INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JUIN 2017

AVIS

Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, au Québec

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, au Québec

Rédigé par
Ann Lévesque, Jean-Marc Daigle et Mélanie Tardif

Avec la collaboration de
Marie-Claude Aubin, David Germélus, Stéphane Gilbert et Frédéric St-Pierre

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs
Ann Lévesque, Ph. D.
Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Collaborateurs
Marie-Claude Aubin, Ph. D.
David Germélus, M.Sc.
Stéphane Gilbert, Ph. D.
Frédéric St-Pierre, Ph. D.
Rafiq Kadi, B. Sc.

Direction scientifique
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Coordonnatrice scientifique
Mélanie Tardif, Ph. D.

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Madeleine Fex, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-78811-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie au Québec. Rapport rédigé par Ann Lévesque, Jean-Marc Daigle et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 2017. 72 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS pour la réalisation d'un avis sur l'usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, au Québec, afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les membres du comité sont :

Dr Jean-Daniel Baillargeon, directeur du service de gastro-entérologie de l'Université de Sherbrooke

Luc Bergeron, pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

Dre Marie-Dominic Breault, médecin urgentologue, Centre intégré de santé et services sociaux (CISSS) de la Gaspésie

Dre Nathalie Champoux, médecin de famille au Centre de recherche – Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM); professeure agrégée de clinique et chercheuse; directrice du programme avancé en soins aux personnes âgées, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence (DMFMU), Université de Montréal

Mme Sylvie Carle, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Marc Lebel, pédiatre-infectiologue au CHU de Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Mme Isabelle Levasseur, infirmière praticienne, Unité de médecine familiale-Groupe de médecine familiale (UMF-GMF), Hôpital de la Cité-de-la-santé de Laval

Dr Michael Libman, infectiologue, directeur du Centre des maladies tropicales JD MacLean du CUSM et professeur titulaire de médecine à l'Université McGill

Mme Lydjie Tremblay, pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM); professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Dr Karl Weiss, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général juif (HGJ); professeur de médecine à l'Université McGill; président de l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec (AMMIQ)

Comité de suivi

Le comité de suivi a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS pour la réalisation de l'avis sur l'usage des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, au Québec afin d'assurer la pertinence, l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré et la faisabilité de son implantation, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les membres du comité sont :

M. Alain Albert, représentant de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

M. Dominic Bélanger, représentant du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

Pierre Blain, représentant du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU)

Mme Caroline Robert (a remplacé **Ian Bourgoin**), représentante de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)

M. Joël Brodeur, représentant de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

Dr Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

M. François E. Lalonde, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES)

Dr Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

Dr Ernest Prégent, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)

Dr Bruno Rainville, représentant de la Régie de l'Assurance maladie du Québec (RAMQ), Direction des affaires professionnelles

M. Éric St-Gelais, représentant du MSSS

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Lecteurs externes du présent rapport:

Dr Alexandre Gougeon, gastroentérologue, CHU de Québec-CHUL

Dr Yves Longtin, microbiologiste-infectiologue à l'HGJ, chef du Comité de prévention et de contrôle des infections de l'HGJ et professeur de médecine à l'Université McGill

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de cet avis déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

M. Luc Bergeron : Rémunération à titre de conférencier pour Merck Canada et rémunération à titre de consultant ou d'expert pour Pendopharm (une division de Pharmascience)

D^re^ Marie-Dominic Breault : Rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université Laval

Mme Sylvie Carle : Financement ou honoraires pour une participation à un comité consultatif de Merck Canada sur la fidaxomicine et les anticorps monoclonaux contre *C. difficile*

Dr Marc Lebel : Honoraires pour des présentations organisées par Novartis, GSK, Pfizer, Abbvie et Abbott dans les domaines de la vaccination et de l'antibiothérapie; rémunération à

titre de membre d'un comité aviseur pour les compagnies Novartis, GSK, Pfizer et Abbvie (vaccination); financement ou honoraires à titre de subvention de recherche pour GSK (anti-viraux) et Abbvie (prophylaxie)

Mme Lydjie Tremblay : Financement ou honoraires pour une présentation à l'Association des gastroentérologues du Québec, pour avoir été conférencière au Mentorat Mii; cochercheuse d'une étude clinique sur le produit Bio-K+ (interrompue au début du recrutement)

Dr Karl Weiss : Financement ou honoraires pour avoir donné des conférences pour Abbvie, Pfizer, Merck, Gilead et Bayer; fonds de recherche de BMS, Pfizer, Merck, Gilead et Theravance; membre d'un comité aviseur pour Pfizer, Merck, Abbvie et Gilead; participation à la gestion d'une étude clinique sur le produit Bio-K+ menant à la rédaction d'une publication [AESA, 2012; Beausoleil *et al.*, 2007]

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF I
RÉSUMÉ III
SUMMARY IX
SIGLES ET ABRÉVIATIONS IX
GLOSSAIRE XVII
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 3
1.1 Questions d'évaluation 3
1.2 Questions clés de recherche 4
1.2.1 Aspects physiopathologiques 4
1.2.2 Aspects épidémiologiques 4
1.2.3 Aspects technologiques 4
1.2.4 Aspects cliniques 5
1.2.5 Applicabilité, acceptabilité et effets potentiels de la mise en œuvre (données contextuelles et expérientielles) 5
1.3 Stratégie de recherche d'information 5
1.3.1 Données scientifiques présentes dans la littérature 5
1.3.2 Données contextuelles et expérientielles 7
1.4 Sélection des études et d'autres documents issus de la littérature 8
1.4.1 Gestion des références 9
1.5 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques et des guides de pratiques cliniques 9
1.6 Extraction des données issues de la littérature 10
1.7 Analyse et synthèse des données primaires 10
1.8 Analyse et synthèse des constats et des recommandations des documents de synthèse 10
1.9 Analyse pharmacoéconomique 11
1.10 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations 11
1.10.1 Analyse et synthèse des données contextuelles et expérientielles 11
1.11 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve 11
1.12 Méthode délibérative et de formulation des recommandations 12
1.13 Validation par les pairs 13
2 ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES 14
2.1 Questions de recherche 14

2.2 Données scientifiques 14
2.2.1 Description des documents retenus 14
2.2.2 Résumé des connaissances actuelles 14
2.3 Données contextuelles et expérientielles 18
3 ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES 20
3.1 Question de recherche 20
3.2 Données contextuelles 20
3.3 Données expérientielles 21
4 ASPECTS TECHNOLOGIQUES 22
4.1 Questions de recherche 22
4.2 Mécanismes d'action des agents probiotiques 23
4.2.1 Données scientifiques issues de la littérature 23
4.2.2 Données contextuelles et expérientielles 25
4.3 Probiotiques homologués par Santé Canada 25
4.4 Efficacité et innocuité 26
4.4.1 Données scientifiques issues de la littérature 27
4.4.2 Données contextuelles et expérientielles 33
5 ASPECTS CLINIQUES 36
5.1 Questions de recherche 36
5.2 Usage des probiotiques en prévention des DACD 36
5.2.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus 36
5.2.2 Recommandations et constats recensés dans la littérature 36
5.3 Autres mesures préventives 38
5.3.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus 38
5.3.2 Normes, règlements et lignes directrices au Canada 38
5.3.3 Recommandations issues des guides de pratique clinique 40
5.3.4 Efficacité des autres mesures préventives 40
5.3.5 Transplantation de microbiote fécal 41
5.4 Place des probiotiques parmi les mesures préventives 41
5.4.1 Données contextuelles et expérientielles 42
6 APPLICABILITÉ, ACCEPTABILITÉ ET EFFETS POTENTIELS DE LA MISE EN ŒUVRE 44
6.1 Préoccupations sociales et sociétales 44
6.2 Préoccupations d'ordre professionnel 45
6.3 Conséquences organisationnelles 45
6.4 Aspects réglementaires et normatifs 46

6.5 Aspects économiques 47
7 APPRÉCIATION GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA PREUVE 48
DISCUSSION 49
CONCLUSION 55
RECOMMANDATIONS CLINIQUES 56
ANNEXE A APPRÉCIATION DE L'ENSEMBLE DE LA PREUVE 59
ANNEXE B ÉCHELLES DU NIVEAU DE PREUVE ET DE LA FORCE DES RECOMMANDATIONS 62
RÉFÉRENCES 65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau B1 Classification de la qualité de la preuve scientifique 62
Tableau B2 Interprétation des recommandations et implications dans la pratique 63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Cadre d'analyse 3
Figure 2 Répartition des taux de DACD (%) en 2014-2015, selon la nature des établissements de santé participant à la surveillance des infections à *C. difficile* 20
Figure 3 Mécanismes d'action des probiotiques 24
Figure 4 Effets potentiels des mesures préventives sur la physiopathologie des DACD 42

EN BREF

Malgré les avancées scientifiques sur la physiopathologie des infections à *Clostridium difficile*, il est encore ardu de cibler avec exactitude les patients qui contracteront une diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) à la suite de la prise d'antibiotiques, de même que les effets de celle-ci. Avant de recommander les probiotiques comme une mesure préventive à mettre en place de façon systématique ou ponctuelle dans les établissements de santé du Québec pour prévenir les DACD, il apparaît important, dans l'état actuel des connaissances, de prioriser un usage restreint des antibiotiques ainsi que l'adhésion aux bonnes pratiques en matière de prévention et de contrôle des infections.

Mandaté par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), l'INESSS devait évaluer la pertinence que les établissements de santé au Québec offrent des probiotiques aux patients hospitalisés et sous antibiothérapie pour prévenir les DACD. Il est à noter que ce travail n'est pas une évaluation des médicaments aux fins d'inscription dans la liste de médicament. Le constat découlant de cette évaluation est fondé sur une approche de mobilisation des connaissances comprenant une analyse globale des aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques et cliniques ainsi que des questions d'applicabilité, d'acceptabilité et de mise en œuvre d'une telle pratique. Pour réaliser son mandat, l'INESSS a notamment effectué une revue systématique avec méta-analyses afin de stratifier les données sur l'innocuité et l'efficacité des formulations d'agents probiotiques en prévention des DACD, en fonction de la composition microbienne. L'analyse de la littérature sur l'innocuité montre que les effets indésirables graves associés à la prise de probiotiques sont rares mais que, dans des cas très exceptionnels, leur administration pourrait entrainer des bactériémies ou des fongémies chez des personnes plus vulnérables. Les analyses selon la nature et la composition des probiotiques révèlent que les preuves scientifiques sur les avantages en prévention des DACD, autant chez l'adulte que chez l'enfant, de la majorité des formulations de probiotiques utilisées dans les études répertoriées, qu'elles soient composées d'un seul ou de plusieurs agents probiotiques, sont insuffisantes. Les résultats montrent que parmi toutes les formulations utilisées dans les études cliniques, seules deux formulations obtiennent, au mieux, un niveau de preuve scientifique faible sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis. D'abord, chez les enfants sous antibiothérapie, l'agent *Sacharomyces boulardii*, à une dose de 500 mg par jour, a montré un certain avantage sur le taux de DACD en l'absence de probiotique qui était supérieur à 5 %. Cet agent probiotique, reconnu par Santé Canada pour réduire le risque de souffrir d'une diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), mais pas d'une DACD, est produit par différents fabricants. L'autre formulation est celle composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, une formulation brevetée par la compagnie Bio-K Plus International Inc. dont l'allégation santé en prévention des DACD est approuvée par Santé Canada. Les avantages observés ont été obtenus à partir d'une dose quotidienne de 50×10^9 unités formant une colonie (UFC) ou 100×10^9 UFC chez les adultes hospitalisés et sous antibiothérapie et où le taux de DACD de base dans le groupe témoin était supérieur à 5 %. Or, actuellement au Québec, le taux de DACD moyen de DACD, indépendamment des facteurs de risque, est de 0,45 %. Chez des patients hospitalisés et sous antibiothérapie, ce taux peut grimper de 0,9 % jusqu'à 5,8 %, selon des statistiques dérivant d'études effectuées au Canada depuis 2003.

La consultation des parties prenantes a permis de soulever plusieurs considérations sociales, sociétales, professionnelles et organisationnelles relatives à une recommandation en faveur de l'usage des probiotiques. L'évaluation de l'ensemble de la preuve scientifique ne montre pas d'avantages suffisants, comparativement aux problèmes soulevés, pour émettre une recommandation en faveur d'un usage systématique ou ponctuel des probiotiques en prévention des DACD à l'exception d'un contexte de recherche. La réalisation d'autres études de bonne qualité méthodologique prenant en considération des facteurs confusionnels qui n'ont pas été considérés jusqu'à maintenant dans les études publiées, et réalisées dans un contexte où les mesures de prévention des infections et de surveillance des antibiotiques sont normalisées, est nécessaire pour obtenir l'acceptabilité professionnelle et une reconnaissance de la valeur thérapeutique des probiotiques dont le niveau de preuve scientifique de leur efficacité est, à l'heure actuelle, faible ou insatisfaisant.

RÉSUMÉ

Introduction

Les diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) représentent un important problème de santé aux conséquences graves pouvant survenir chez des patients qui prennent un antibiotique, et plus particulièrement les aînés et les personnes fragilisées par des conditions cliniques particulières. Plusieurs mesures de contrôle des infections et de surveillance des antibiotiques ont été mises en place au cours des dix dernières années pour limiter les cas de DACD dans les établissements de santé. Pour améliorer leur taux de DACD, certains milieux y ont ajouté l'usage de probiotiques. En vue d'assurer un usage approprié des probiotiques en prévention des DACD, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'INESSS pour évaluer les données probantes et produire un avis d'évaluation de pertinence clinique. L'objectif principal de cet avis était de déterminer l'efficacité potentielle de différentes formulations d'agents probiotiques offertes sur le marché canadien en termes d'avantages en prévention des DACD et, le cas échéant, de déterminer la place de ces produits parmi les mesures préventives.

Méthodes

Une approche de mobilisation des connaissances comprenant une analyse globale des aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques et cliniques ainsi que des questions d'applicabilité, d'acceptabilité et de mise en œuvre d'une telle pratique a été utilisée pour permettre l'évaluation de l'ensemble de la preuve et l'élaboration de recommandations. Ces dernières sont fondées sur le niveau de preuve scientifique et adaptées au contexte québécois à la suite de la triangulation de données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les données scientifiques ont été collectées en réalisant une revue systématique des guides de pratique clinique (GPC), une revue systématique des études primaires portant sur l'efficacité et l'innocuité des probiotiques combinée à des méta-analyses selon la nature et la composition des formulations ainsi que des revues narratives portant sur la physiopathologie, l'épidémiologie et les aspects technologiques propres aux probiotiques. Des consultations avec différentes parties prenantes ont permis de recueillir les autres types de données, lesquelles ont été bonifiées par des recherches dans la littérature grise.

Résultats

Le développement d'une DACD est un phénomène multifactoriel qui suscite beaucoup d'incertitude. Les effets sur la santé et la qualité de vie des personnes qui en souffrent rendent cette infection très invalidante. Selon des estimations, après un premier épisode, 20 % à 30 % des patients auraient une récidive au cours de leur vie, dont 40 % à 60 % seraient multiples. Au Québec, le risque de base de DACD dans les établissements de santé se situerait à environ 0,45 %. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque augmente le risque individuel d'un patient. Parmi ces facteurs se trouve la prise d'un antibiotique, où le risque de base de DACD s'accroit de 1,6 à 10,6 fois selon les classes ou les générations et selon que le patient soit à l'hôpital ou dans la communauté. Dans les études effectuées au Canada de 2003 à 2014, les taux observés variaient de 0,9 % à 5,8 %.

Outre les mesures de contrôle des infections et de surveillance de l'usage des antibiotiques, d'autres mesures préventives ont été recommandées pour limiter les cas de DACD dans les établissements et dans la communauté, dont l'usage de probiotiques. La reconnaissance des

bienfaits sur la santé de certains microorganismes dits « probiotiques » n'est pas un nouveau phénomène, mais leur utilisation n'est pas universellement adoptée par la communauté médicale, particulièrement dans un contexte de prévention des DACD. Malgré la plausibilité de de leur efficacité sur le plan microbiologique, métabologénique et immunologique, il demeure de l'incertitude concernant l'effet des probiotiques sur l'atténuation des symptômes associés à une infection à *C. difficile* ou la protection contre ce type d'infection. Selon plusieurs experts en probiotiques [McFarland, 2016; Hill *et al.*, 2014; Maidens *et al.*, 2013; Ritchie et Romanuk, 2012; Lomax et Calder, 2009], l'efficacité des probiotiques est différente d'une souche à une autre; ne faire aucune distinction entre les différents groupes taxonomiques, les espèces, les souches et les genres microbiens en présumant que tous les agents probiotiques interagissent de la même façon avec l'hôte pour étudier un bienfait de santé spécifique pourrait être une erreur. C'est pourquoi l'INESSS a réalisé une revue systématique et effectué des analyses stratifiées selon la nature et la composition des formulations de probiotiques.

Les travaux révèlent qu'à l'exception de deux formulations obtenant, au mieux, un niveau de preuve scientifique faible sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis, les preuves scientifiques sur les avantages en prévention des DACD, autant chez l'adulte que chez l'enfant, de la majorité des formulations de probiotiques utilisées dans les études répertoriées sont insuffisantes. Chez les enfants sous antibiothérapie, l'agent *Sacharomyces boulardii*, à une dose de 500 mg par jour, a montré un certain avantage en prévention des DACD dans deux études où le taux de DACD de base dans le groupe témoin était supérieur à 5 %. Cet agent probiotique, reconnu par Santé Canada pour réduire le risque de souffrir d'une DAA, mais pas d'une DACD, est produit par différents fabricants. L'autre formulation dont le niveau de preuve scientifique de son efficacité est faible est celle composée *de Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, une formulation brevetée par la compagnie Bio-K Plus International Inc. et dont l'allégation santé en prévention des DACD est approuvée par Santé Canada. Les avantages observés ont été obtenus à partir d'une dose quotidienne de 50 ou 100 x 10^9 UFC chez les adultes hospitalisés et sous antibiothérapie et où le taux de DACD de base dans le groupe témoin était, dans deux études sur trois, supérieur à 5 %. Or, actuellement au Québec, le taux de DACD moyen de DACD est inférieur à 5 %.

L'analyse de la littérature sur l'innocuité montre que les effets indésirables graves associés à la prise de probiotiques sont rares mais que, dans des cas très exceptionnels, leur administration pourrait amener des bactériémies ou des fongémies chez des personnes plus vulnérables.

Bien que la majorité des auteurs des revues systématiques publiées concluent que les probiotiques semblent efficaces pour prévenir les DACD (niveau de preuve faible), les guides de pratique clinique (GPC) publiés ne se prononcent pas, en général, en faveur d'un usage des probiotiques pour cette indication. Par ailleurs, la majorité des établissements de santé au Québec ne font pas usage de probiotiques en prévention des DACD alors que la plupart ont instauré des mesures de prévention et de contrôle des infections et de gestion des antimicrobiens combinées à un programme d'antibiogouvernance (coordination des efforts pour améliorer l'usage des antibiotiques) pour recevoir les accréditations d'Agrément Canada. En analysant, de façon comparative, les réductions de risque de DACD en fonction du type de mesure préventive, dont l'usage des probiotiques, on remarque que le niveau de preuve de l'efficacité de chacune d'elle est faible, et ce, en raison des limites méthodologiques des études. En théorie, chaque mesure cible des étapes relativement différentes du cycle de vie de la bactérie *C. difficile* et de celui de l'infection. Elles ne seraient donc pas en compétition, mais plutôt complémentaires si l'on reconnait les mécanismes d'action qui ont été attribués à

chacune d'elles. Toutefois, les mesures de prévention et de contrôle des infections, de désinfection et d'antibiogouvernance ont une portée plus étendue que celle de l'usage de probiotiques.

La consultation des parties prenantes a permis de soulever plusieurs préoccupations sur le plan social, sociétal, professionnel et organisationnel concernant l'usage des probiotiques en prévention des DACD. L'évaluation de l'ensemble de la preuve ne montre pas d'avantages suffisants, comparativement aux problèmes soulevés, pour émettre une recommandation en faveur d'un usage systématique ou ponctuel des probiotiques, dont le niveau de preuve scientifique des avantages en prévention des DACD est faible.

Conclusions

Dans l'état actuel des connaissances, au Québec, il est prématuré d'offrir des probiotiques à tous les patients sous antibiothérapie et hospitalisés, vu le faible niveau de preuve scientifique de leur efficacité et considérant les avantages des autres mesures de prévention et de contrôle des infections et des programmes d'antibiogouvernance dont la portée est plus étendue. En attendant de nouvelles données issues d'études de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité de probiotiques dont le niveau de preuve scientifique est, à l'heure actuelle, faible ou insatisfaisant, prenant en considération des facteurs confusionnels qui n'ont pas été considérés jusqu'à maintenant dans les études publiées, et réalisées dans un contexte où les mesures de prévention des infections et de surveillance des antibiotiques sont normalisées, l'usage de probiotiques dans les établissements de santé, fondé sur une approche populationnelle, est déconseillé, sauf dans un contexte de recherche.

