986 Pediatr Infect Dis, 5(6): p. 663-8.		x	
Rougé <i>et al.</i> 2009* Am J Clin Nutr, 89(6): p. 1828-35.	x	x	x
Samanta <i>et al.</i> 2009 J Trop Pediatr, 55(2): p. 128-31.	x	x	x
Sari <i>et al.</i> 2011* Eur J Clin Nutr, 65(4): p. 434-9.		x	
Stratiki <i>et al.</i> 2007 Early Hum Dev, 83(9): p. 575-9.	x	x	x
Uhlemann <i>et al.</i> 1999 Z Geburtshilfe Neonatol, 203(5): p. 213-7.			x

\*Incidence de septicémies plus élevée dans le groupe qui a reçu des probiotiques