Recommandations cliniques

Formulations de probiotiques	Population	Recommandations	Niveau de preuve scientifique	Appréciation globale de l'ensemble de la preuve
Saccharomyces boulardii	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii*. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet
Saccharomyces boulardii	Enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii*. (Recommandation forte)	Faible	Il n'y a pas d'avantage par rapport aux conséquences organisationnelles et au risque potentiel de relâchement des autres mesures préventives.
Lactobacillus casei Shirota	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus casei Shirota* seul. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet

Formulations de probiotiques	Population	Recommandations	Niveau de preuve scientifique	Appréciation globale de l'ensemble de la preuve
Lactobacillus plantarum 299v	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus plantarum 299v*. (Recommandation forte)	Insatisfaisant chez l'adulte et inconnu chez l'enfant	Sans objet
Lactobacillus rhamnosus GG	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus rhamnosus* GG seul. (Recommandation forte)	Insatisfaisant chez l'adulte et chez l'enfant	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, Lactobacillus casei LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus CLR2^{MD}*	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}. (Recommandation forte)	Faible	Il n'y a pas d'avantage par rapport aux conséquences organisationnelles et au risque potentiel de relâchement des autres mesures préventives.

Lactobacillus acidophilus CL1285[MD], *Lactobacillus casei LBC80R*[MD] et *Lactobacillus rhamnosus CLR2*[MD]	Enfants et femmes enceintes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285[MD], *Lactobacillus casei* LBC80R[MD] et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2[MD]. (Recommandation forte)	Inconnu	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUL20 et *Bifidobacterium lactis CUL34*	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 et *Bifidobacterium lactis* CUL34. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUL20 et *Bifidobacterium lactis CUL34*	Enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 et *Bifidobacterium lactis* CUL34. (Recommandation forte)	Inconnu	Sans objet

SUMMARY

Use, in Québec, of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients on antibiotic therapy

Introduction

Clostridium *difficile*-associated diarrhea (CDAD) is a major health problem with serious consequences that can occur in patients on antibiotics and especially in the elderly and persons weakened by specific clinical conditions. Several infection control and antibiotic surveillance measures have been put in place in the past 10 years to limit the number of CDAD cases in health-care facilities, and to improve their CDAD rates, some of them have added the use of probiotics. To ensure appropriate probiotic use in the prevention of CDAD, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked INESSS to evaluate the evidence and to produce a clinical relevance assessment report. The primary objective of the report was to determine the efficacy, in terms of their benefits for preventing CDAD, of different preparations of probiotic agents commercially available in Canada and, if applicable, to determine the role of these products among preventive measures.

Methods

A knowledge mobilization approach including a global analysis of the pathophysiological, epidemiological, technological and clinical aspects, and of the issues relating to the applicability, acceptability and implementation of such a practice was used to evaluate all the evidence and develop recommendations. The latter are based on the level of scientific evidence and were adapted to the Québec context after triangulating experiential, contextual and scientific data. The scientific data were collected upon conducting a systematic review of clinical practice guidelines (CPGs), a systematic review of primary studies of the efficacy and safety of probiotics together with meta-analyses according to the nature and composition of the preparations, and narrative reviews concerning the pathophysiology, epidemiology and technological aspects specific to probiotics. Consultations with different stakeholders enabled us to gather other types of data, which were enriched by means of grey literature searches.

Results

The development of CDAD is a multifactorial phenomenon that raises a great deal of uncertainty. The impact on the health and quality of life of those affected makes this infection very debilitating. According to estimates, after a first episode, 20% to 30% of patients will experience a recurrence during their lifetime, and 40% to 60% of them will experience multiple recurrences. In Québec, the baseline risk of CDAD in health-care facilities appears to be approximately 0.45%. The presence of one or more risk factors increases a patient's individual risk. These factors include antibiotic use, where the baseline risk of CDAD increases from 1.6- to 10.6-fold, depending on the class or generation and on whether the patient is in hospital or in the community. In studies carried out in Canada from 2003 to 2014, the rates observed ranged from 0.9% to 5.8%.

Prevention modalities other than infection control and antibiotic use surveillance measures have been recommended to limit cases of CDAD in health-care facilities and the community, including the use of probiotics. Recognizing the health benefits of certain microorganisms referred to as

"probiotic" is nothing new, but their use has not been universally adopted by the medical community, especially in the context of CDAD prevention. Despite the plausibility of their microbiological, metabogenic and immunological efficacy, there is still some uncertainty regarding the impact of probiotics on alleviating the symptoms associated with *C. difficile* infection or on protection against this type of infection. According to a number of experts on probiotics [McFarland, 2016; Hill *et al.*, 2014; Maidens *et al.*, 2013; Ritchie and Romanuk, 2012; Lomax and Calder, 2009], their efficacy differs from strain to strain, and it would be a mistake, when examining a specific health benefit, not to make a distinction between the different taxonomic groups and microbial species, strains and genera by assuming that all probiotic agents interact with the host in the same way. This is why INESSS conducted a systematic review and performed analyses stratified according to the nature and composition of the probiotic preparations.

The evaluation reveals that, with the exception of two preparations with, at best, a low level of scientific evidence for well-defined populations and epidemiological contexts, for most of the probiotic preparations used in the identified studies, the scientific evidence of CDAD prevention benefits, both in adults and children, is insufficient. In children on antibiotics, the agent *Saccharomyces boulardii*, at a dose of 500 mg per day, showed a certain benefit in preventing CDAD in two studies where the baseline CDAD rate in the control group was greater than 5 %. This probiotic agent, which is recognized by Health Canada for reducing the risk of developing AAD, but not CDAD, is produced by different manufacturers. The other preparation with a low level of scientific evidence of efficacy is that consisting of *Lactobacillus acidophilus* CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R®and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2®. It was patented by Bio-K Plus International Inc., and the health claim in the prevention of CDAD is approved by Health Canada. The observed benefits were obtained with a daily dose of 50 or 100 × 10^9 CFU in hospitalized adults on antibiotics, and the baseline CDAD rate in the control group was, in two of the three studies, greater than 5%. Currently, the mean CDAD rate in Québec is less than 5%.

The analysis of the safety literature shows that the serious adverse effects associated with probiotics are rare but that, in exceptional cases, their administration can lead to bacteremia or fungemia in more vulnerable individuals.

Although most of the authors of the published systematic reviews conclude that probiotics seem to be effective in preventing CDAD (low level of evidence), the published clinical practice guidelines (CPGs) generally do not advocate the use of probiotics for this indication. Furthermore, most Québec health-care facilities do not use probiotics in CDAD prevention, although most of them have instituted infection prevention and control and microbial management measures in conjunction with an antibiotic governance program (coordination of efforts to improve antibiotic use) in order to obtain Accreditation Canada accreditation. A comparative analysis of CDAD risk reductions according to the type of preventive measure, including the use of probiotics, found a low level of efficacy evidence for all the measures, this because of the studies' methodological limitations. In theory, each measure targets relatively different stages of the life cycle of the *C. difficile* bacterium and that of the infection. They are therefore not in competition. Rather, they are complementary, if we recognize their respectively attributed operating mechanisms. However, infection prevention and control, disinfection and antibiotic governance measures are broader in scope than probiotic use.

Consultations with the stakeholders provided an opportunity to raise a number of social, societal, professional and organizational concerns regarding the use of probiotics in CDAD prevention. The evaluation of all the evidence does not show any sufficient benefits, compared

to the problems raised, to make a recommendation in favour of the systematic or ad hoc use of probiotics, for which the level of scientific evidence of CDAD prevention benefits is low.

Conclusions

In Québec, given the current state of knowledge, it would be premature to offer probiotics to all hospitalized patients on antibiotics, given the low level of scientific evidence regarding their efficacy, and considering the benefits of the other infection prevention and control measures and of the antibiotic governance programs, all of which are broader in scope. Until new data are available from studies of good methodological quality of the efficacy of probiotics, for which the level of scientific evidence is currently low or insufficient, and given the confounding factors that have not yet been considered in published studies carried out in a context where infection prevention and antibiotic surveillance measures are standardized, the use, based on a population-based approach, of probiotics in health-care facilities is not recommended, except in a research context.

Clinical Recommendations

Probiotic preparation(s)	Population	Recommendation	Level of scientific evidence	Global assessment of all the evidence
Saccharomyces boulardii	Adult inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Saccharomyces boulardii* **is not recommended,** apart from a research context**.** (Strong recommendation)	Insufficient	Not applicable
Saccharomyces boulardii	Pediatric inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Saccharomyces boulardii* **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Low	There is no benefit in terms of the organizational impact or the potential risk of relaxing the other preventive measures.
Lactobacillus casei Shirota	Inpatients of any age on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting only of *Lactobacillus casei Shirota* **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Insufficient	Not applicable
Lactobacillus plantarum 299v	Inpatients of any age on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Lactobacillus plantarum* 299v **is not recommended,** apart	Insufficient for adults; not known for children	Not applicable

Probiotic preparation(s)	Population	Recommendation	Level of scientific evidence	Global assessment of all the evidence
		from a research context. (Strong recommendation)		
Lactobacillus rhamnosus GG	Inpatients of any age on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting only of *Lactobacillus rhamnosus* GG **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Insufficient for adults and children	Not applicable
Lactobacillus acidophilus CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R® and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2®	Adult inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Lactobacillus acidophilus* CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R® and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2® **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Low	There is no benefit in terms of the organizational impact or the potential risk of relaxing the other preventive measures.
Lactobacillus acidophilus CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R® and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2®	Pediatric and pregnant inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Lactobacillus acidophilus* CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R® and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2® **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Not known	Not applicable

Probiotic preparation(s)	Population	Recommendation	Level of scientific evidence	Global assessment of all the evidence
Lactobacillus acidophilus CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 and *Bifidobacterium lactis* CUL34	Adult inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 and *Bifidobacterium lactis* CUL34 **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Insufficient	Not applicable
Lactobacillus acidophilus CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 and *Bifidobacterium lactis* CUL34	Pediatric inpatients on antibiotics in a Québec health-care facility, in order to prevent CDAD	Given the current state of knowledge, offering or administering on a systematic or ad hoc basis a probiotic preparation consisting of *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 and *Bifidobacterium lactis* CUL34 **is not recommended,** apart from a research context. (Strong recommendation)	Not known	Not applicable

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AESA	Autorité européenne de sécurité des aliments
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (États-Unis)
AMC	Association médicale canadienne
CD	*Clostridium difficile*
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CPS-IDIC	Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAA	diarrhée associée aux antibiotiques
DACD	diarrhée associée à la bactérie CD
ECRA	essai comparatif à répartition aléatoire
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ETS	évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GIN	Guidelines International Network
GUO	guide d'usage optimal
GPC	guide de pratiques cliniques
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
I^2	indicateur de l'hétérogénéité inter-études
IC	intervalle de confiance
IDSA	Infectious Diseases Society of America (États-Unis)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NAP1	*north american pulse-field type 1*
NGC	National Guideline Clearinghouse

NPN	numéro de produit naturel
POR	pratique organisationnelle requise
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RR	risque relatif
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America (États-Unis)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Écosse)
S. O.	sans objet
TMF	transplantation de microbiote fécal
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
UFC	unité formant colonie
WSES	World Society of Emergency Surgery (Royaume-Uni)

GLOSSAIRE

Colite

Inflammation aiguë ou chronique du côlon.

Formulation

Dans le présent document, le terme « formulation » désigne les souches de probiotiques incluses. Par exemple, *L. casei* et une composition de *L. casei*, *L. rhamnosus* et *L. acidophilus* sont deux formulations différentes.

Infection

Pénétration et développement, dans un être vivant, de microorganismes qui peuvent provoquer des lésions en se multipliant et, éventuellement, en sécrétant des toxines ou en se propageant par voie sanguine.

Microbiote

Le microbiote de l'organisme humain, anciennement dénommé flore microbienne de l'organisme humain, est l'ensemble des bactéries, champignons et autres micro-organismes que le corps humain contient en grand nombre [Lozupone *et al.*, 2012].

Métabologène

Un métabologène est défini comme un morphogène (molécule) qui peut amorcer, promouvoir et maintenir le métabolisme et l'homéostasie [Reddi et Reddi, 2009].

Métabolome

La totalité des métabolites présents dans un organisme, une cellule ou un tissu [Oliver *et al.*, 1998].

Probiotiques

Microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités appropriées, ont un effet bénéfique pour la prévention et le traitement de troubles médicaux particuliers en améliorant l'équilibre microbien des intestins de l'hôte [Fuller, 1989].

Taxonomique

Relatif à la taxonomie, qui est la classification scientifique qui vise à ranger les êtres vivants (animaux, plantes, champignons, microorganismes) en différents groupes, en fonction de caractères communs.

INTRODUCTION

Problématique de santé

Les diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD), acquises dans la communauté ou à l'hôpital, sont un important problème de santé pouvant survenir chez certaines personnes qui prennent un antibiotique, et plus particulièrement les aînés et les personnes fragilisées par des conditions cliniques particulières. Le nombre d'éclosions graves d'infections à *C. difficile* dans les établissements de santé a connu une hausse en Amérique du Nord et en Europe au début des années 2000 [ASPC, 2014]. Plus précisément, en 2003-2004, au Québec, les hôpitaux faisaient face à une augmentation importante des cas d'infections nosocomiales à *C. difficile*, notamment par la souche NAP1 (*north american pulse-field type 1*, en français pulsotype 1 nord-américain), plus virulente.

Cette éclosion a amené le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à élaborer un plan d'action visant à mettre en place des mesures pour prévenir et contrôler ces infections dans les établissements de santé et à instaurer un programme de surveillance des DACD et une politique de surveillance de l'usage des antibiotiques. Parallèlement, l'Agence canadienne de santé publique (ACSP) a publié des lignes directrices sur le contrôle des DACD et Agrément Canada a instauré les premières normes en matière de sécurité des patients, accompagnées des pratiques organisationnelles requises (POR). Depuis, des retombées positives sur les DACD ont été observées, dont les taux d'incidence, qui ont diminué de 28,6 % de 2006-2007 à 2009-2010, passant de 9,1 à 6,5 nouveaux cas pour 10 000 jours-présence d'hospitalisation [Gilca *et al.*, 2008]. Les dernières statistiques indiquent une baisse du taux d'incidence des DACD nosocomiales, qui est de 5,9 nouveaux cas pour 10 000 jours-présence d'hospitalisation [INSPQ, 2016b]. Outre les mesures de contrôle des infections et de surveillance de l'usage des antibiotiques, d'autres mesures préventives ont été recommandées pour limiter les cas de DACD dans les établissements et dans la communauté, dont l'usage de probiotiques.

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) adoptée par Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA), les agents probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités suffisantes, confèrent des bienfaits de santé pour l'hôte. Ces microorganismes peuvent être des bactéries, des virus ou des levures. Le consensus de l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), constitué d'experts scientifiques en probiotiques et prébiotiques, précise que pour être considérée comme un probiotique, la formulation doit contenir des microorganismes vivants identifiés par des espèces spécifiques et dont les propriétés bénéfiques pour la santé ont été démontrées [Hill *et al.*, 2014]. Or, pour être efficaces et avoir un effet bénéfique sur la santé, les agents probiotiques contenus dans les aliments ou dans les suppléments doivent être viables jusqu'à leur ingestion et survivre au passage dans le tube digestif pour se rendre là où ils pourront exercer leur effet présumé. Ce concept n'est pas toujours respecté par les fabricants, malgré l'utilisation du terme « probiotique » sur les étiquettes et les emballages de nombreux produits.

L'Unité d'évaluation des technologies, des médicaments et des interventions en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec et celle du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) ont récemment publié des rapports de revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité des probiotiques, mais en combinant les différentes formulations et sans prendre en

considération les critères définis par l'ISAPP[1]. Les deux UETMIS concluent que les données probantes ne permettent pas de recommander un usage systématique des probiotiques en vue de prévenir les DAA, qu'elles soient ou non causées par la bactérie *C. difficile*.

Contexte de la demande

La Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du MSSS a reçu, en décembre 2015, une demande du fabriquant d'une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} sollicitant le ministre d'intervenir pour que l'INESSS évalue sa formulation en vue de son inscription dans la Liste de médicaments – Établissements dans le contexte de la prévention des DACD. Or, pour qu'un produit soit considéré comme un médicament, il doit, selon le règlement de la Liste de médicaments, être commercialisé au Canada et porter un numéro d'identification (DIN) attribué par Santé Canada. À ce jour, aucun DIN n'a été attribué à cette formulation de probiotiques. Par conséquent, en vertu de la loi, l'INESSS ne peut pas évaluer la demande d'inscription de ces produits dans la Liste de médicaments. Par contre, les établissements, s'ils le jugent pertinent, peuvent utiliser des produits selon d'autres modalités que celles prévues dans la Liste de médicaments – Établissements.

En vue d'assurer un usage approprié des probiotiques dans les établissements du Québec en prévention des DACD, le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité des formulations de probiotiques et produire un avis d'évaluation de pertinence clinique de leur utilisation chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie. L'INESSS a convenu avec le MSSS de produire le présent avis en parallèle avec la mise à jour du Guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*.

Cet avis ne contient aucune recommandation sur l'usage des probiotiques dans la communauté pour prévenir une DACD, ni sur leur usage pour d'autres indications dans les établissements de santé.

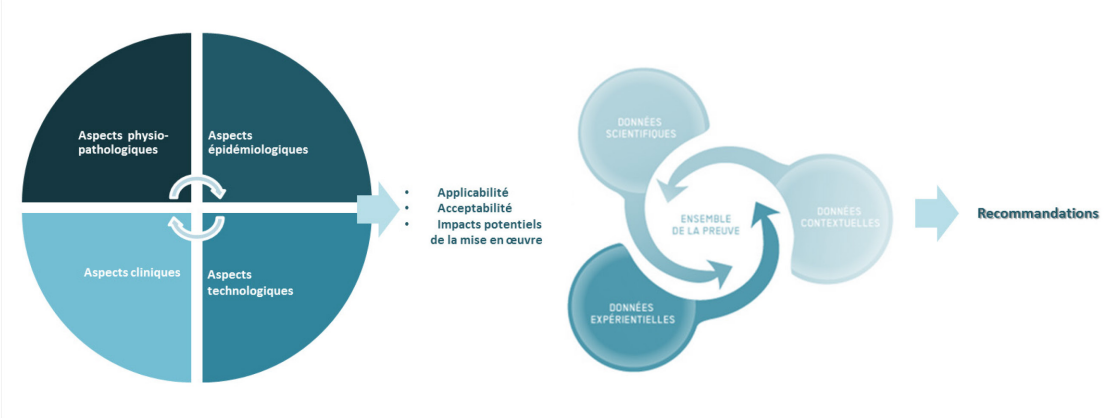
[1] L'UETMIS du CHU de Québec a analysé l'ensemble des données disponibles sur les probiotiques, peu importe les groupes taxonomiques, les espèces et les genres microbiens, alors que l'UETMIS du CUSM a analysé l'efficacité des formulations contenant des lactobacilles seules ou combinées avec d'autres genres microbiens.

1 MÉTHODOLOGIE

L'objectif principal du présent avis était de déterminer l'efficacité potentielle des différentes formulations d'agents probiotiques offertes sur le marché canadien en termes d'avantages en prévention des DACD, en vue de fournir une évaluation fondée sur les savoirs et les meilleures données disponibles et sur des constats et des recommandations soutenant la prise de décision d'utiliser ou non des agents probiotiques chez des patients à risque de contracter une DACD.

Pour réaliser cet objectif, un cadre d'analyse (présenté dans la figure 1) a été élaboré afin de cerner les aspects à documenter pour élaborer les recommandations de cet avis, y compris les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques et cliniques. Cette figure illustre l'ensemble des données collectées, nécessaires à l'appréciation de l'ensemble de la preuve et à l'élaboration de recommandations, fondées sur le niveau de preuve scientifique et adaptées au contexte québécois.

Figure 1 Cadre d'analyse



La méthodologie utilisée pour collecter les informations respecte les normes de l'INESSS. Les détails de la méthodologie sont présentés ci-dessous.

1.1 Questions d'évaluation

- Est-ce que toutes les formulations de probiotiques offertes sur le marché sont efficaces en termes d'avantages pour la santé et en prévention des DACD?
- Y a-t-il une place pour les probiotiques parmi les mesures préventives actuellement en application au Québec?
- Est-ce que les établissements de santé du Québec devraient offrir des probiotiques aux patients sous antibiothérapie qui présentent un risque accru de contracter une DACD pour prévenir un épisode en cours de traitement?
    - Dans l'affirmative :
        - quelles en seraient les conséquences organisationnelles relatives à l'approvisionnement, à l'entreposage, au contrôle et à la gestion de l'administration des probiotiques?
        - quelle en serait l'incidence économique sur les établissements?

1.2 Questions clés de recherche

1.2.1 Aspects physiopathologiques

1. Quelles sont les particularités de la bactérie *Clostridium difficile* (*CD*) qui la rendent pathogène chez certains individus et facilitent sa dissémination et sa persistance?
2. Quels sont les facteurs de risque, soutenus par des données probantes, qui influencent la survenue de diarrhées ou de colites associées à la bactérie *CD*?
   2.1. Quelle est l'ampleur du risque de DACD, acquise dans la communauté ou à l'hôpital, associé à la prise d'un antibiotique (selon la classe et la durée), à une hospitalisation, à l'âge ou à la présence d'une maladie inflammatoire intestinale?
3. Quelles sont les conséquences d'une DACD sur les patients?

1.2.2 Aspects épidémiologiques

4. Quel est le taux de base des DACD dans les établissements de soins de santé du Québec?

1.2.3 Aspects technologiques

Mécanismes d'action des agents probiotiques

5. Quels sont les caractéristiques et les mécanismes d'action des probiotiques sur le microbiome et l'immunité intestinale reconnus par les experts dans le domaine?

Probiotiques homologués par Santé Canada

6. Quels sont les critères pour obtenir une licence de mise en marché et une allégation santé d'un produit contenant un ou des agents probiotiques?
   6.1. Quelles sont les formulations de probiotiques qui ont obtenu une licence de mise en marché délivrée par Santé Canada?
7. Quelles sont les formulations de probiotiques ayant une allégation santé approuvée par Santé Canada pour la prévention des DACD et/ou des DAA?

Efficacité

8. Quelles sont les preuves scientifiques que les différentes formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison d'agents, apportent un avantage supérieur en prévention primaire et secondaire (récidive) des DACD chez les adultes ou les enfants sous antibiothérapie, comparativement à leur non-utilisation?
   8.1. Y a-t-il des avantages réels d'utilisation (en l'absence d'un environnement contrôlé) qui prouvent que des formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison d'agents, procurent un avantage aux patients sous antibiothérapie (résultats de santé) à risque de DACD, comparativement à la non-utilisation d'agents probiotiques?

Innocuité

9. Quelles sont les preuves que la prise d'agents probiotiques entraîne des effets indésirables graves chez les patients?
10. Est-ce qu'il y a des preuves que les effets indésirables graves surviennent davantage chez des patients plus vulnérables (ex. : personnes âgées, enfants, personnes ayant un système immunitaire affaibli)?

Caractéristiques distinctives des probiotiques disponibles au Canada

11. Quelles sont les principales distinctions technologiques entre les formulations de probiotiques sous forme de capsules, de boissons ou de produits alimentaires additionnés d'agents probiotiques (problèmes d'entreposage, de stabilité et de contamination, caractéristique unique à valeur ajoutée)?

1.2.4 Aspects cliniques

12. Quels sont les recommandations ou les constats sur les avantages et l'utilisation d'agents probiotiques en prévention primaire et secondaire des DACD faits par des sociétés savantes, des groupes d'experts internationaux et des agences d'ETS?
13. Quelles ont été les mesures, les normes et les programmes mis en place dans les établissements du Québec pour prévenir les DACD depuis les éclosions de 2003-2004?
14. Quelles sont les mesures préventives dans les établissements de santé, généralement recommandées par les sociétés savantes, les groupes d'experts internationaux, les agences d'ETS et les instances gouvernementales au Canada, visant à réduire les risques de DACD acquises à l'hôpital?
    14.1. Quelle est l'ampleur de leurs avantages sur l'incidence des DACD acquises à l'hôpital?

1.2.5 Applicabilité, acceptabilité et effets potentiels de la mise en œuvre (données contextuelles et expérientielles)

Les éléments suivants ont été documentés :

- les préoccupations, sur le plan social, sociétal, professionnel, organisationnel, règlementaire et normatif, relatives à une recommandation favorable de l'utilisation des probiotiques en prévention des DACD chez les patients hospitalisés et sous antibiothérapie, dans le contexte actuel au Québec;
- les implications économiques, telles que l'incidence budgétaire sur les établissements advenant une recommandation favorable.

1.3 Stratégie de recherche d'information

1.3.1 Données scientifiques présentes dans la littérature

1.3.1.1 Aspects physiopathologiques, épidémiologiques et technologiques

Pour répondre aux questions 1 et 3, une recherche a été effectuée dans la base de données

MEDLINE à l'aide de mots clés suivant : *clostridium difficile AND pathogenesis*; une recherche à l'aide des mots clés suivants a été effectuée pour répondre à la question 5 : *probiotic AND review OR evidence-based OR expert consensus OR guide OR guideline*. Cette recherche a été effectuée par un seul auteur, étant donné que l'objectif était contextuel. Des informations ont aussi été repérées dans les sites Web des fabricants ou obtenues par des échanges de courriels avec ces derniers pour répondre en partie aux questions 8 à 11. Le moteur de recherche Google a aussi servi à repérer des documents provenant des agences règlementaires nord-américaines, dont la FDA, Santé Canada et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA). Les dépliants informatifs et les sites Web de la majorité des fabricants ayant une licence de mise en marché visant leurs produits au Canada ont été consultés. Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées afin de repérer d'autres documents pertinents.

La question 2 a été abordée lors de la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*. Les détails de la méthodologie utilisée sont présentés dans le rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ». Pour répondre à la question 4, les documents les plus récents sur la surveillance des infections à *C. difficile* dans les établissements de soins de santé, publiés par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) et l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), ont été consultés. De plus, les études retenues dans le cadre de la revue systématique sur les probiotiques, effectuées au Canada, ont également été considérées pour rapporter des données sur les taux de DACD chez les sujets sous antibiothérapie et hospitalisés. Pour répondre aux questions 6 et 7, le site Web de Santé Canada a été consulté.

Pour répondre à la question 8, le choix méthodologique a été de faire une revue systématique avec une méta-analyse de données agrégées d'essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), d'études de cohortes et de données présentées dans des résumés de conférences. Cette décision s'est imposée d'elle-même parce que les revues systématiques avec méta-analyse publiées ne répondent pas à la question de recherche, puisqu'elles combinent toutes les formulations, les concentrations de probiotiques et ne font aucune distinction entre les différentes indications. Les détails de la méthodologie pour réaliser cette revue sont présentés dans le rapport intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD » et dans ses annexes complémentaires.

Pour répondre aux questions 9 et 10, les effets indésirables associés aux différentes formulations de probiotiques ont été recensés dans les études primaires portant sur l'efficacité, les revues systématiques, les guides de pratiques cliniques (GPC) ainsi que les rapports d'agences d'ETS repérés lors de la recherche systématique effectuée par le bibliothécaire dans le cadre de la mise à jour du GUO. Des informations ont aussi été repérées dans les sites Web des fabricants. Le moteur de recherche Google a servi à repérer des documents provenant des agences règlementaires nord-américaines, dont Santé Canada et la FDA.

1.3.1.1 Aspects cliniques

La stratégie de recherche de l'information sur les mesures préventives issue de la littérature scientifique a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) lors de la mise à jour du GUO. Des recherches systématiques ont été effectuées dans les banques de données PubMed, Embase, EBM Reviews et Cochrane. Les détails de la stratégie sont présentés dans l'**annexe A** des annexes complémentaires du rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la

colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ». Une recherche complémentaire pour repérer des revues systématiques avec méta-analyses portant sur l'efficacité des mesures de contrôle des infections et des programmes d'antibiogouvernance en prévention des DACD a été effectuée par un seul auteur. Les mots clés suivants ont été utilisés : *antimicrobial stewardship* OR *infection control* OR *environnemental cleaning* AND *Clostridium difficile.*

La recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Internet des agences, des associations, des institutions et des organismes suivants : Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de Santé (HAS) et Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Le moteur de recherche Google a été aussi servi à repérer des lignes directrices provenant de sociétés savantes ou d'experts reconnus dans le domaine des probiotiques.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de repérer d'autres documents pertinents.

1.3.1.2 Applicabilité, acceptabilité et effets potentiels de la mise en œuvre

Concernant les aspects organisationnels relatifs à l'administration des probiotiques, les informations tirées des études primaires, des GPC et des rapports d'ETS ont été documentées.

Pour mesurer l'effet clinique, les résultats de la méta-analyse ont servi à calculer le nombre de sujets à traiter (NST)[2]. Les détails se trouvent dans le rapport intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD » et dans ses annexes complémentaires.

Les analyses pharmacoéconomiques portant sur l'efficience des probiotiques dans le contexte de la prévention des DACD ont été répertoriées à partir de la recherche systématique effectuée par le bibliothécaire sur les probiotiques.

Concernant les préoccupations, les contraintes et les conditions gagnantes, les informations ont été recueillies lors de consultations avec les parties prenantes.

1.3.2 Données contextuelles et expérientielles

Les données contextuelles et expérientielles concernant notamment les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques, cliniques et les questions d'applicabilité et d'acceptabilité, ont été collectées de manière qualitative lors de consultations auprès des différentes parties prenantes (ex. : comités consultatif et de suivi, comité d'excellence clinique – usage optimal du médicament) dans le cadre de rencontres présentielles ou téléphoniques ou lors d'échanges par courriel. La composition de ces comités se trouve dans les pages liminaires du présent avis.

Le comité consultatif avait pour mandat d'accompagner les travaux afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Les échanges avec ce comité ont permis notamment de comparer les données scientifiques recensées dans la littérature et les données contextuelles issues de la pratique clinique. De plus, les membres ont été invités à porter un jugement clinique sur la validité des études afin de faire ressortir des limites méthodologiques et d'évaluer l'effet clinique potentiel sur des patients à risque de DACD traités au Québec. Ils ont

[2] NST = $[\text{Risque de base} \times (1\text{-RR})]^{-1}$

également fait ressortir les aspects à prendre en considération et ont permis de documenter certains aspects contextuels.

Un comité de suivi, commun à tous les projets du « chantier de pertinence clinique sur l'usage optimal du médicament », a aussi contribué à l'élaboration de cet avis afin d'intégrer les préoccupations des différents organismes concernés par les travaux et de recevoir leur appui.

Le comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament a aussi contribué à l'élaboration de l'avis et des recommandations en émettant des commentaires et en soulevant des préoccupations sur le plan clinique et organisationnel.

Par ailleurs, des données d'utilisation des différents tests diagnostiques et les coûts associés ont été obtenus à partir du fichier des analyses réalisées en établissement du réseau de la santé avec l'aide du Secteur des analyses biomédicales de la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies en santé de l'INESSS.

1.4 Sélection des études et d'autres documents issus de la littérature

Pour sélectionner les documents permettant de faire une revue de l'état des connaissances sur les caractéristiques et les mécanismes d'action des probiotiques, les critères de sélection suivants ont été utilisés : documents rédigés par un groupe d'experts internationaux, publiés dans une revue révisée par les pairs, spécialisé dans la thématique et ayant un facteur d'impact supérieur à quatre, basé sur la cote déterminée par l'organisme International Scientific Institute (ISI)[3]. Dans tous les cas, seuls les articles de revues rédigées en anglais ou en français, publiés du 1er janvier 2015 au 23 décembre 2016, ont été retenus. Les éditoriaux et les études primaires ont été exclus. Les documents complets ont par la suite été lus par un seul auteur (MT) afin d'en confirmer la pertinence et de vérifier si les théories élaborées étaient fondées sur des études chez l'humain, des modèles animaux (*in vivo* ou *ex vivo*) ou des modèles cellulaires (*in vitro*).

Pour répondre à la question portant sur les facteurs de risque, les documents ont été sélectionnés par un auteur (MT) selon les critères décrits ci-dessous. Les détails de la méthodologie utilisée pour réaliser cette revue sont présentés dans le rapport intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD » et dans ses annexes complémentaires.

Les revues systématiques et les rapports d'ETS recensés de même que les GPC retenus pour la mise à jour du GUO ont été utilisés afin de repérer les conclusions et les recommandations sur les avantages et l'utilisation des probiotiques en prévention des DACD. Les bibliographies des GPC ont également été consultées afin de repérer toutes autres études pertinentes.

Pour être sélectionnés, les revues systématiques et les rapports d'ETS portant spécifiquement sur l'innocuité et l'efficacité des probiotiques dans la prévention des DACD devaient avoir été publiés de 2011 à 2016, en français ou en anglais, et la qualité méthodologique devait être jugée bonne ou moyenne.

Concernant l'aspect économique, nécessaire à la mesure de l'effet potentiel de la mise en œuvre, les études devaient avoir été publiées de 2011 à 2016, en français ou en anglais, et les analyses devaient avoir été effectuées à l'aide de variables économiques canadiennes ou du moins américaines. L'objectif clinique primaire devait être les économies réalisées grâce à la prévention des DACD ou des DAA par l'utilisation des probiotiques.

[3] Journal Impact Factor List [site Web]. Disponible à : http://www.scijournal.org/index.html (consulté en mars 2016).

1.4.1 Gestion des références

La gestion des références a été faite par le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes déterminés selon les questions clés ou les résultats cliniques d'intérêt. Le fichier EndNote a été enregistré dans un répertoire électronique réservé exclusivement aux membres de l'équipe de projet.

1.5 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques et des guides de pratiques cliniques

La qualité méthodologique des documents sélectionnés pour documenter l'état des connaissances sur la physiopathologie de l'infection causée par la bactérie *C. difficile* et les mécanismes d'action des probiotiques n'a pas été évaluée, ni celle portant sur la dimension économique.

L'évaluation de la qualité des études primaires, des revues systématiques et des GPC a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels de la santé (AL et SG). L'outil d'évaluation R-AMSTAR [Shea *et al.*, 2007] pour évaluer les revues systématiques et les différents outils CASP (Critical Appraisal Skills Programme)[4] pour évaluer les ECRA, les études de cohortes et les études cas témoins et celui évaluant l'efficacité des outils diagnostiques ont été utilisés. Les résultats des évaluations sont présentés dans les **annexes E** et **F** des documents Annexes complémentaires à la revue systématique et dans l'**annexe C** des Annexes complémentaires du rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ».

Les paramètres suivants ont été retenus pour évaluer la qualité méthodologique des documents :

- les revues systématiques devaient avoir obtenu un score moyen sur la grille R-AMSTAR :
    - supérieur à 75 % pour être considérées de bonne qualité méthodologique;
    - de 50 % à 74 % pour être considérées de qualité méthodologique moyenne;
    - de 25 % à 49 % pour être considérées de faible qualité méthodologique;
    - inférieur à 25 % pour être considérées de très faible qualité méthodologique.

L'outil d'évaluation AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices. Les désaccords ont été réglés par consensus. Dans le cadre du présent avis, tenant compte des résultats des deux évaluateurs :

- les documents devaient avoir obtenu un score global fixé arbitrairement à :
    - 75 % ou plus, pour être considérées de bonne qualité;
    - de 50 % à 74 %, pour être considérées de qualité moyenne;
    - de 25 % à 49 %, pour être considérées de faible qualité;
    - moins de 25 % pour être considérées de très faible qualité.

[4] Critical Appraisal Skills Programme. CASP checklists [site Web]. Disponible à : http://www.casp-uk.net/#!casp-tools-checklists/c18f8.

Les évaluations des GPC sont présentées dans l'**annexe C** des documents Annexes complémentaires du rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ».

1.6 Extraction des données issues de la littérature

Pour documenter l'état des connaissances sur la physiopathologie, un seul professionnel scientifique a saisi l'information dans un fichier MS Word, lequel n'a pas été validé par une deuxième personne.

L'extraction des informations issues des documents présentant des recommandations, des données scientifiques sur l'efficacité et des données sur l'innocuité a été effectuée par un professionnel scientifique (AL ou MT) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis, qui précisent entre autres :

- les informations concernant la publication (année, auteurs, pays, type), les caractéristiques des études, telles que la population (âge, nombre de patients, critères d'inclusion et d'exclusion), les probiotiques utilisés (souches, concentration, forme, durée de la prise) ainsi que le placebo utilisé et les antibiotiques reçus durant l'étude;
- les données primaires saisies, telles que le taux de DACD et DAA, la gravité, le taux de récidives, la durée des symptômes et les effets indésirables;
- les conclusions des auteurs.

Ces formulaires ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données saisies ont été validées par un deuxième professionnel scientifique (SG, FSP ou MT), à l'exception des informations provenant des monographies, des sociétés savantes ou d'experts reconnus dans le domaine des probiotiques ou encore des avis des agences règlementaires, dont les données extraites n'ont pas été validées par une deuxième personne. Toutes les données extraites ont été saisies dans un fichier Excel, à l'exception des effets indésirables et des informations extraites des revues systématiques, des rapports d'ETS et des GPC, lesquelles ont été saisies dans un fichier MS Word. Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans le répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter les discussions.

1.7 Analyse et synthèse des données primaires

Les données primaires relatives aux questions de recherche ont été extraites des ECRA, des études de cohorte et des résumés de conférences scientifiques, analysées et présentées en fonction des paramètres de résultat d'intérêt. Les détails de la méthodologie utilisée pour réaliser la revue systématique avec méta-analyses sont présentés dans le rapport intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD » et dans ses annexes complémentaires.

1.8 Analyse et synthèse des constats et des recommandations des documents de synthèse

Les constats et les recommandations repérés dans les revues systématiques publiées, les rapports d'ETS et les GPC, appuyés par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été saisis dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et de relever les similarités et les différences. Ils ont ensuite été résumés sous la forme d'une synthèse narrative comparative.

1.9 Analyse pharmacoéconomique

L'INESSS a fait une demande à Bio-K Plus International Inc., le fabricant de la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, pour obtenir le modèle pharmacoéconomique utilisé dans l'étude publiée [Kamdeu Fansi *et al.*, 2012] dans le *Journal of Medical Economics* en 2012, qui présente une analyse économique selon une approche coût-conséquence, une publication repérée lors de la recherche systématique de la littérature sur les probiotiques. L'obtention de ce modèle était nécessaire pour ajuster les variables utilisées dans les travaux de l'INESSS.

1.10 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations

La contribution des parties prenantes, soit celle des membres du comité de suivi et du comité consultatif, a été documentée en utilisant des fiches d'interaction consignées dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi qui a été effectué. De plus, les consultations de groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à une première rencontre afin de partager leur vision des besoins des professionnels de la santé et, par la suite, ils ont été invités à comparer les informations et les recommandations extraites ainsi que les résultats de la méta-analyse et à en débattre. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations (aspects scientifiques et cliniques, considérations sociales et organisationnelles, etc.).

1.10.1 Analyse et synthèse des données contextuelles et expérientielles

De manière générale, les données issues des rencontres avec les parties prenantes ont été analysées de façon narrative et synthétisées selon les paramètres de résultat d'intérêt et les préoccupations spécifiques soulevées concernant chacune des questions de recherche et selon les aspects contextuels à documenter.

1.11 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Concernant chacune des questions de recherche, l'ensemble des informations a été colligé dans un tableau de preuve distinct, soit un tableau des données scientifiques et un tableau incluant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question. De plus, chacun des tableaux de preuve est accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience. En plus de la qualité de la preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité, les aspects suivants ont été considérés dans l'appréciation globale de l'ensemble de la preuve :

- les aspects physiopathologiques;
- les aspects épidémiologiques;
- les aspects technologiques;
- les aspects cliniques;

- l'applicabilité :
    - Appréciation de la pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique dans lequel les recommandations pourraient être mises en œuvre,
    - évaluation de la possibilité d'application de l'intervention proposée (contraintes et facteurs facilitants),
    - Appréciation de la capacité d'application de l'intervention proposée (ressources disponibles),
    - conformité aux valeurs et aux normes sociétales et aux lois et à la réglementation;
- l'acceptabilité :
    - accessibilité de l'intervention proposée (géographique, organisationnelle, économique, socioculturelle),
    - facilité d'administration de l'intervention proposée,
    - attentes, préférences et valeurs des patients, des usagers ou des proches d'usagers concernant les effets, les risques et les coûts de l'intervention,
    - préférences et valeurs des intervenants du système de la santé et des services sociaux concernant les modalités cliniques et de pratique relatives à l'administration de l'intervention;
- les effets potentiels de la mise en œuvre sur :
    - la population cible,
    - les pratiques,
    - l'organisation des soins et des services,
    - les ressources financières.

L'ensemble de ces éléments permet d'évaluer l'équilibre entre les avantages et les risques.

1.12 Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'élaboration de la majorité des recommandations a été effectuée avec le concours des membres du comité consultatif. Ainsi, pour chaque question de recherche, un tableau mettant en parallèle : 1) les données scientifiques, 2) les données contextuelles, 3) les données expérientielles et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve, a été présenté au comité consultatif. Les membres du comité ont par la suite échangé, dans un processus délibératif sans caractère officiel, sur l'ensemble de la preuve en vue de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée d'une recommandation ou sur la pertinence d'inclure cette recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, notamment les aspects physiopathologiques, cliniques, épidémiologiques et technologiques, l'applicabilité selon notamment les normes sociétales, les lois et la règlementation, des ressources et des possibilités d'application dans tous les milieux visés, l'acceptabilité, notamment les valeurs et les préférences des professionnels et des patients, et enfin les effets potentiels de la mise en œuvre sur les ressources. Une fois les recommandations

formulées lors du processus délibératif, une force a été déterminée, selon une échelle à deux degrés (forte, avec réserve) en se basant sur la force du consensus selon la confiance des experts que les avantages l'emportent sur les inconvénients pour la majorité ou certains patients. En l'absence de preuve scientifique, une recommandation fondée sur l'opinion d'experts pouvait être émise en y ajoutant la mention « de bonne pratique ».

1.13 Validation par les pairs

La validation scientifique avait pour objet de vérifier la rigueur et la qualité scientifique alors que la validation externe avait pour objet de recueillir l'opinion des utilisateurs ciblés quant à la pertinence du contenu (degré d'accord global), de l'applicabilité des recommandations, de la flexibilité et de la clarté de l'information.

La validation scientifique a été réalisée auprès des personnes suivantes :

- les membres du comité consultatif;
- deux lecteurs externes spécialistes (infectiologie, gastro-entérologie).

La validation externe a été réalisée auprès des personnes suivantes :

- les membres du comité de suivi;
- les membres du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament.

Les commentaires recueillis tout au long des processus de validation ont été analysés et les ajustements nécessaires ont été apportés au contenu des documents.

2 ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

2.1 Questions de recherche

L'objectif de la présente section est de répondre aux questions suivantes :

- Quelles sont les particularités de la bactérie *C. difficile* qui la rendent pathogène chez certains individus et facilitent sa dissémination et sa persistance?
- Quels sont les facteurs de risque, soutenus par des données probantes, qui influencent la développement de diarrhées ou de colites associées à la bactérie *C. difficile*?
- Quelle est l'ampleur du risque de DACD, acquise dans la communauté ou à l'hôpital, associée à la prise d'un antibiotique (selon la classe et la durée), à une hospitalisation, à l'âge et à la présence d'une maladie inflammatoire intestinale?
- Quelles sont les conséquences des DACD sur les patients?

2.2 Données scientifiques

2.2.1 Description des documents retenus

Une recherche effectuée par une personne dans la base de données MEDLINE selon les critères décrits préalablement a permis de repérer une récente revue narrative publiée par *Nature Reviews Microbiology* en octobre 2016 [Abt *et al.*, 2016], une autre publiée dans *Annual Review Microbiology* en 2015 [Theriot et Young, 2015] et une dernière dans *BMC Infectious Diseases*, également en 2015 [Furuya-Kanamori *et al.*, 2015]. Ces revues narratives documentent les plus récentes preuves concernant la physiopathologie de l'infection causée par la bactérie *C. difficile*, dont les facteurs propres à la bactérie elle-même, mais aussi l'influence du microbiote intestinal et celle du système immunitaire sur son cycle de vie et sa virulence. Les manifestations cliniques et les facteurs de risque ont été repérés dans la littérature retenue dans le cadre des travaux de mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*. Les caractéristiques et les résultats des documents retenus sont présentés dans le rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ».

2.2.2 Résumé des connaissances actuelles

C. difficile est une bactérie anaérobie stricte dont certaines souches sont toxinogènes. Dans des conditions défavorables à sa survie, cette bactérie amorce un processus de sporulation. La forme sporulée, très résistante à la sècheresse et à divers agents chimiques et biologiques, lui permet de se disséminer et de persister dans l'environnement. L'élimination des spores dans les intestins des patients infectés est très difficile et une hypothèse selon laquelle ce phénomène pourrait conduire à la réinfection des individus en présence de facteurs de risque [Abt *et al.*, 2016; Furuya-Kanamori *et al.*, 2015] a été soulevée. En effet, malgré un traitement antibiotique ciblé, 20 % à 30 % des patients auront une ou des récidives à la suite d'une DACD primaire [Leong et Zelenitsky, 2013]. Par contre, il a été démontré que la bactérie *C. difficile* fait partie du

microbiote intestinal (aussi appelé « flore intestinale ») de certains individus, sans occasionner de symptômes cliniques; ce sont des porteurs asymptomatiques. La prévalence de ces cas varie, mais décroit généralement avec l'âge pour ensuite augmenter de nouveau chez les aînés, lesquels sont souvent hospitalisés ou hébergés dans un centre de soins de longue durée [Allen, 2014; ASPC, 2014].

2.2.2.1 Cycle de vie

Le processus de germination des spores, la multiplication de la forme végétative et la production des toxines par les souches virulentes sont influencés par différents facteurs liés à l'environnement intestinal (ex. : oxygène et métabolites), au microbiote et au système immunitaire. Certaines bactéries du microbiote intestinal seraient potentiellement responsables de la résistance envers la croissance, la multiplication et la colonisation par *C. difficile* par des mécanismes tels que la compétition pour les nutriments et l'espace, la production de bactériocines, la modulation du système immunitaire et la participation à la transformation de métabolites clés. D'ailleurs, plusieurs études effectuées chez les rongeurs ont montré une association entre certaines familles, espèces et genres microbiens et la résistance à l'infection par *C. difficile*. Chez l'humain, les études sont peu nombreuses mais, en 2014, Schubert et ses collaborateurs [2014] ont rapporté que des sujets infectés avaient moins de bactéries du genre bacteroides et des familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* (dont plusieurs membres produisent des acides gras à chaînes courtes), des résultats qui avaient déjà été rapportés par Antharam et ses collaborateurs en 2013 [Antharam *et al.*, 2013].

La germination des spores est intimement liée au métabolisme des acides biliaires. Synthétisés par les enzymes hépatiques à partir du cholestérol, les acides biliaires primaires (cholate et taurocholate) sont libérés dans le petit intestin, où ils sont majoritairement absorbés (95 %). Le reste est métabolisé en acides biliaires secondaires (désoxycholate, lithocholate et ursodésoxycholate) dans le gros intestin par des microorganismes du microbiote. Il a été démontré qu'en présence d'acides biliaires, les spores de *C. difficile* avaient la capacité de germer en cellules végétatives. Par contre, la présence de désoxycholate, de lithocholate ou d'ursodésoxycholate aurait un effet inhibiteur sur la croissance et la colonisation de *C. difficile* dans le gros intestin [Abt *et al.*, 2016; Theriot et Young, 2015].

La viabilité et la reproduction des cellules végétatives dépend d'un environnement dépourvu d'oxygène ainsi que de la présence d'acides aminés, de vitamines (ex. : biotine et pyridoxine), de carbohydrates et d'acides gras à chaînes courtes que la bactérie n'est pas en mesure de synthétiser par elle-même. Il a été démontré que les toxines sont produites par les souches toxigéniques, dont NAP1, lorsque la phase de croissance devient stationnaire et que les nutriments deviennent limités [Abt *et al.*, 2016].

Des facteurs de virulence non toxigéniques jouent également un rôle important dans la colonisation de *C. difficile* en contrôlant la mobilité de la bactérie et son adhésion à l'épithélium, deux actions essentielles à la formation d'un biofilm [Theriot et Young, 2015]. En effet, des études récentes ont montré que la formation de biofilm est très importante dans la physiopathologie des infections à *C. difficile*. Comme les biofilms résistent aux molécules oxydatives générées par les cellules immunitaires, aux immunoglobulines et aux antibiotiques, il a été avancé que leur présence pourrait être responsable de la récurrence et de la non-susceptibilité des micro-organismes aux antibiotiques chez certains patients. À l'opposé, les toxines, les facteurs de virulence les plus reconnus et étudiés, seraient davantage responsables des manifestations cliniques aigües de l'infection [Theriot et Young, 2015]. Ces dernières

entraînent la mort des cellules épithéliales, ce qui compromet l'intégrité de l'épithélium et expose les cellules immunitaires, qui résident dans les couches internes, au microbiote. Ces conséquences entraînent l'exacerbation de l'inflammation des muqueuses du côlon se caractérisant par des diarrhées importantes pouvant aller jusqu'à la colite pseudomembraneuse si le système n'est pas en mesure de rétablir l'homéostasie. Les cellules immunitaires de la réponse innée, particulièrement les neutrophiles, participent activement à la défense de l'hôte contre une infection active à *C. difficile* [Theriot et Young, 2015]. Par contre, de récentes données probantes issues d'études sur des rongeurs montrent que la réponse immunitaire jouerait un rôle dans la résolution de l'infection active et la réparation des tissus endommagés, mais qu'elle ne permettrait pas la destruction des colonies implantées [Theriot et Young, 2015].

Le développement d'une infection à *C. difficile* est multifactoriel et il est difficile d'isoler des facteurs responsables du déclenchement des manifestations cliniques. Plusieurs facteurs de risque associés au développement d'une DACD ont été rapportés dans la littérature. Les facteurs de risque peuvent se diviser en deux catégories non exclusives, à savoir ceux associés à la colonisation, c'est-à-dire à l'ancrage de spores ou de formes végétatives de la bactérie *C. difficile* dans l'intestin, et ceux associés au développement des DACD.

2.2.2.2 Facteurs de risque

Tous les facteurs qui perturbent, à des ampleurs différentes, les mécanismes de protection contre la colonisation et la multiplication de *C. difficile* se retrouvent dans cette catégorie. Une hospitalisation antérieure, l'exposition répétée à des antibiotiques et l'utilisation de médicaments qui affectent le système immunitaire ou des maladies inflammatoires, particulièrement des maladies intestinales, sont des exemples de facteurs de risque de colonisation. Les modifications physiologiques associées à l'âge, dont une moins bonne vigilance du système immunitaire, font en sorte que le vieillissement est un facteur de risque de colonisation, mais aussi de DACD. Bien qu'il y ait une plausibilité, sur le plan scientifique, du lien entre ces facteurs de risque et la colonisation d'individus dits asymptomatiques, peu de données sont disponibles dans la littérature à l'heure actuelle sur ces aspects, lesquels sont relativement complexes à étudier chez l'humain [Furuya-Kanamori *et al.*, 2015]. Le facteur de risque d'une infection à *C. difficile* qui semble être le plus critique est l'exposition à un antibiotique. Les autres facteurs de risque mentionnés, dont l'hospitalisation antérieure, l'âge et la prise d'IPP, augmentent la prédisposition d'un patient à une infection à *C. difficile* lorsqu'ils s'ajoutent à la prise d'antibiotiques. Une exposition préalable à un antibiotique, qui perturbe ou détruit une partie du microbiote normal, combinée à une exposition dans l'environnement à la bactérie *C. difficile*, favorise la multiplication de cette bactérie et la survenue de l'infection chez ce patient colonisé dont le microbiote est perturbé. Par ailleurs, les porteurs asymptomatiques peuvent excréter des spores dans l'environnement et contribuer au développement de DACD chez des personnes plus fragilisées. Il a été estimé qu'environ 10 % des patients adultes hospitalisés seraient colonisés par *C. difficile* [Loo *et al.*, 2011]. Malheureusement, les antibiotiques sont généralement inefficaces pour enrayer la colonisation des patients par les spores ou les biofilms, parce que ceux-ci agissent généralement sur le cycle de vie d'une cellule végétative qui se multiplie.

Le développement d'une infection à *C. difficile* est multifactoriel. Le principal facteur de risque de DACD reconnu dans la littérature est la prise d'antibiotiques, parce qu'elle influence la richesse et la diversité microbienne. Cette conséquence entraîne des modifications dans le métabolome et rend l'environnement favorable à la germination des spores, à la croissance de *C. difficile* et, en bout de ligne, à la production de facteurs de virulence. Les revues systématiques, jugées de

bonne ou de moyenne qualité, rapportent que la prise d'un antibiotique, indépendamment des classes, entraîne une augmentation du risque de base de DACD acquises dans la communauté d'environ 3,5 à 6,9 fois, alors qu'elle augmente celui de DACD acquises à l'hôpital d'environ 1,6 fois. Les céphalosporines de 2e génération (environ de 2,2 fois le risque de base), de 3e et 4e génération (environ de 2,1 à 3,2 fois), les carbapénèmes (environ de 1,8 fois), les pénicillines (environ de 1,2 à 3,2 fois), la clindamycine (environ de 2,9 à 20,4 fois), les quinolones (environ de 1,6 à 5,6 fois) et les sulfamidés (environ de 1,8 fois) sont les classes d'antibiotiques où l'association avec les DACD est statistiquement significative (voir le tableau 3 du rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* »). L'usage de la vancomycine intraveineuse semble aussi associé à un risque plus important de DACD (environ de 3,2 fois) [Brown *et al.*, 2014]. Au contraire, l'usage des tétracyclines et des aminosides n'aurait que peu ou pas d'effet significatif.

Les auteurs d'une récente revue narrative [Wilcox *et al.*, 2017] se questionnent cependant sur l'association entre les DACD et les classes et les générations d'antibiotiques. Selon eux, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que le mode d'administration peuvent influencer la concentration intestinale des antibiotiques et avoir une incidence différente sur le microbiome. Ce serait particulièrement le cas des céphalosporines, dont certains membres de cette classe aux propriétés différentes se retrouvent dans des générations similaires. Les analyses structurelles et physicochimiques réalisées dans le cadre des travaux de l'INESSS sur les risques de réactions croisées entre les bêta-lactamines vont dans le même sens que ce que rapportent les auteurs de cette revue, à savoir que les catégorisations par génération sont problématiques et qu'on ne peut pas généraliser en attribuant des réponses à une molécule à une autre de la même génération. Toutefois, à l'heure actuelle, aucune étude n'est disponible dans la littérature pour corroborer ces hypothèses au regard du développement des DACD chez l'humain.

Le nombre de jours consécutifs de la prise d'un antibiotique semble également jouer un rôle dans le développement des DACD, lequel augmente d'un facteur 2 entre le 4e et le 6e jour et se maintient dans le temps, selon les résultats issus de la littérature. La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est un autre facteur de risque, quoique controversé, qui pourrait être associé au développement d'une DACD. La revue systématique réalisée par Kwok et ses collaborateurs en 2012 [Kwok *et al.*, 2012] rapporte que l'usage d'IPP en concomitance avec un ou plusieurs antibiotiques accroit le risque de base de DACD d'environ 3,4 fois alors que le risque associé à l'usage d'un IPP ou d'un antibiotique seul est environ de 1,8 fois (voir le tableau 5 du rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* »). Certains scientifiques avancent que les IPP modifieraient le métabolisme des acides biliaires, ce qui expliquerait l'effet sur le développement des DACD. Effectivement, l'utilisation d'IPP aurait un effet en raison de leur capacité à réduire substantiellement la sécrétion d'acide gastrique, qui est un mécanisme important de défense de l'hôte pour supprimer *C. difficile* ou ses spores ingérés. La perturbation antibiotique du microbiote intestinal normal et l'acidité gastrique réduite ont été mentionnées comme facteurs de risque possibles de la DACD. Toutefois, cette hypothèse n'a pas encore été clairement confirmée chez l'humain [Biswal, 2014].

L'exposition de spores dans l'environnement des usagers est un autre facteur de risque de DACD, en particulier lorsque les patients sont sous antibiothérapie. Dans une étude de cohorte publiée

par Dubberke et ses collaborateurs, il a été rapporté qu'une pression[5] de *C. difficile* de 0,3 à 1,4 augmentait le risque de 2,9 fois et jusqu'à 4 fois si la pression était supérieure à 1,4 [Dubberke *et al.*, 2007b].

2.2.2.3 Effet clinique sur les patients

Les DACD sont généralement très invalidantes pour les patients qui en souffrent. Dans la version 2017 du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*, l'infection a été classée en trois catégories, soit légère, sévère et compliquée. Un diagnostic d'infection à *C. difficile* légère est posé lorsqu'il y a plus de 3 selles informes en 24 heures consécutives et un compte de globules blancs supérieur à la normale, mais inférieur à 15 x 10^9/l. Lorsque le compte de globules blancs est supérieur à 15 x 10^9/l, qu'il y a une hausse aiguë du taux de créatinine sérique (1,5 fois le taux de base du patient), un taux d'albumine sérique inférieur à 30 g/l et une température supérieure à 38,5 °C, alors l'infection doit être considérée comme étant sévère. Elle devient compliquée en présence d'hypotension, avec ou sans utilisation requise de vasopresseurs, qu'il y ait un iléus ou un mégacôlon toxique, une perforation de l'intestin, une septicémie, un changement de l'état mental, un compte de globules blancs égal ou supérieur à 35 x 10^9 cellules/l ou inférieur à 2 x 10^9 cellules/l, un taux de lactate sérique supérieur à 2,2 mmol/l ou toute preuve de défaillance d'un organe. Dans certains cas, l'infection peut s'avérer mortelle [Miller *et al.*, 2010].

Le métronidazole et la vancomycine, administrés par voie orale, sont généralement efficaces pour traiter une infection à *C. difficile*, mais de 20 % à 30 % des patients auront une récidive. Par définition, une récidive est une réapparition des symptômes de l'infection à *C. difficile* qui se produit dans les 8 semaines suivant l'infection précédente dont les symptômes étaient résolus. Il est également estimé que près de 40 % à 60 % des patients ayant eu une première récidive en subiront des multiples (soit 8 % à 16 % des patients initialement infectés par *C. difficile*), ce qui affecte fortement leur qualité de vie [Leong et Zelenitsky, 2013]. Pour mettre fin aux récidives, ces patients continuent généralement à prendre de la vancomycine, si celle-ci s'avère efficace; sinon, de la fidaxomicine, dont l'efficacité lors de récidives a été démontrée comme étant supérieure à celle de la vancomycine, peut leur être prescrite. Dans de tels cas, des traitements expérimentaux ou novateurs, dont la transplantation de microbiote fécal (TMF), peuvent aussi être envisagés par des spécialistes en milieu hospitalier.

2.3 Données contextuelles et expérientielles

L'ensemble des cliniciens et des experts consultés reconnaissent que la prise d'antibiotiques est le principal facteur de risque de contracter une DACD. Les principaux antibiotiques qui, selon eux, amènent un risque accru sont la clindamycine, les céphalosporines et les fluoroquinolones. Selon leur expérience, les membres du comité consultatif considèrent qu'il y a un effet modéré de l'hospitalisation et de l'hébergement dans un centre de soins de longue durée, particulièrement au Québec, où les mesures de préventions des infections sont normalisées, que les patients sont isolés et que les chambres dans les centres d'hébergement sont généralement occupées par une seule personne à la fois. Toutefois, ces facteurs peuvent accroître le risque des patients sous antibiothérapie, au même titre que l'âge et des conditions d'immunodépression.

[5] Défini par les auteurs comme la somme de l'exposition quotidienne d'un patient à des usagers ayant une DACD dans la même unité, divisée par la durée du séjour du patient à risque.

Aspects physiopathologiques – Faits saillants

- ✓ Les DACD peuvent causer des complications pouvant entrainer la mort ou des conséquences graves pour le patient.
- ✓ Après un premier épisode, 20 % à 30 % des patients auront une récidive au cours de leur vie et 40 % à 60 % de ces derniers en subiront de multiples.
- ✓ Le développement de DACD est un phénomène multifactoriel qui suscite beaucoup d'incertitude quant :
  - à la physiopathologie et au cycle de vie de la bactérie *C. difficile*;
  - aux facteurs intrinsèques propres aux patients (ex. : âge, immunodépression) les rendant plus susceptibles de contracter une DACD primaire ou secondaire en présence de facteurs de risque externes (ex. : prise d'un antibiotique);
  - aux rôles du microbiote et à l'effet de la diminution de certaines espèces ou genres microbiens sur la bactérie *C. difficile*;
  - aux caractéristiques propres aux différentes classes et générations d'antibiotiques influençant la composition du microbiome.
- ✓ Il est estimé que 20 % à 50 % des patients adultes hospitalisés seraient colonisés par *C. difficile*, du moins aux États-Unis.
- ✓ Le risque associé à la prise d'antibiotiques, indépendamment des classes ou des générations, varie de 1,6 à 10,6, selon que le patient est à l'hôpital ou dans la communauté.
- ✓ Les antibiotiques dont le risque associé de contracter une DACD en cours d'usage semble plus élevé sont la clindamycine, la vancomycine intraveineuse, les céphalosporines, particulièrement celles de 2e, 3e et 4e génération, et les fluoroquinolones.
- ✓ Une éclosion dans une unité d'un hôpital augmente le risque des patients hospitalisés qui sont plus fragiles et plus susceptibles de contracter une DACD.

3 ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

3.1 Question de recherche

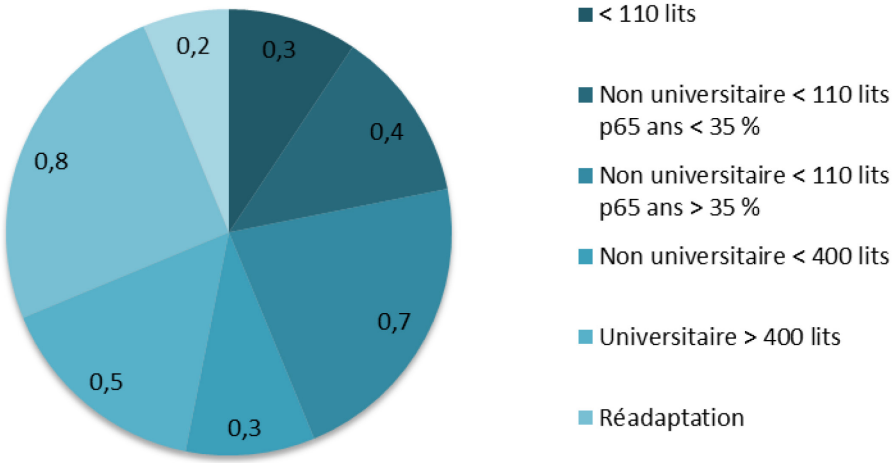
L'objectif de la présente section est de répondre à la question suivante :

- Quel est le taux de base des DACD dans les établissements de soins de santé au Québec?

3.2 Données contextuelles

Selon les données les plus récentes (2014-2015) de l'INSPQ, le taux de base des DACD rapporté par les établissements participant au programme de surveillance des infections à *C. difficile* est environ de 6,8 pour 10 000 jours-présence, soit 0,45 % [INSPQ, 2015]. Selon l'importance et la nature des établissements de santé, on remarque des différences; elles sont illustrées dans le graphique de la figure 2, ci-dessous. Le dénominateur utilisé englobe tous patients hospitalisés, sans égard à la présence ou non de facteurs de risque. Selon la répartition des cas, la majorité des DACD étaient causées par une hospitalisation actuelle ou antérieure dans l'installation déclarante. Selon les analyses effectuées par le LSPQ, en 2015, au total, 58 % des souches étaient du type NAP1 (42 %) et du type NAP1 relié (16 %). Ces résultats sont basés sur la combinaison des résultats de génotypage et d'analyse des toxines [INSPQ, 2016a].

Figure 2 Répartition des taux de DACD (%) en 2014-2015, selon la nature des établissements de santé participant à la surveillance des infections à *C. difficile*



Les statistiques indiquent que les établissements non universitaires, où les usagers de 65 ans et plus représentent plus de 35 % des admissions, rapportaient un taux de DACD plus élevé que la moyenne, tout comme les milieux de réadaptation. Les hôpitaux spécialisés en pédiatrie sont ceux où les taux de DACD étaient les plus faibles, suivis de ceux ayant moins de 110 lits.

Le taux de DACD chez les usagers sous antibiothérapie rapportés dans les études effectuées au Canada, et retenues dans la présente analyse, variait de 0,9 % à 5,8 %.

3.3 Données expérientielles

Selon les cliniciens et les experts consultés, les taux de DACD se sont beaucoup améliorés depuis la crise de 2003-2004. Plusieurs initiatives ont été mises en place en vue de contrôler les facteurs de risque sur lesquels une action clinique ou organisationnelle pouvait être entreprise. Selon eux, les établissements universitaires sont ceux où il y a le plus de travail à faire en raison de la nature de leur fonction, c'est-à-dire la formation des futurs professionnels de la santé dont les habitudes ne sont pas encore ancrées dans leur pratique. Concernant les centres d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD), les taux de DACD n'y seraient pas plus élevés que dans d'autres milieux lorsque les chambres sont occupées par une seule personne à la fois, ce qui ne serait pas le cas dans tous les CHSLD. Il arrive encore que des éclosions surviennent dans des unités de soins d'établissements du Québec, mais lorsqu'elles sont accentuées, les mesures d'hygiène, de prévention et de contrôle des infections permettent de contrôler l'éclosion puis de la résorber.

Il est à noter qu'en pédiatrie, la diarrhée est un effet indésirable fréquent des antibiotiques, mais que la colite associée à *C. difficile* est peu fréquente chez l'enfant.

Aspects épidémiologiques – Faits saillants

- ✓ Le risque de base dans les établissements au Québec est d'environ 0,5 %.
- ✓ Un patient peut présenter plusieurs facteurs de risque qui font augmenter son risque individuel.
- ✓ Le taux de DACD chez les usagers sous antibiothérapie rapportés dans les études effectuées au Canada et retenues dans le cadre des présents travaux variait de 0,9 % à 5,8 % (les études retenues couvrent la période de 2003 à 2014).

4 ASPECTS TECHNOLOGIQUES

4.1 Questions de recherche

Mécanisme d'action des agents probiotiques

- Quels sont les caractéristiques et les mécanismes d'action des probiotiques sur le microbiome et l'immunité intestinale reconnus par les experts dans le domaine?

Probiotiques homologués par Santé Canada

- Quels sont les critères pour obtenir une licence de mise en marché et une allégation santé pour un produit contenant un ou des agents probiotiques?
    - Quelles sont les formulations de probiotiques qui ont obtenu une licence de mise en marché délivrée par Santé Canada?
- Quelles sont les formulations de probiotiques dont l'allégation santé est approuvée par Santé Canada pour la prévention des DACD et/ou des DAA?

Efficacité et innocuité

- Quelles sont les preuves scientifiques que les différentes formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison d'agents, apportent un avantage supérieur pour la santé et en prévention primaire et secondaire (récidive) des DACD chez les adultes ou les enfants sous antibiothérapie, comparativement à leur non-utilisation?
- Y a-t-il des avantages réels d'utilisation (en l'absence d'un environnement contrôlé) que des formulations d'agents probiotiques sous forme de suppléments, composés d'un seul agent microbien ou d'une combinaison d'agents, procurent un avantage aux patients sous antibiothérapie (résultats de santé) à risque de DACD, comparativement à la non-utilisation d'agents probiotiques?
- Quelles sont les preuves que la prise d'agents probiotiques sous forme de suppléments peut avoir des effets indésirables importants chez les patients?
- Est-ce qu'il y a des preuves que les effets indésirables graves surviennent davantage chez des patients plus vulnérables (ex. : personnes âgées, enfants, personnes dont le système immunitaire est affaibli)?

Caractéristiques distinctives des probiotiques offerts sur le marché au Canada

- Quelles sont les principales caractéristiques technologiques qui permettent de distinguer les formulations de probiotiques se présentant sous forme de capsules, de boissons ou de produits alimentaires additionnés d'agents probiotiques (problèmes d'entreposage, de stabilité, de contamination, caractéristique unique à valeur ajoutée)?

4.2 Mécanismes d'action des agents probiotiques

4.2.1 Données scientifiques issues de la littérature

4.2.1.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus

Un document présentant un résumé des connaissances actuelles et des recommandations sur la définition de ce que sont les probiotiques a été consulté pour répondre à la question de recherche. Cette revue [Hill *et al.*, 2014], publiée dans *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (facteur d'impact = 14,43), a été rédigée par l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Par ailleurs, une revue récente publiée dans *Advances in Applied Microbiology* (facteur d'impact = 4,45) a été retenue pour compléter l'information sur les mécanismes d'action des probiotiques [Surendran Nair *et al.*, 2017]. La qualité méthodologique de ces deux documents n'a pas été évaluée.

4.2.1.2 Résumé de l'état des connaissances

L'ISAPP, un groupe de scientifiques internationaux travaillant à faire avancer les connaissances fondamentales et appliquées sur les probiotiques et les prébiotiques, a publié plusieurs constats afin de mieux circonscrire le terme « probiotique » à l'occasion d'une réunion tenue en 2013. L'ISAPP est en accord avec la définition de l'OMS[6], mais précise que pour être considérée comme un probiotique, la formulation doit contenir des microorganismes vivants identifiés par des espèces spécifiques et ayant des propriétés bénéfiques démontrées sur la santé. Pour déterminer une association entre un probiotique et un effet clinique, dans ce cas-ci la prévention des DACD, il est important de considérer une série d'aspects, dont les suivants :

- la force de la relation
- la relation dose-réponse
- la reproductibilité des résultats
- la plausibilité sur le plan biologique
- la considération des facteurs confusionnels

Par ailleurs, d'autres paramètres devraient être considérés, tels que la ou les souches microbiennes, le véhicule par lequel les probiotiques sont ingérés (capsule, boisson, poudre à resuspendre dans un produit alimentaire ou un liquide, produit alimentaire) et leur capacité à survivre dans l'environnement gastro-intestinal (protection contre l'acidité, la bile et le microbiote gastro-intestinal). Par ailleurs, pour compenser l'effet de dilution causé par la quantité importante de liquide qui transite dans l'intestin, selon les estimations, la concentration de probiotiques devrait être au moins de 10^8 à 10^9 UFC par dose [Bertazzoni *et al.*, 2013].

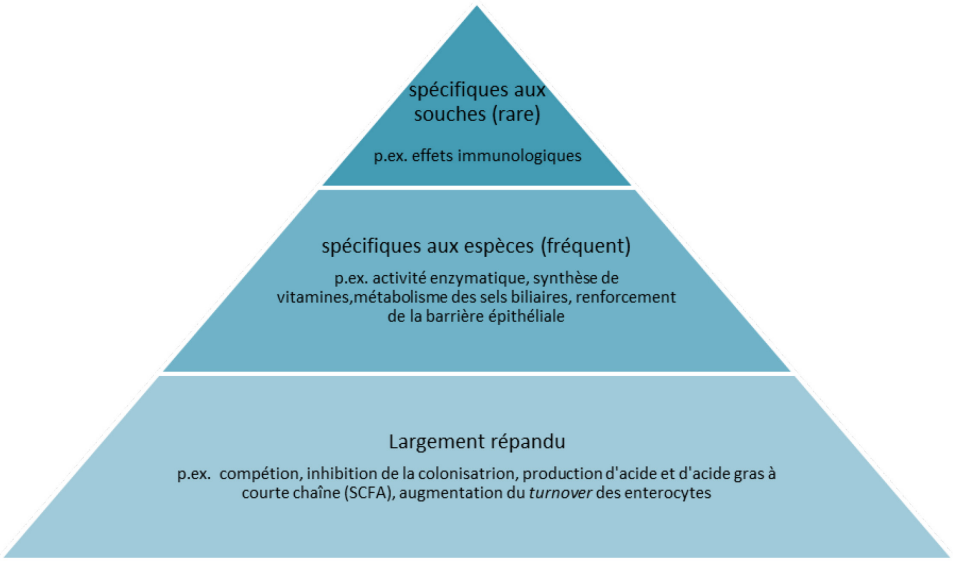
Selon l'ISAPP, les aliments contenant des microorganismes vivants, tels que les produits laitiers fermentés, ne possèdent pas tous les critères pour être considérés comme des probiotiques. En effet, la composition et la stabilité dans le temps (ex. : viabilité) des espèces et des souches incluses dans le produit ne sont pas toujours bien caractérisées et les avantages pour la santé intestinale n'ont pas toujours été démontrés. C'est pourquoi le terme « probiotique » ne devrait pas s'appliquer à ces produits. L'ISAPP divise les produits contenant des probiotiques en trois

[6] Selon la définition de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé), également adoptée par Santé Canada et la FDA, les agents probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités suffisantes, apportent des avantages pour la santé de l'hôte. Ces microorganismes peuvent être des bactéries, des virus ou des levures.

catégories : les aliments additionnés d'agents probiotiques sans allégation santé, les aliments additionnés d'agents probiotiques identifiés par des souches spécifiques et ayant une allégation santé et les probiotiques définis comme des agents thérapeutiques et dont l'indication spécifique pour la prévention ou le traitement d'une condition clinique a été approuvée par une agence règlementaire. Cette dernière catégorie inclut généralement des agents probiotiques vivants se présentant dans un véhicule qui en assure la stabilité et la viabilité jusqu'au site physiologique ciblé pour procurer un avantage pour la santé [Bertazzoni *et al.*, 2013].

Selon les données probantes les plus récentes, il est possible de diviser les mécanismes d'action en trois grandes catégories, en fonction de la distribution dans les groupes taxonomiques (voir la figure 3). Certains mécanismes d'action par lesquels des agents probiotiques procurent des avantages à l'hôte sont partagés par plusieurs groupes taxonomiques, genres et espèces, dont la capacité d'inhiber la colonisation de microorganismes potentiellement pathogènes, alors que d'autres sont plus spécifiques à une souche ou à une espèce microbienne, par exemple l'interaction avec le système immunitaire de l'hôte [Hill *et al.*, 2014]. Certains avantages des agents probiotiques proviennent de facteurs microbiens solubles ayant la capacité de moduler le système immunitaire. Toutefois, au terme de la présente recherche, la quasi-totalité des données rapportant des preuves sur les mécanismes d'action des différents agents probiotiques provient d'études issues de la recherche fondamentale obtenues à partir de modèles *in vitro* et *in vivo* [Surendran Nair *et al.*, 2017].

Figure 3 Mécanismes d'action des probiotiques



Généralement, les agents probiotiques d'origine bactérienne sont sensibles à plusieurs antibiotiques couramment utilisés en clinique alors que les levures y sont insensibles. Ces particularités sont importantes lors de leur administration chez des individus sous antibiothérapie. En effet, les probiotiques d'origine bactérienne ne doivent pas être consommés en même temps que les antibiotiques pour ne pas diminuer les bienfaits escomptés des probiotiques.

4.2.2 Données contextuelles et expérientielles

De façon générale, les cliniciens et les experts consultés demeurent sceptiques quant à l'efficacité des probiotiques. Bien qu'il y ait une plausibilité de leur effet sur le plan microbiologique et immunologique, ils doutent que les bactéries puissent survivre à leur passage dans le tube digestif et puissent avoir un effet sur la prévention des DACD en agissant sur le cycle de vie de la bactérie ou encore en modulant le système immunitaire.

4.3 Probiotiques homologués par Santé Canada

Face à l'ampleur des allégations santé sur de nombreux produits agroalimentaires, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) a instauré, en 2012, un règlement visant à encadrer l'utilisation du terme « probiotique ». Effectivement, en Europe, depuis le 14 décembre 2012 [AESA, 2012], les entreprises qui commercialisent les produits contenant des microorganismes vivants doivent fournir des preuves d'efficacité à l'AESA pour avoir le droit d'inscrire la mention « probiotique » sur l'étiquette ou l'emballage d'un produit. En l'absence de bien-fondé scientifique, l'AESA interdit aux entreprises d'utiliser cette appellation, qui laisse supposer qu'un produit a un effet bénéfique pour la santé. L'AESA définit une allégation santé comme une déclaration qui caractérise le rapport de toute substance avec une maladie ou un état de santé, et qui devrait être fondée sur une connaissance bien établie et généralement acceptée de la preuve dans la littérature scientifique et/ou des recommandations formulées par des services de santé publique nationaux et internationaux. En Italie, la loi exige en plus que la concentration soit d'au moins 1×10^9 UFC par jour pour obtenir une colonisation temporaire de l'intestin, que la ou les espèces et souches d'agents probiotiques aient été génétiquement caractérisées et qu'il y ait un historique d'usage montrant la sécurité du produit [Ministero della Salute, 2013]. Au Canada la règlementation est moins sévère.

C'est en 2009 que Santé Canada a produit des lignes directrices pour encadrer les allégations santé au regard des probiotiques [Santé Canada, 2009]. En vertu du Règlement sur les produits de santé naturels, les fabricants doivent obtenir une licence de mise en marché pour avoir le droit de vendre un produit de santé naturel au Canada. La Direction des produits de santé naturels et sans ordonnance (DPSNSO) de Santé Canada est responsable de l'évaluation des demandes, lesquelles doivent comprendre suffisamment de données pour permettre l'évaluation de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité du produit de santé naturel lorsqu'il est utilisé selon les conditions d'utilisation recommandées par le fabricant. Pour l'obtention d'une licence de mise en marché d'un probiotique contenant des ingrédients médicinaux d'origine microbienne, certaines règles doivent être appliquées, dont la présence de l'identificateur de la souche de chacun des microorganismes présents dans la formulation sur l'étiquette, appuyée par des références scientifiques, la quantité d'UFC et la liste des ingrédients non médicinaux, tels que des allergènes prioritaires ou un produit dérivé. La dose minimale quotidienne est la somme des UFC par jour fournie par tous les microorganismes vivants qui sont présents dans la formulation, et non la quantité minimale d'UFC par jour de chacun des agents probiotiques. Santé Canada recommande un minimum de 10^7 UFC d'un ingrédient médicinal ou en association. L'inscription des quantités volumétriques (ex. : gramme et millilitre) est inappropriée dans une demande de licence de mise en marché d'un produit de santé naturel auprès de Santé Canada. Les aliments ou les formes posologiques semblables aux aliments, tels que les barres, les boissons, les gommes à mâcher et les yogourts, sont exclus de la monographie des probiotiques. Par ailleurs, toute forme non viable d'ingrédients médicinaux microbiens est exclue de cette

monographie et du processus de demande de licence (ex. : détruits par la chaleur ou thermostabilisés).

Les normes microbiologiques spécifiques aux populations à risque ne sont pas précisées dans les documents d'orientation et la DPSNSO demande généralement les résultats suivants aux fabricants : nombre total de plaques aérobies viables (la sorte dépend du produit fini), champignons contaminants (levure et moisissure), *Salmonella* spp. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Des tests de mycotoxines sont requis sur les produits contenant du ginseng ou des arachides ou toute substance dérivée de ces sources ou d'autres produits sélectionnés lorsque la contamination fongique est jugée probable. Les tests sur d'autres agents pathogènes (ex. : *Listeria monocytogenes* et des moisissures spécifiques) ne sont généralement pas réalisés.

De façon générale, les règles qui encadrent les produits de santé naturels et sans ordonnance sont moins sévères, surtout en ce qui concerne les concentrations des composants inclus, que celles qui s'appliquent aux médicaments.

Il existe trois types d'allégation santé relatifs aux probiotiques, soit de réduction du risque de maladies (ou thérapeutiques), fonctionnelles (spécifiques ou non à une souche) et des allégations non spécifiques à la souche acceptable, portant sur la nature des probiotiques (c.-à-d. que la souche fait partie du microbiote intestinal) et qui peuvent être approuvées concernant certains aliments.

Actuellement, environ 550 produits contenant des probiotiques sont visés par une homologation par Santé Canada. Cependant, seulement 4 probiotiques sont approuvés pour des indications particulières, dont 3 espèces uniques et 1 combinaison de souches de 3 espèces différentes du genre *Lactobacillus*.

- *Lactobacillus johnsonii* : indication comme complément à un traitement aux antibiotiques chez les patients atteints d'une infection à *Helicobacter pylori*, sous la supervision d'un médecin;
- *Lactobacillus rhamnosus GG* : indication en prévention d'une DAA;
- *Saccharomyces boulardii* : indication en prévention d'une DAA;
- *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} : allégation santé avec une indication en prévention des DACD.

Les informations sur les licences de mise en marché et les allégations santé des probiotiques sur lesquels il y a des résultats issus de la littérature sont présentées dans la section suivante à la suite des données scientifiques.

4.4 Efficacité et innocuité

Seuls les résultats sur des agents probiotiques contenus dans des produits dont ils sont l'ingrédient médicinal principal et pour lesquels Santé Canada a accordé une licence de mise en marché sont présentés. Concernant chaque formulation de probiotiques, les données sur l'efficacité et l'innocuité et les particularités technologiques sont présentées.

4.4.1 Données scientifiques issues de la littérature

4.4.1.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus

Les caractéristiques des études et des revues systématiques retenues en vue de répondre aux questions de recherche sont présentées dans le rapport de revue systématique intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD ». De plus, à la demande de l'INESSS, la compagnie Bio-K Plus International a fourni des données d'une étude réalisée dans un hôpital de Chicago aux États-Unis et qui ont été présentées au congrès IDWeek Advancing Science, Improving Care le 9 octobre 2015. L'INESSS a également communiqué avec des investigateurs d'études afin d'obtenir des informations non publiées sur les études dont ils étaient responsables.

Les informations concernant les licences de mise en marché et les allégations santé approuvées par Santé Canada ont été obtenues à partir du site Web de l'agence règlementaire. Les particularités propres aux technologies ont été recensées à partir des sites Web des fabricants.

4.4.1.2 Résultats sur l'efficacité et l'innocuité des formulations de probiotiques composées d'un seul agent microbien en prévention des DACD

Les détails des résultats par formulation de probiotiques, les analyses et les limites sont présentés dans le rapport de revue systématique intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD ».

4.4.1.2.1 *Saccharomyces boulardii*

Dans l'état actuel des connaissances, le niveau de preuve (insatisfaisant) ne permet pas de conclure que la formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii* à une dose quotidienne de 500 mg BID prévient les DACD chez les adultes sous antibiothérapie et hospitalisés, comparativement aux sujets qui n'en reçoivent pas (RR = 0,62 [IC à 95 % : 0,29-1,36]). Lorsque les deux études sur des enfants sont prises individuellement, les limites supérieures de l'IC dépassent toujours la valeur 1. Toutefois, l'effet global est en faveur de l'usage de ce probiotique chez les enfants (RR = 0,25 [IC à 95 % : 0,08-0,74]).

Les auteurs des études considérées n'ont pas rapporté d'information sur des effets indésirables. Il est donc difficile de déterminer si cet agent probiotique, à la dose quotidienne étudiée chez des adultes ou des enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé, est sécuritaire. De façon générale, les auteurs de revues systématiques portant sur l'innocuité des probiotiques en général concluent que les effets indésirables graves sont rares mais que, dans des cas exceptionnels, leur administration peut causer des fongémies chez des personnes plus vulnérables. En effet, dans le passé, on a rapporté des cas où les probiotiques ont été associés à des effets indésirables sérieux, tels qu'une fongémie [Bush *et al.*, 2013; Vahabnezhad *et al.*, 2013; Kochan *et al.*, 2011; Trautmann *et al.*, 2008; Piechno *et al.*, 2007; Land *et al.*, 2005; Lestin *et al.*, 2003; Riquelme *et al.*, 2003; Mackay *et al.*, 1999; Fredenucci *et al.*, 1998; Zunic *et al.*, 1991]. Dans certains cas, l'association n'avait pas été formellement établie entre la souche de levure probiotique et l'effet clinique. Dans d'autres cas plus récents, l'association des fongémies à *S. boulardii* est plus évidente et bien définie [Roy *et al.*, 2017; Thygesen *et al.*, 2012]. Le choix des patients auxquels des probiotiques pourraient être administrés devient donc primordial.

Santé Canada reconnaît un usage de la formulation de probiotiques composée de *S. boulardii* pour réduire le risque de souffrir d'une DAA, en se basant notamment sur les études de Can et ses collaborateurs [2005], de Kotowska et ses collaborateurs [2006], de McFarland et ses

collaborateurs [1995] et de Surawicz et ses collaborateurs [1989]. Actuellement, plus de 50 produits sont homologués par Santé Canada, dont 46 présentent des concentrations équivalentes à celles du produit utilisé dans les études incluses dans la présente revue systématique (voir le tableau G13 de **l'annexe G**). Toutefois, seul le produit commercialisé par Biocodex a été testé dans les études analysées pour évaluer ses avantages en prévention des DACD chez des sujets sous antibiothérapie et hospitalisés.

Sur le site Web de Biocodex, on trouve le numéro de la souche, soit CNCM I-745, qui n'est pas mentionné dans les études. Le produit, sous forme de capsule, est offert à une concentration de 100 mg ou 200 mg de levures lyophilisées. La gélule est composée de sucre, dont le galactose, mais aucune information n'est disponible sur les capacités du véhicule à protéger les levures de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal. Sur le site Web du fabricant du produit Florastor, un produit pour lequel une licence de mise en marché a été obtenue pour un usage chez les enfants, on retrouve le même numéro de la souche de *S. boulardii*, soit CNCM I-745. Chaque capsule contient 250 mg de levures lyophilisées. Toutefois, aucune information n'est disponible sur les capacités du véhicule à protéger les levures de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal. La formulation est également offerte sous forme de sachet.

4.4.1.2.2 *Lactobacillus acidophilus*

Les avantages et l'innocuité de l'agent probiotique *Lactobacillus acidophilus* à une dose de 20 x 10^9 UFC TID ne peuvent pas être évalués en raison du peu de données fiables disponibles.

Une seule formulation de probiotiques composée d'une seule souche de *Lactobacillus acidophilus* (sans identification de nom ou numéro), commercialisée par Vitaminol Inc., est visée par une licence de mise en marché pour un produit de santé naturel par Santé Canada. Par contre, la concentration offerte sur le marché (3 x 10^8 UFC) est bien en dessous de celle utilisée dans l'étude de Safdar et ses collaborateurs [2008]. Cette formulation n'a pas d'indication approuvée par Santé Canada pour la prévention des DACD ou des DAA. Elle a des allégations non spécifiques à la souche[7].

4.4.1.2.3 *Lactobacillus casei Shirota*

Dans l'état actuel des connaissances, le niveau de preuve (insatisfaisant) ne permet pas de conclure que la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus casei Shirota* à une dose quotidienne de 6,5 x 10^9 UFC fait diminuer les risques de DACD chez des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés, comparativement aux sujets qui n'en prennent pas (RR = 0,08 [IC à 95 % : 0,01-1,19]). L'effet global est influencé par les résultats présentés dans un résumé [Kamhuber *et al.*, 2009] qui donne un RR de 0,02 [IC à 95 % : 0,00-0,38] et où le taux de DACD dans le groupe témoin est de 6,2 %, comparativement à 1,2 % dans l'ECRA de Wong et ses collaborateurs publié en 2014. Aucune donnée chez les enfants n'est disponible dans la littérature recensée.

Les auteurs des deux études considérées n'ont pas rapporté d'information sur des effets indésirables. Il est donc impossible de déterminer si cet agent probiotique, administré à la dose quotidienne étudiée chez des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé, est sécuritaire.

[7] Santé Canada. Allégations relatives aux probiotioques [site Web]. Disponible à : http://www.inspection.gc.ca/aliments/etiquetage/l-etiquetage-des-aliments-pour-l-industrie/allegations-sante/fra/1392834838383/1392834887794?chap=9 (consulté le 22 décembre 2016).

Aucune formulation composée uniquement d'une souche de *Lactobacillus casei Shirota* ne semble être visée par une licence de mise en marché d'un produit de santé naturel accordée par Santé Canada. Par contre, l'espèce est répertoriée dans le tableau des espèces bactériennes admissibles à une allégation santé non spécifique à la souche.

4.4.1.2.4 *Lactobacillus plantarum 299v*

Les avantages de l'agent probiotique *Lactobacillus plantarum 299v* à une dose quotidienne de 8×10^{10} UFC ne peuvent pas être évalués en raison du peu de données fiables disponibles et qui puissent s'appliquer à une population adulte n'ayant pas recours à une alimentation parentérale, et parce que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs (RR = 0,11 [IC à 95 % : 0,01-1,86]). Aucune donnée chez les enfants n'est disponible dans la littérature recensée.

Les auteurs de la seule étude considérée n'ont pas rapporté d'information sur des effets indésirables. Il est donc impossible de déterminer si cet agent probiotique est sécuritaire à la dose quotidienne étudiée chez des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé. Santé Canada a accordé une licence de mise en marché d'un produit de santé naturel visant la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus plantarum 299v* en lui reconnaissant des avantages pour réduire les symptômes associés au côlon irritable, mais ne lui reconnaît pas un usage en prévention de DAA ou DACD. La bactérie *L. plantarum* est répertoriée dans le tableau des espèces bactériennes admissibles à une allégation santé non spécifique à la souche[8].

Cette formulation de probiotiques est commercialisée par deux fabricants, soit Jamieson (nom commercial : DigestiveCare[MC] Daily Relief) et Tuzen[MD]. Aucune information n'est disponible, sur les sites Web des fabricants, concernant les capacités des véhicules à protéger les bactéries de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal.

4.4.1.2.5 *Lactobacillus rhamnosus GG*

Dans l'état actuel des connaissances, le niveau de preuve (insatisfaisant) ne permet pas de conclure que la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus rhamnosus GG* à une dose quotidienne variant de 2×10^9 UFC à 20×10^9 UFC permet de prévenir les DACD chez des sujets adultes sous antibiothérapie et hospitalisés, comparativement aux sujets qui n'en reçoivent pas (RR = 0,52 [IC à 95 % : 0,24-1,14], p = 0,1024). Les analyses de sensibilité séparant les données selon l'âge des sujets ne modifient pas l'énoncé de la preuve scientifique chez les adultes. Par contre, chez les enfants, le niveau de preuve est encore plus faible et n'est pas statistiquement significatif (RR = 0,95 [IC à 95 % : 0,06-14,85], p = 0,9713).

Aucun effet indésirable grave n'a été recensé dans les trois études considérées. Cependant, l'UETMIS du CHU de Québec a rapporté, dans son évaluation de 2014, trois études de cas où cet agent probiotique a été désigné comme un facteur potentiellement responsable d'une endocardite bactérienne chez un patient de 67 ans, d'un abcès du foie chez une patiente de 74 ans et d'une septicémie chez une femme de 24 ans ayant subi le remplacement de la valve aortique [Bussières *et al.*, 2010]. Cependant, la preuve de l'association entre la souche et le résultat clinique n'a pas été formellement établie. Par conséquent, dans l'état actuel des connaissances, l'administration de cette formulation de probiotiques à la dose quotidienne étudiée, chez des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé, semble sécuritaire, et ce, concernant la majorité des patients inclus dans les études.

[8] Santé Canada. Allégations relatives aux probiotioques [site Web]. Disponible à : http://www.inspection.gc.ca/aliments/etiquetage/l-etiquetage-des-aliments-pour-l-industrie/allegations-sante/fra/1392834838383/1392834887794?chap=9 (consulté le 22 décembre 2016).

Santé Canada reconnait un usage de la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus rhamonosus GG* pour réduire le risque de souffrir d'une DAA, mais pas d'une DACD, en se basant sur la méta-analyse de Kale-Pradhan et ses collaborateurs publiée en 2010 [Kale-Pradhan *et al.*, 2010]. La bactérie *L. rhamnosus* est répertoriée dans le tableau des espèces bactériennes admissibles à une allégation santé non spécifique à la souche[9].

Cette formulation de probiotiques est commercialisée par deux compagnies, soit Culturelle^{MD} et Jamieson (nom commercial : DigestiveCare^{MC} Daily Relief). Sur le site Web de la compagnie Culturelle, on trouve le numéro de la souche, soit ATC53103, qui n'est pas mentionné dans les études. Le produit, sous forme de capsule, est offert à un dosage de 10 x 10^9 UFC de levures vivantes lyophilisées, protégées par une barrière double pour assurer la survie des bactéries et empêcher l'humidité, la lumière, la chaleur et l'air de pénétrer. Toutefois, aucune information n'est disponible sur les capacités du véhicule à protéger les bactéries de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal. Sur le site Web de Jamieson, aucune information sur le véhicule ou la souche n'a été trouvée.

4.4.1.3 Résultats sur l'efficacité et l'innocuité des formulations de probiotiques composées de plus d'une souche, espèce ou genre microbien en prévention des DACD

4.4.1.3.1 *Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, Lactobacillus casei LBC80R^{MD} et Lactobacillus rhamnosus CLR2^{MD}*

Dans l'état actuel des connaissances, selon un ECRA de bonne qualité méthodologique réalisé en Chine et deux études quasi-expérimentales réalisées dans un contexte nord-américain, avec toutes les limites qu'elles comportent, il semble que l'utilisation de la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} à une dose quotidienne de 50 x 10^9 UFC ou 100 x 10^9 UFC, de 2 à 12 heures après l'administration des antibiotiques, puisse faire diminuer d'environ 50 % le risque de DACD chez des individus adultes hospitalisés et sous antibiothérapie depuis moins de 36 heures, comparativement aux sujets qui n'en reçoivent pas (RR = 0,50 [IC à 95 % : 0,29-0,87], p = 0,0137) (résultats globaux conservateurs tenant compte de l'ajustement des données « avant et après » de l'étude de Maziade et ses collaborateurs issues uniquement du groupe de sujets traités dans l'ancien hôpital). L'analyse de sensibilité retirant les résultats de l'ECRA ne modifie pas le sens de l'énoncé de la preuve (RR = 0,67 [IC à 95 % : 0,50-0,91], p = 0,0099). Cette combinaison d'agents probiotiques semble efficace dans un contexte réel (hors étude), lorsque le taux de DACD varie de 1 % à 5,8 %, puis en combinaison avec des mesures normalisées en prévention des infections et en surveillance des antibiotiques. Avec un risque de base de 0,5 %, sans tenir compte des facteurs de risque, il faudrait administrer cette formulation de probiotiques à environ 400 patients admis dans un établissement de santé pour prévenir 1 cas de DACD. Toutefois, avec un risque de 2,5 % ou 4 %, dans des situations particulières et/ou chez des patients ayant un risque accru par exemple, il faudrait l'administrer à environ 80 ou 50 patients respectivement pour prévenir 1 cas de DACD. Les résultats des trois études sont cohérents, mais il subsiste un doute sur la fiabilité des résultats des études quasi-expérimentales. De surcroit, le taux de DACD élevé dans l'étude réalisée en Chine sème aussi un doute sur les résultats. Toutefois, il faut rappeler que le contexte épidémiologique et l'organisation des soins et des services de santé en Chine sont différents de ceux que l'on trouve en Amérique du Nord. Une étude récente rapporte qu'en moyenne, une personne habitant en Chine continentale consomme 138 grammes

[9] *Ibid.*

d'antibiotiques chaque année alors qu'aux États-Unis, la moyenne se situe autour de 13 grammes [Li et Liu, 2014]. Cette surconsommation peut influencer les taux de résistance aux antibiotiques ainsi que celui des infections à *C. difficile*. Une récente revue systématique publiée en décembre 2016 rapporte un taux de DACD en Chine continentale de 14 % [IC à 95 % : 12-16]. Cette statistique provient de résultats d'études réalisées de 2010 à 2016 sur des patients sous antibiothérapie [Tang *et al.*, 2016] alors qu'en Amérique du Nord, selon les études retenues dans le cadre des présents travaux [Trick *et al.*, 2015; Maziade *et al.*, 2013; Morrow *et al.*, 2010; Miller *et al.*, 2008], le taux de DACD varie de 0 à 18,6 % (médiane à 4,2 %). Les résultats de l'essai réalisé en Chine indiquent que cette formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} de probiotiques, dans un contexte où le taux de DACD est élevé, est efficace pour faire diminuer les cas d'infection chez des sujets à risque. Dans l'ensemble, les études montrent une importante hétérogénéité (I^2 = 64,3 %, p = 0,0385). L'intervalle de prédiction [0,06-4,37], avec toutes les limites inhérentes à son calcul théorique, indique par contre qu'une prochaine étude pourrait donner des résultats en défaveur de cette formulation de probiotiques. Des études de plus grande envergure, multicentriques et réalisées au Canada, permettraient d'obtenir des conclusions plus fiables en faveur ou non de cette formulation de probiotiques dans un contexte canadien respectant les normes de pratique en vigueur. Enfin, aucune donnée chez les enfants n'est disponible dans la littérature recensée.

Aucun effet indésirable grave n'a été recensé dans les études retenues et aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée concernant les effets indésirables mineurs. Cependant, l'INESSS a été informé qu'un ECRA, financé par des instituts de recherche en santé du Canada, était en cours de recrutement chez les enfants en Ontario. Cette étude a pour objet d'évaluer l'efficacité de la formulation de probiotiques fabriquée par Bio-K Plus International Inc. en prévention des DACD chez les enfants sous antibiothérapie intraveineuse. Le produit Bio-K+ a été choisi pour sa composition de trois souches différentes en présumant que l'efficacité est plus élevée qu'une seule souche, pour sa teneur élevée en probiotiques ainsi que pour son format et sa saveur, qui sont intéressants pour réaliser une étude chez des enfants. Alors que Gao et ses collaborateurs avaient exclu les sujets immunodéprimés, ceux ayant subi le remplacement d'une valve cardiaque et ceux admis aux soins intensifs, l'étude de Maziade et ses collaborateurs [2013] n'a pas rapporté d'incidents malheureux chez ces catégories de sujets. Toutefois, comme il est probable que le nombre d'individus ayant ces particularités n'était pas élevé, il se pourrait que la puissance statistique n'ait pas été atteinte pour observer ce genre d'évènement chez ces sujets potentiellement plus à risque. Malgré tout, dans l'état actuel des connaissances, l'administration de cette formulation de probiotiques à la dose quotidienne étudiée, de 2 à 12 heures après celle des antibiotiques, chez des adultes sous antibiothérapie depuis moins de 36 heures et hospitalisés dans un établissement de santé, semble sécuritaire, et ce, concernant la majorité des patients inclus dans les études, peu importe leur état de santé. Les résultats d'une étude pilote sur 20 sujets, non publiée, ont également été transmis à l'INESSS sous forme de rapport [Seto, 2009]. Cette étude avait pour objet d'évaluer l'utilisation de Bio-K+ à une dose de 50 x 10^9 UFC en prévention des DAA. Dans cette étude, aucun cas d'infection à *C. difficile* n'a été observé et le produit semblait être bien toléré. L'auteur concluait que d'autres études étaient requises pour confirmer l'efficacité de l'utilisation de Bio-K+.

Santé Canada reconnait un usage de cette formulation de probiotiques pour réduire le risque de souffrir d'une DACD, en se basant sur l'ECRA de Gao et ses collaborateurs. Il s'agit de la seule formulation de probiotique dont l'allégation santé spécifique est approuvée.

Par ailleurs, six produits, tous commercialisés par la compagnie Bio-K+ International Inc. correspondent aux concentrations des produits testés dans les études recensées. Ce sont les produits Bio-K+ Cl 1285, Bio-K Plus Pharma, Bio-K+ 50 Billion et Bio-K+ C. Difficile (NPN 80015104) et Bio-K+ 100 et Bio-K+ C. Difficile (NPN 80038453), qui contiennent 50×10^9 UFC/unité de produit. Aucun autre produit de concentration équivalente n'existe étant donné que la formulation testée est brevetée. Les produits sont offerts en deux types de format, soit en produit frais à boire, fermenté avec des bactéries vivantes, ou en capsules contenant des bactéries lyophilisées. Dans les produits frais, la viabilité des bactéries est assurée jusqu'à la date d'expiration, selon l'information trouvée sur le site Web du fabricant. Les produits offerts sont à base de lait, de soya ou de riz brun, et ce, pour répondre aux besoins de certaines clientèles, dont celles allergiques ou intolérantes. L'entreposage doit être fait à 4 °C. Les capsules sont à libération ciblée et ont un enrobage entérosoluble qui protège les agents probiotiques de l'environnement gastro-intestinal. L'entreposage requiert un endroit sec et doit être fait à la température ambiante.

4.4.1.3.2 *Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUl20 et Bifidobactium lactis CUL34*

Dans l'état actuel des connaissances [Allen *et al.*, 2013a], le niveau de preuve (insatisfaisant) ne permet pas de conclure que la formulation de probiotiques composée d'une mixture de *Lactobacillus acidophilus* CUL60*, Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUl20 et *Bifidobactium lactis* CUL34, à une dose de 6×10^{10} UFC par jour, permet de prévenir les DACD chez des sujets adultes sous antibiothérapie et hospitalisés (RR = 0,71 [IC à 95 % : 0,34-1,47], p = 0,3542). Aucune donnée chez les enfants n'est disponible dans la littérature recensée.

Aucun effet indésirable grave n'a été recensé dans l'étude retenue et aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée concernant les effets indésirables mineurs. Dans l'état actuel des connaissances, l'administration de cette formulation de probiotiques semble sécuritaire, à la dose quotidienne étudiée, chez des adultes de 65 ans et plus sous antibiothérapie depuis moins de 7 jours et hospitalisés dans un établissement de santé, et ce, concernant la majorité des patients inclus dans l'étude.

Santé Canada a délivré une licence de mise en marché d'un produit de santé naturel visant la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUl20 et *Bifidobactium lactis* CUL34 à deux fabricants, soit Seroyal (Human MicroFlora (HMF) et General Nutrition Corporation (UltraProbiotic Complex)). Cependant, Santé Canada ne reconnait pas d'allégation santé à cette combinaison spécifique d'agents probiotiques. Chacune des espèces est répertoriée dans le tableau des espèces bactériennes admissibles à une allégation santé non spécifique à la souche[10]. HMF est offerte sous forme de capsules à des concentrations de $2,5 \times 10^9$ à 25×10^9 UFC, alors que UltraProbiotic Complex est offert sous forme de capsules à une concentration de 50×10^9 UFC.

4.4.1.4 Résultats sur l'efficacité et l'innocuité des formulations de probiotiques composées de plus d'une souche, espèce ou genre microbien en prévention des récidives de DACD

Dans l'état actuel des connaissances et en raison des limites méthodologiques et scientifiques des études individuelles, qui portent notamment sur le suivi des sujets après la sortie de

[10] *Ibid.*

l'hôpital, le niveau de preuve (insatisfaisant) ne permet pas de conclure que les agents probiotiques utilisés dans les études sont efficaces en prévention des DACD. Cependant, en combinant les résultats des études ayant évalué l'efficacité de *S. boulardii*, de *L. plantarum 299v* ou la combinaison de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, les résultats semblent en faveur des probiotiques (RR = 0,62 [IC à 95 % : 0,44-0,86], p = 0,0043) indépendamment du groupe taxonomique, du genre ou de l'espèce.

4.4.2 Données contextuelles et expérientielles

L'usage des probiotiques dans les établissements de santé du Québec ne serait pas une pratique courante, du moins au CUSM, au CISSS de Laval, à l'Hôpital général juif de Montréal, au CHUM de Montréal, au CHU de Québec, au CHU de Sherbrooke, à l'Hôpital de Chandler en Gaspésie, à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et aux quatre CHU pédiatriques du Québec (CHUL et Centre mère-enfant Soleil, CHU de Sainte-Justine, CHU de Sherbrooke, Hôpital de Montréal pour enfants). Bien que l'UETMIS du CHU de Québec ait émis une recommandation selon laquelle les probiotiques peuvent être utilisés lors d'une éclosion majeure de DACD à titre de mesure ponctuelle, celle-ci n'a pas été mise en œuvre depuis. Un seul projet pilote a été mené au CHU de Québec - Hôpital de l'Enfant-Jésus, mais cette pratique a été interrompue. Le seul hôpital où l'usage de probiotiques en prévention des DACD est connu est celui de Le Gardeur, d'où provient l'étude de Maziade et ses collaborateurs [2013].

En grande partie à cause des limites méthodologiques des études, du niveau de preuve faible ou insatisfaisant et des taux de DACD souvent largement supérieurs à ce que l'on observe au Québec actuellement, les parties prenantes consultées ne se prononcent pas sur les avantages des probiotiques, peu importe leur composition, en prévention des DACD. Par ailleurs, il n'y a pas vraiment de raison, selon eux, expliquant pourquoi un produit serait supérieur à un autre, malgré qu'il soit plausible, sur le plan microbiologique et immunologique, que certaines espèces aient un effet sur la physiopathologie associée à la DACD. De plus, il manque de preuves sur la stabilité et la viabilité des agents probiotiques une fois qu'ils sont dans l'intestin. Par contre, les parties prenantes reconnaissent que l'usage de ces agents est sécuritaire. En effet, il est difficile de démontrer qu'une septicémie ait été causée par la prise de probiotiques, parce que plusieurs aliments qui contiennent des probiotiques et d'autres facteurs peuvent être la cause d'une septicémie. Il en est de même des fongémies qui ont été associées à la prise de *Saccharomyces boulardii*.

Les stratégies de marketing utilisées par l'industrie agroalimentaire et celle des produits de santé naturels pour influencer le comportement des consommateurs sans que des avantages pour la santé aient été clairement démontrés, sont un facteur très irritant.

Aspects technologiques – Faits saillants

- ✓ Malgré la plausibilité, sur le plan microbiologique, métabologénique et immunologique, il demeure de l'incertitude concernant l'effet des probiotiques sur la protection contre une infection à *C. difficile* ou l'atténuation des symptômes qui y sont associés.
- ✓ Les analyses stratifiées selon la nature et la composition des probiotiques révèlent que les preuves scientifiques sur les avantages en prévention des DACD, autant chez l'adulte que chez l'enfant, sont insuffisantes, et ce, concernant la majorité des formulations de probiotiques utilisées dans les études répertoriées, qu'elles soient composées d'un seul ou de plusieurs agents probiotiques.
- ✓ Les deux formulations de probiotiques suivantes obtiennent un niveau de preuve faible sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis :
  - *Sacharomyces boulardii*, à une dose quotidienne de 500 mg chez les enfants sous antibiothérapie, où le taux de DACD, en l'absence de probiotiques, est supérieur à 5 %.
    La réduction du risque de DACD chez l'enfant est d'environ 75 % (RR = 0,25, [IC à 95 % : 0,08-0,74]).
  - *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, à une dose quotidienne de 50 x 10^9 ou 100 x 10^9 UFC, administrée de 2 à 12 heures après l'administration des antibiotiques, chez des adultes hospitalisés et sous antibiothérapie depuis moins de 36 heures, où le taux de base de DACD, en l'absence de probiotiques, est supérieur à 5 %.

    La réduction du risque de DACD chez l'adulte est d'approximativement 50 % (RR = 0,50 [IC à 95 % : 0,29-0,87]).
  - Dans l'état actuel des connaissances, l'administration de ces deux formulations de probiotiques semble sécuritaire, à la dose quotidienne étudiée chez des enfants ou des adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé, et ce, concernant la majorité des patients inclus dans les études.
- ✓ Plusieurs fabricants ont obtenu une licence de mise en marché visant des formulations de probiotiques composées de *Saccharomyces boulardii*, mais aucune information n'est disponible sur les sites Web de ces fabricants sur les capacités des capsules à protéger les levures de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal.
- ✓ Santé Canada reconnaît un usage de la formulation de probiotiques composée de *S. boulardii* pour réduire le risque de souffrir d'une DAA, mais pas d'une DACD.
- ✓ Le fabricant Bio-K Plus International Inc. a breveté la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, notamment pour son usage en prévention des DACD.
- ✓ Selon Bio-K Plus International Inc.
  - La capsule entérosoluble utilisée pour enrober les agents probiotiques lyophilisés garantit la qualité et la survie des bactéries jusqu'à ce qu'elles atteignent l'intestin.
  - La boisson est offerte en différentes bases et saveurs pour répondre aux besoins des consommateurs. Le fabricant certifie la viabilité des agents probiotiques jusqu'à la date d'expiration.

Aspects technologiques – Faits saillants (suite)

- ✓ Au moment de rédiger le présent avis, seule la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} avait obtenu l'approbation de son allégation santé en prévention des DACD par Santé Canada.

- ✓ Il y aurait très peu d'établissements de santé au Québec qui utilisent des probiotiques en prévention des DACD.

- ✓ Les experts et les cliniciens consultés sont généralement sceptiques quant aux avantages des probiotiques, peu importe la composition, en prévention des DACD, et ce, en raison des limites méthodologiques des études et de leur validité externe. Par contre, ils reconnaissent que l'usage de ces agents est sécuritaire.

- ✓ Selon les parties prenantes consultées, il est difficile d'expliquer les raisons exactes qui font qu'un produit serait supérieur à un autre en se basant sur les connaissances actuelles, malgré la plausibilité, sur le plan microbiologique et immunologique, de l'efficacité associée à des espèces et à des souches microbiennes et dont les preuves proviennent davantage de la recherche fondamentale.

- ✓ Parmi les autres éléments qui rendent les parties prenantes consultées réfractaires à recommander l'utilisation des probiotiques, mentionnons :
    - les stratégies de marketing de l'industrie des produits alimentaires et des produits de santé naturels visant à influencer le comportement des consommateurs sans que les messages soient fondés sur des données probantes.

5 ASPECTS CLINIQUES

5.1 Questions de recherche

Usage des probiotiques en prévention des DACD

- Quelles sont les recommandations sur l'utilisation d'agents probiotiques en prévention primaire et secondaire des DACD émises par des sociétés savantes, des groupes d'experts internationaux et des agences d'ETS?

Autres mesures préventives

- Quelles ont été les mesures, les normes et les programmes mis en place dans les établissements de santé du Québec pour prévenir les DACD depuis les éclosions en 2003-2004?
- Quelles sont les mesures préventives, généralement recommandées par les sociétés savantes, les groupes d'experts internationaux, les agences d'ETS et les instances gouvernementales au Canada, visant à réduire les risques de DACD acquises à l'hôpital?
    - Quelle est l'ampleur de leurs effets positifs sur l'incidence des DACD dans les établissements de santé?

5.2 Usage des probiotiques en prévention des DACD

5.2.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus

L'information concernant l'usage de probiotiques en prévention des DACD ou des récidives a été extraite des GPC retenus pour réaliser la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* [Rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* »]. Les caractéristiques, les résultats et les constats issus des revues systématiques retenues pour rédiger cette section sont présentés dans le rapport de revue systématique intitulé « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD ».

5.2.2 Recommandations et constats recensés dans la littérature

En se basant sur la revue systématique de Johnston et ses collaborateurs publiée en 2012 et celle de Pillai et Nelson publiée par Cochrane en 2008, l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), dans sa mise à jour publiée en 2014 [Debast *et al.*, 2014], n'a pas modifié sa recommandation de 2009 et maintient la non-utilisation de probiotiques en prévention des DACD. La même prudence est observée dans le GPC publié par le groupe formé de la Society for Healthcare Epidemiology of America et de la Infectious Diseases Society of America (SHEA-IDSA). En effet, dans son guide de 2010, basé sur les données disponibles de 1994 à 2010, ce groupe ne recommandait pas l'utilisation des probiotiques en prévention primaire des DACD en raison du manque de preuves et du risque de septicémie. Lors de la mise à jour effectuée en 2014 [Dubberke *et al.*, 2014], les auteurs n'ont pas modifié le sens de la recommandation, malgré les données probantes en faveur des probiotiques en prévention des DACD, rapportées dans les méta-analyses de Goldenberg et ses collaborateurs [2013] et de

Johnston et ses collaborateurs [2012]. Cette décision repose sur les taux de DACD très élevés (7 %, 24 % et 40 %) rapportés dans les études ayant le plus de poids dans les méta-analyses et qui, selon eux, ne représentent pas la réalité, puisque ce taux se situerait généralement autour de 3 %. L'étude d'Allen et ses collaborateurs [2013a] est donnée à titre d'exemple où l'utilisation de la formulation de probiotiques composée des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative en faveur des probiotiques, et où le taux de DACD est de 1,2 % dans le groupe témoin où les sujets ont reçu un placebo. Cependant, les auteurs du GPC ne mentionnent pas que selon l'hypothèse de départ dans l'étude d'Allen, le taux de DACD devait être de 4 %. Par conséquent, considérant un taux de 1,2 %, la puissance statistique n'a pas été atteinte pour observer une différence statistiquement significative entre les groupes selon le nombre de sujets inclus. L'Association médicale canadienne (AMC), dans son guide de 2013 [Surawicz *et al.*, 2013], basé sur les GPC de SHEA-IDSA de 2010 et de l'ESCMID 2009 et la revue systématique réalisée par le AHRQ [Butler *et al.*, 2011], ne recommande pas non plus l'utilisation de probiotiques en prévention des DACD, ni en traitement de soutien lors d'une récidive. Les documents provenant de l'Australie, de la Suisse, du Royaume-Uni et de l'Écosse contiennent aussi les mêmes recommandations basées sur les mêmes revues systématiques et sur l'étude d'Allen. Seul le GPC de la World Society of Emergency Surgery (WSES), jugé de faible qualité [Sartelli *et al.*, 2015], recommande une utilisation potentielle des probiotiques comme traitement d'appoint à l'antibiothérapie pour soigner les patients dits « immunocompétents » qui présentent un risque accru de DACD, fondée sur une revue systématique jugée de faible qualité et n'ayant pas été citée dans les autres GPC [Johnson *et al.*, 2012].

L'UETMIS du CHU de Québec a publié, en 2014, un rapport sur l'utilisation des probiotiques en prévention des DAA et des DACD chez l'adulte sous antibiothérapie et hospitalisé, qui comprenait une méta-analyse [Bussières *et al.*, 2014]. Les auteurs concluent que l'ampleur de l'effet associé aux probiotiques sur la réduction du risque des DACD demeure indéterminée et pourrait être en partie expliquée par d'autres facteurs, dont la qualité méthodologique des ECRA, le financement des études par l'industrie, l'âge des sujets répartis aléatoirement dans les groupes et la durée du suivi des patients. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas, selon eux, de déterminer le régime thérapeutique optimal à utiliser. Ils mentionnent que les effets indésirables des probiotiques sont rares mais que, selon ce qui est rapporté dans la littérature, leur administration pourrait avoir causé des bactériémies ou des fongémies chez des personnes plus vulnérables. Les auteurs recommandent au CHU de Québec l'introduction des probiotiques comme mesure exceptionnelle uniquement et dans des unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD. Ils recommandent également que les probiotiques ne soient pas administrés aux personnes qui présentent des risques de complication, tels que l'immunodépression, des antécédents de chirurgie gastro-intestinale, l'installation d'un cathéter veineux central ou qui présentent plusieurs maladies concomitantes (comorbidité).

L'UETMIS du CUSM est plus sévère dans ses rapports de 2011 et de 2016 et ne recommande pas l'utilisation de probiotiques du genre *Lactobacillus* de routine en prévention des DACD chez les adultes sous antibiothérapie et hospitalisés [Sinclair *et al.*, 2016; 2011].

Dans l'ensemble, la grande majorité des auteurs des revues systématiques retenues pour la réalisation de la revue systématique avec méta-analyse de l'INESSS intitulée « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD » concluent que les probiotiques ont une certaine efficacité en prévention des DACD. Cependant, il y a deux exceptions, soit les revues de Vernaya et ses collaborateurs [2017] et de Butler et ses collaborateurs [2016]. Alors que Vernaya et ses collaborateurs n'ont analysé que des études, dont les limites sont importantes, qui

portaient sur des aînés, Butler et ses collaborateurs ont fait des analyses plus ciblées selon le groupe taxonomique et concluent qu'il n'y a pas de preuve que *S. boulardii* soit efficace en prévention des DACD alors qu'il y a de faibles preuves qu'une formulation composée d'un seul ou de plusieurs espèces ou genres microbiens permette de réduire le taux de DACD. Plusieurs auteurs concluent que d'autres études sont nécessaires pour que les décideurs puissent avoir suffisamment confiance dans les résultats et peut-être envisager un changement de politique ou de pratique.

Dans la revue systématique de l'INESSS, deux formulations de probiotiques obtiennent un niveau de preuve faible de leur efficacité sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis. Alors qu'une formulation composée de Saccharomyces boulardii *entraine une réduction du risque de DACD chez l'enfant d'environ 75 % (RR = 0,25 [IC à 95 % : 0,08-0,74]), celle composée de* Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, Lactobacillus casei LBC80R^{MD} *et* Lactobacillus rhamnosus CLR2^{MD} *permet de réduire le risque de DACD chez l'adulte d'approximativement 50 % (RR = 0,50 [IC à 95 % : 0,29-0,87]).*

5.3 Autres mesures préventives

5.3.1 Sélection et caractéristiques des documents retenus

Les mesures préventives ont été repérées dans la littérature retenue pour la réalisation de la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile*. Les caractéristiques et les résultats de cette recherche d'information sont présentés dans le rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* ». Le site Web d'Agrément Canada a été consulté afin de repérer toutes les normes et les pratiques organisationnelles requises (POR) en matière de prévention des DACD. Pour obtenir des statistiques sur les taux de conformité au Québec, un courriel a été envoyé à Agrément Canada. Le plan d'action 2015-2020 du MSSS sur la prévention et le contrôle des infections nosocomiales a aussi été consulté. Pour évaluer l'efficacité de la mise en place des programmes d'antibiogouvernance en prévention des DACD, une recherche effectuée dans la base de données MEDLINE, selon les critères décrits préalablement, a permis de repérer une revue systématique récente [Feazel *et al.*, 2014]. Une deuxième revue systématique recensée lors de la réalisation de la revue systématique avec méta-analyse sur les probiotiques a aussi été retenue pour répondre à cette question [Butler *et al.*, 2016]. Une troisième revue systématique a été repérée à partir des références utilisées dans la revue de Butler et ses collaborateurs, soit celle Filice et ses collaborateurs, initialement publiée en 2013, puis publiée officiellement en 2015 [Drekonja *et al.*, 2015].

Le site de Santé Canada a également été consulté concernant la règlementation des échantillons utilisés en transplantation de microbiote fécal (TMF).

5.3.2 Normes, règlements et lignes directrices au Canada

5.3.2.1 Mesures de prévention et de contrôle des infections et programme d'antibiogouvernance

Le nombre d'éclosions graves d'infections à *C. difficile* dans les établissements de santé a connu une hausse en Amérique du Nord et en Europe au début des années 2000 [ASPC, 2014]. Plus

précisément, au Québec, en 2003-2004, les hôpitaux faisaient face à une augmentation importante des cas d'infections nosocomiales à *C. difficile*, notamment par la souche NAP1, plus virulente et plus résistante. Cette éclosion a amené le MSSS à élaborer un plan d'action visant à mettre en place des mesures pour prévenir et contrôler ces infections dans les établissements de santé et à instaurer un programme de surveillance des DACD ainsi qu'une politique de surveillance de l'usage des antibiotiques.

Parallèlement, l'Agence canadienne de santé publique (ACSP) a produit des lignes directrices sur le contrôle des DACD et Agrément Canada a instauré les premières normes en matière de sécurité des patients, accompagnées de POR. Les POR précisent les pratiques de base et les précautions additionnelles nécessaires pour assurer l'efficacité du programme de prévention et de contrôle des infections et de l'utilisation des médicaments, dont les antibiotiques.

Les POR portant sur le contrôle des infections sont les suivantes :

- Conformité aux pratiques d'hygiène des mains
- Formation et perfectionnement sur l'hygiène des mains
- Processus de retraitement
- Taux d'infection

Selon les données obtenues d'Agrément Canada, le taux de conformité aux pratiques relatives à l'hygiène des mains dans tous les secteurs de soins de santé visités (22 hôpitaux) et centres de soins de longue durée (11 CHSLD) au Québec était de 82 % en 2015. Ce taux est de 80 % dans le reste du Canada.

Il y a également une POR sur l'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens (programme de gestion des antimicrobiens (PGA)). Concernant la POR relative à la mise en place d'un programme d'antibiogouvernance, le taux se situait à 88 %. Par contre, un peu moins du tiers des établissements concernés avait mis en place toutes les mesures contenues dans la circulaire 2011-021 en juin 2014 [MSSS, 2011]. La majeure partie des établissements de santé n'avait que partiellement ou pas du tout donné suite à la circulaire 2011-021 [Titeica *et al.*, 2016]. Selon un des experts consultés, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) recommande d'attitrer au programme d'antigouvernance au moins 1 pharmacien d'établissement expert en infectiologie pour 250 lits de soins de courte durée, sans oublier l'ajout de ressources spécifiques additionnelles. En plus de permettre d'atténuer ou de stabiliser la résistance aux antibiotiques, ce programme vise à améliorer la qualité des soins et la sécurité en réduisant l'exposition inutile aux antibiotiques et, par conséquent, aux risques que pose l'utilisation des antibiotiques (ex. : augmentation du taux de DACD). Un programme d'antibiogouvernance peut comprendre une variété d'interventions qui reposent sur l'utilisation d'antimicrobiens dans les établissements. Les interventions possibles sont les suivantes :

- Vérification prospective et rétroaction
- Formulaire d'antimicrobiens ciblés et indications approuvées
- Formation
- Lignes directrices et parcours de soins cliniques
- Formulaires d'ordonnance d'antimicrobiens
- Simplification ou allègement du traitement
- Optimisation de la posologie
- Conversion de l'administration : de parentérale à orale

Pour obtenir les bienfaits escomptés d'un tel programme, Agrément Canada précise qu'une approche interdisciplinaire et une collaboration entre les équipes d'antibiogouvernance, de la pharmacie et de la prévention des infections à l'hôpital sont requises. La participation et le soutien des administrateurs de l'établissement, de la direction du personnel médical et des prestataires de soins de santé sont essentiels.

Selon les données obtenues d'Agrément Canada, le taux de conformité aux pratiques relatives à l'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens, dans tous les secteurs de soins de santé visités au Québec, était de 90 % en 2015. Ce taux était de 78 % dans le reste du Canada.

5.3.2.2 Transplantation de microbiote fécal

Selon la définition de Santé Canada, la transplantation de microbiote fécale (TMF, aussi appelée bactériothérapie fécale) consiste à transférer les bactéries et les antibactériens naturels de matières fécales d'une personne en santé vers l'intestin d'un patient souffrant de DACD récidivantes. L'objectif est de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal. Au Québec, les premières transplantations expérimentales ont eu lieu au CHU de Sherbrooke et à l'Hôpital général juif de Montréal en 2012. Cette pratique semble s'installer de plus en plus dans les établissements du Québec, mais elle n'est pas encadrée à l'échelle provinciale. Santé Canada considère que la matière fécale utilisée dans une transplantation en vue de prévenir les récidives de DACD chez les patients qui ne répondent pas aux traitements classiques concorde avec la définition de « drogue » en vertu de la Loi sur les aliments et drogues [Santé Canada, 2016]. L'agence réglemente, de façon provisoire depuis 2015, ce traitement comme un nouveau médicament biologique. Les selles utilisées pour préparer la TMF doivent répondre à une série de conditions, par exemple provenir d'un donneur unique connu du patient ou du professionnel de la santé qui traite le patient et ne pas présenter de risque de transmission d'une maladie infectieuse. Cette intervention est généralement réservée aux spécialistes. Selon l'ISAPP, les agents du microbiote transférés ne répondent pas à la définition d'un agent probiotique [Hill *et al.*, 2014].

5.3.3 Recommandations issues des guides de pratique clinique

La réponse à la question concernant l'efficacité et l'innocuité de la TMF a été donnée dans le rapport en appui à la mise à jour du GUO sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* [rapport en appui au GUO intitulé « Mise à jour du guide d'usage optimal sur le traitement de la diarrhée ou de la colite associée à la bactérie *Clostridium difficile* »]. Les 10 documents retenus présentaient des recommandations similaires quant aux mesures de contrôle des infections, à la prévention de la transmission et à la décontamination de l'environnement et des équipements de soin. Seuls les documents de l'INSPQ et du Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee (CPS-IDIC) mentionnent l'importance de mettre en place un programme de surveillance de l'antibiothérapie parmi l'ensemble des mesures préventives, alors que trois GPC abordaient la TMF comme une solution de rechange aux antibiotiques chez des patients ayant subi multiples récidives de DACD.

5.3.4 Efficacité des autres mesures préventives

5.3.4.1 Mesures de prévention et de contrôle des infections

Le niveau de preuve est différent selon le type de mesure. Selon les GPC consultés, les mesures dont le niveau de preuve est le plus élevé sont la désinfection de l'environnement du patient

souffrant d'une DACD à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) (niveau de preuve élevé selon les auteurs), l'hygiène des mains ou les mesures de barrière (port de gants) après avoir été en contact avec un patient atteint de DACD ou son environnement (niveau preuve moyen selon les auteurs), l'usage de matériel jetable (niveau preuve moyen selon les auteurs) et l'isolement du patient (niveau preuve moyen selon les auteurs).

5.3.4.2 Programmes d'antibiogouvernance

Sur ce sujet, deux revues systématiques récentes, dont la qualité n'a pas été évaluée [Drekonja *et al.*, 2015; Feazel *et al.*, 2014], rapportent des données sur l'efficacité de programmes de surveillance des antibiotiques à faire diminuer les taux de DACD. Drekonja et ses collaborateurs rapportent qu'il y a un niveau de preuve faible que les programmes d'antibiogouvernance font diminuer les taux de DACD. Selon les auteurs, les études ont d'importantes limites méthodologiques, sont hétérogènes et les résultats sont imprécis. Dans leur revue avec méta-analyse, Feazel et ses collaborateurs rapportent que les programmes restrictifs, c'est-à-dire où la liberté du prescripteur dans le choix des antibiotiques est restreinte, permettent une réduction statistiquement significative de 54 % des DACD (RR = 0,46 [IC à 95 % : 0,38-0,56], $p < 0,0001$, $I^2 = 31$ %). Les mesures persuasives (ex. : guides de pratique, enseignement, révision post-prescription) fonctionnent aussi, mais leur efficacité est plus variable d'une étude à une autre et permettent une diminution d'environ 51 % (RR = 0,49 [IC à 95 % : 0,24-1,01], $p < 0,05$, $I^2 = 77$ %). En combinant les résultats des deux RS, on obtient une réduction de 52 % (RR = 0,48 [IC à 95 % : 0,38-0,62], $p < 0,00001$, $I^2 = 76$ %). Les classes d'antibiotiques visées par les programmes mis en place étaient variables, mais la majorité incluait les fluoroquinolones et les céphalosporines.

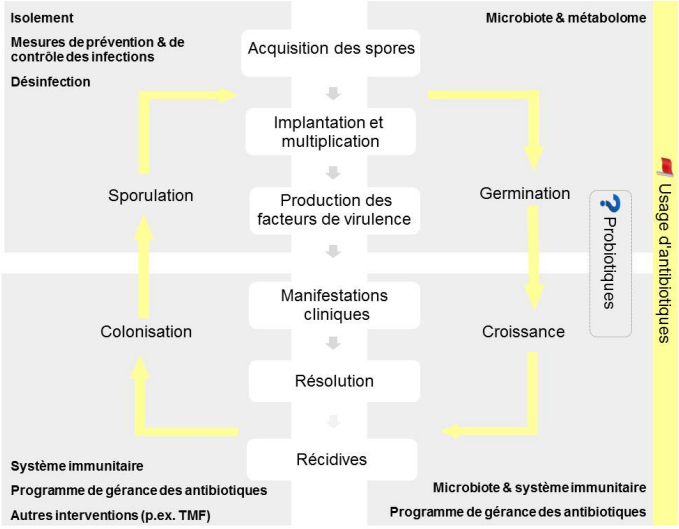
5.3.5 Transplantation de microbiote fécal

Selon la récente revue systématique de Butler et ses collaborateurs, il y a un niveau de preuve faible que cette intervention soit efficace pour prévenir les récidives de DACD (à partir de l'analyse de 3 ECRA (comparateur : vancomycine) de petites tailles et 23 séries de cas (nombre total de sujets : 751)) [Butler *et al.*, 2016]. Selon les études incluses dans leur analyse, la TMF entraine une réduction des récidives d'environ 15 % (RR = 0,85 [IC à 95 % : 0,76-0,87]).

5.4 Place des probiotiques parmi les mesures préventives

En analysant de façon comparative les réductions de risque de DACD en fonction des types de mesure préventive, dont l'usage des probiotiques, on remarque que le niveau de preuve obtenu par chacune d'elle est faible, et ce, en raison des limites méthodologiques des études. En théorie, chaque mesure cible des étapes relativement différentes du cycle de vie de la bactérie et de celui de l'infection, comme le montre la figure 4. Elles ne seraient donc pas en compétition, mais plutôt complémentaires, si l'on reconnait les mécanismes d'action qui ont été attribués à chacune d'elles. Toutefois, les mesures telles que les mesures de prévention et de contrôle des infections, les mesures de désinfection et les programmes d'antibiogouvernance ont une portée beaucoup plus étendue que celle de l'usage de probiotiques ou du recours à la TMF. En effet, il est plausible qu'elles aient des répercussions sur la prévention d'un ensemble d'infections et de problèmes associés à un usage inadéquat des antibiotiques, dont le développement et la propagation des gènes de résistance.

Figure 4 Effets potentiels des mesures préventives sur la physiopathologie des DACD



5.4.1 Données contextuelles et expérientielles

Considérant les conséquences graves causées par les DACD, surtout chez les patients mais aussi leurs implications chez les professionnels de la santé, les gestionnaires d'établissements et concernant la santé du public, dans un contexte préventif, l'ampleur de l'effet clinique associée à une mesure préventive n'a pas à être élevée. Un effet de 20 % à 40 % serait raisonnable selon les parties prenantes consultées et la limite inférieure de l'IC à au moins 15 %. Par contre, la qualité de la preuve est importante, tout comme la sécurité de l'intervention, les coûts (faibles) et la fragilité des patients (facteurs de risque et comorbidité). Comme la valeur thérapeutique des probiotiques n'est pas reconnue, selon elles, l'effet clinique est pratiquement nul.

Par ailleurs, le fait qu'au moment de rédiger le présent avis, aucune société savante reconnue ni agence d'ETS ne se prononce en faveur d'un usage des probiotiques en prévention des DACD en dit long sur la reconnaissance de ses avantages et empêche d'en faire la recommandation au Québec.

Par ailleurs, puisque les mesures préventives telles que les mesures de prévention et de contrôle des infections, la désinfection de l'environnement et la surveillance des antibiotiques sont maintenant normalisés au Québec, il est possible que les probiotiques aient encore moins d'effets que ce qui a été rapporté dans les études. Selon les experts du comité consultatif, ces mesures sont instaurées dans tous les établissements de santé. Cependant, le taux de conformité varie d'un établissement à un autre. Néanmoins, les efforts déployés au Québec, depuis la crise des infections à *C. difficile* de 2003-2004, pour mettre ces mesures en place semblent porter fruit, puisque les taux de DACD dans les établissements de santé participant au programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé au Québec sont en baisse. Selon les experts consultés, les efforts et les investissements devraient être concentrés sur l'amélioration de ces mesures préventives, dont la portée est beaucoup plus étendue que celle de la prévention des DACD, plutôt que sur l'utilisation de probiotiques. Si l'utilisation de probiotiques en prévention des DACD est recommandée, même en circonscrivant les conditions d'utilisation, il y aurait un risque, selon les parties prenantes, qu'il y ait un relâchement de certaines des mesures préventives déjà mises en place et des préoccupations de gestion et de prise de décision dans les comités pharmacologiques des établissements.

Aspects cliniques – Faits saillants

- ✓ Il est rare que les auteurs des GPC se prononcent en faveur des probiotiques pour un usage en prévention des DACD. Par contre, ils ne semblent pas mettre en perspective les limites des études primaires et les hypothèses expliquant les résultats qui ne sont pas statistiquement significatifs.
- ✓ Les auteurs des revues systématiques observent que les connaissances actuelles sont en faveur des probiotiques, mais ils concluent que d'autres études sont nécessaires avant de changer une politique ou une pratique.
- ✓ Dans la revue systématique de l'INESSS, deux formulations de probiotiques obtiennent un niveau de preuve faible de leur efficacité sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis. Alors qu'une formulation composée de *Saccharomyces boulardii* entraine une réduction du risque de DACD chez l'enfant d'environ 75 % (RR = 0,25 [IC à 95 % : 0,08-0,74]), celle composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} permet de réduire le risque de DACD chez l'adulte d'approximativement 50 % (RR = 0,50 [IC à 95 % : 0,29-0,87]).
- ✓ Il existe au Canada des normes en matière de sécurité des patients accompagnées de pratiques organisationnelles requises (POR), dont la gestion antimicrobienne et d'autres des mesures ciblées de contrôle des infections.
- ✓ La majorité des établissements de soins de santé au Québec ont mis en place ces mesures pour recevoir l'accréditation d'Agrément Canada. Selon les données recensées les plus récentes, en 2015, le taux de conformité aux pratiques relatives à l'hygiène des mains dans tous les secteurs de soins de santé au Québec était de 82 %.
- ✓ La mise en place d'un programme d'antibiogouvernance, ciblant particulièrement les fluoroquinolones et les céphalosporines, entrainerait une réduction des DACD d'environ 52 % (RR = 0,48 [IC à 95 % : 0,38-0,62], $p < 0,00001$).
- ✓ La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une pratique qui semble s'installer de plus en plus dans les établissements du Québec, notamment pour traiter les patients ayant subi de multiples récidives de DACD. Cependant, elle n'est pas encadrée à l'échelle provinciale, malgré le fait que depuis 2015, Santé Canada réglemente ce traitement comme un nouveau médicament biologique.
- ✓ Considérant les conséquences graves des DACD, dans un contexte préventif, il n'est pas nécessaire que l'ampleur de l'effet clinique associée à une mesure préventive soit élevée. Par contre, la qualité de la preuve est importante, un critère qui n'est pas atteint par les probiotiques, peu importe leur composition.
- ✓ Malgré un niveau de preuve faible à moyen, les mesures telles que les mesures de prévention et de contrôle des infections, les mesures de désinfection et les programmes d'antibiogouvernance ont une portée beaucoup plus étendue que celle de l'usage de probiotiques ou celle du recours à la TMF.
- ✓ Les mesures préventives actuelles sont plus efficaces que les probiotiques pour prévenir les DACD, selon les parties prenantes consultées, et certaines craignent que si l'utilisation de probiotiques était recommandée, il y aurait un relâchement de certaines de ces mesures et une augmentation du taux de DACD.

6 APPLICABILITÉ, ACCEPTABILITÉ ET EFFETS POTENTIELS DE LA MISE EN ŒUVRE

Avant de recommander un changement de pratique, surtout sur un sujet controversé comme celui de l'usage des probiotiques, il est important de bien documenter les préoccupations, les contraintes et les conditions gagnantes qui y sont associées. Les informations fournies dans la présente section proviennent des études incluses dans la revue systématique intitulée « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD », des rapports d'ETS et des agences règlementaires, des documents repérés lors de la recherche systématique de la littérature sur les probiotiques ainsi que du savoir expérientiel et contextuel des parties prenantes consultées.

6.1 Préoccupations sociales et sociétales

Depuis plus de deux décennies, les études sur les probiotiques se sont multipliées. Ces études n'ont pas toujours été faites dans un cadre réglementé en suivant une méthodologie appropriée. D'autre part, le marketing et la publicité entourant les produits qui contiennent des probiotiques ont explosé, rendant difficile l'évaluation des avantages et des désavantages par la population ainsi que par les professionnels de la santé. Plusieurs publications qualifiées de littérature grise sont publiées régulièrement, entre autres, dans des revues, des journaux et sur Internet, et sont facilement accessibles par la population, mais les auteurs de ces publications n'ont pas vérifié la validité des informations qu'ils rapportent et ils propagent des informations qui comportent de nombreuses limites.

Selon les données expérientielles et contextuelles obtenues en consultant les membres du comité consultatif, la population consacre beaucoup d'argent à l'achat de produits qui contiennent des probiotiques, sans connaître vraiment leur efficacité et leur innocuité. Les publications analysées confondent les indications étudiées avec les différentes formulations. Par ailleurs, un patient et ses proches peuvent parfois être découragés et prêts à tenter toute intervention susceptible d'améliorer la qualité de vie du patient et éviter des récidives lorsque le risque de contracter une DACD est accru par une condition clinique. Il est important de donner l'heure juste au patient et à ses proches lorsqu'une demande de leur part est effectuée en vue de prendre une décision éclairée et partagée.

Par ailleurs, un patient hospitalisé est souvent polymédicamenté. L'ajout d'une ou de plusieurs pilules dans une journée peut représenter beaucoup pour lui. Dans l'étude d'Allen et ses collaborateurs, la principale raison pour ne pas participer à l'étude était la réticence des participants potentiels à prendre un médicament additionnel [Allen *et al.*, 2013b]. De plus, il arrive que certains patients ne soient pas capables d'avaler une capsule en raison de leur âge ou de problèmes de déglutition. Une boisson fermentée pourrait, dans ces cas, être une meilleure option si le patient la tolère. Toutefois, il serait déconseillé de resuspendre les bactéries lyophilisées (ex. : sous forme de capsule) dans un liquide, parce qu'elles ne survivraient probablement pas à l'environnement gastro-intestinal.

Enfin, une personne plus vulnérable dont le système immunitaire est affaibli devrait participer à la décision de prendre ou non des probiotiques, en considérant les risques potentiels et le manque de preuves garantissant la sécurité de cet usage.

6.2 Préoccupations d'ordre professionnel

Les parties prenantes consultées sont généralement sceptiques quant aux avantages des probiotiques, peu importe la composition, en prévention des DACD, et ce, en raison des limites méthodologiques et de la validité externe des études. Selon eux, la décision d'utiliser un probiotique en prévention des DACD dans des situations exceptionnelles et dans un contexte épidémiologique particulier devrait se prendre au cas par cas et non en suivant des recommandations populationnelles.

6.3 Conséquences organisationnelles

Maziade et ses collaborateurs sont les seuls auteurs du Québec à mentionner dans leur étude quel secteur était responsable de maintenir les stocks et de dispenser les probiotiques [Maziade *et al.*, 2013]. En fait, c'est la pharmacie d'hôpital qui est responsable de dispenser les probiotiques à l'Hôpital Le Gardeur. La pharmacie est également responsable de vérifier les capsules restantes dans les bouteilles, et ce, durant toute la durée de l'hospitalisation.

L'UETMIS du CHU de Québec, dans son rapport publié en juillet 2014 [Bussières *et al.*, 2014] sur l'utilisation des probiotiques en prévention des DAA et des DACD chez l'adulte hospitalisé, présente une étude rétrospective réalisée en février 2013 sur la formulation Bio-K+, qui avait été introduite dans deux unités de médecine interne de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus pour soigner les patients sous antibiothérapie. Cette étude avait été entreprise avec l'accord du chef du Département de pharmacie de l'hôpital. Durant la période de janvier à juillet 2013, des doses de 100×10^9 UFC de la formulation de Bio-K+ avaient été administrées à 376 patients hospitalisés sous antibiothérapie, dont 116 (âge moyen : 78 ans) patients avaient été retenus parce que les informations recueillies étaient complètes. L'UETMIS a effectué une analyse rétrospective des données et rapporte que seulement 1 patient sur les 116 aurait consulté un médecin en raison d'une diarrhée après son congé de l'hôpital mais, comme le mentionnent les auteurs, ce nombre pourrait avoir été sous-évalué, car aucun suivi systématique des patients n'a été fait après leur congé de l'hôpital.

En 2010, l'UETMIS du CHU de Québec avait également publié un rapport sur l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier, mais à ce moment-là, le nombre d'études publiées sur les probiotiques n'était pas ce qu'il est maintenant, avec l'explosion de documents publiés depuis 2013. Il n'en demeure pas moins que certaines analyses, dont celles qui portent sur l'organisation des services, particulièrement quant à la distribution des probiotiques aux patients, demeurent pertinentes. À l'époque où le rapport a été publié, en raison de certaines problématiques observées lors de la distribution et de l'utilisation des probiotiques qui étaient sous la responsabilité du Service de nutrition clinique, une comparaison entre la gestion des probiotiques faite par le service de nutrition et celle faite en pharmacie a été effectuée dans les milieux qui en offraient au Québec. L'analyse ne conclut pas sur le meilleur modèle de gestion mais, étant donné les risques pour la santé des populations vulnérables associés à l'utilisation des probiotiques, les auteurs avaient recommandé de s'assurer que l'organisation mise en place permette un excellent contrôle des stocks, de la distribution et du suivi des ordonnances.

D'ailleurs, considérant la sensibilité des agents probiotiques bactériens aux antibiotiques couramment prescrits, il est important de suivre un certain mode d'administration pour obtenir les bienfaits escomptés. Dans les études concernant la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}, l'administration des probiotiques était effectuée de 2 à 12 heures après la prise

d'antibiotiques afin d'éviter que les probiotiques soient affectés par les antibiotiques. De plus, l'administration des probiotiques devrait se faire tôt après l'amorce de l'antibiothérapie pour éviter, en théorie, l'implantation de spores, la germination et la croissance des bactéries. Cette procédure nécessite une gestion par un professionnel de la santé bien informé, que ce soit l'infirmière, le pharmacien ou le médecin. De plus, les études ont rapporté que les sujets devaient continuer à prendre les probiotiques cinq jours suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Dans les faits, une fois que le patient a quitté l'hôpital, il est difficile de s'assurer qu'il se conforme à cette directive et qu'il continue de prendre les probiotiques de la bonne façon. On peut présumer de l'effet négatif que pourrait avoir l'arrêt prématuré des probiotiques sur les bienfaits escomptés, mais rien dans la littérature ne permet de confirmer cette hypothèse.

Dans les établissements de santé, l'évaluation de l'usage optimal du médicament et les autorisations d'achat et de délivrance des médicaments prescrits relèvent du chef du département de pharmacie et du Comité de pharmacologie.

Selon le savoir expérientiel d'un membre du comité consultatif, les comités de pharmacologie basent leur décision d'inscrire un médicament ou un autre produit sur le formulaire, en fonction :

1. des données probantes de la littérature;
2. des comparaisons (avantages et désavantages des médicaments ou des produits relativement aux mêmes indications déjà inscrites sur le formulaire);
3. du coût comparatif et de l'incidence budgétaire (par exemple, dans ce cas-ci, l'incidence de la réduction potentielle de l'usage des antibiotiques).

Puisque les probiotiques n'ont pas de DIN et que les ressources budgétaires des départements de pharmacie sont restreintes, plusieurs comités de pharmacologie pourraient ne pas évaluer ce produit ou certains autres pourraient opter pour une distribution par le service de nutrition, ce qui limiterait le contrôle de l'utilisation. Depuis quelques années, les départements de pharmacie se sont départis de produits sans DIN, laissant la gestion de ces produits au magasin général ou à d'autres départements.

Il y a aussi des préoccupations relatives à l'entreposage et à la chaîne de froid, qui doit être respectée, en particulier pour conserver les formulations liquides de probiotiques. De plus, dans les unités de soins, l'entreposage pourrait être encore plus problématique : ces formulations liquides seraient-elles entreposées dans les réfrigérateurs avec les aliments ou avec les médicaments? Une réflexion devrait être faite sur cette question. L'INESSS suggère de respecter la POR d'Agrément Canada à ce sujet pour séparer l'entreposage des médicaments de celui des aliments ou des autres produits.

6.4 Aspects réglementaires et normatifs

L'usage de la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} en prévention des DACD est conforme aux recommandations de Santé Canada. Par contre, l'usage d'une formulation composée de *Saccharomyces boulardii* pour cette indication ne serait pas conforme, parce que ce probiotique a seulement une indication de prévention des DAA.

La prévention des DACD est une préoccupation importante pour le MSSS et l'accent est mis fortement sur ce point dans le plan d'action 2015-2020. La conformité avec les POR est un indicateur important des bonnes pratiques et il y a encore place à l'amélioration. Toutefois, le

MSSS n'émet aucune ligne directrice dans son plan d'action au regard de l'usage des probiotiques en prévention des DACD.

6.5 Aspects économiques

Une analyse pharmacoéconomique a été publiée en 2012 par Kamdeu Fansi et ses collaborateurs sur les économies que l'utilisation de la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD} et *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} en prophylaxie des DAA [Kamdeu Fansi *et al.*, 2012] permettrait de réaliser.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de formulations de probiotiques chez les patients hospitalisés qui prennent des antibiotiques permettrait au système de soins de santé nord-américain à payeur unique de réaliser des économies substantielles. Leurs résultats indiquent que, dans le scénario de base, l'utilisation, chez 1000 patients hospitalisés sous antibiothérapie de la formulation Bio-K+ (100 x 10^9 UFC/jour) permettrait au système d'économiser la somme de 2 661 218 $US.

Par contre, ce résultat devrait être interprété avec prudence étant donné que l'étude pharmacoéconomique a été faite à partir des données de l'étude de Gao et ses collaborateurs [2010], et que le taux de DACD rapporté dans cette publication est d'environ 24 % dans le groupe témoin où les patients ont reçu un placebo, comparativement à une moyenne d'environ 12 % dans les groupes comparateurs de l'ensemble des publications retenues pour effectuer la méta-analyse. Les économies réalisées pourraient donc être d'environ 50 % moindres que celles mentionnées par Kamdeu Fansi et ses collaborateurs si l'efficacité des probiotiques venait à être démontrée par des études dont le niveau de preuves scientifiques est adéquat.

Ces données devraient alors être mises à jour à l'aide des données de 2016-2017. Le taux des DACD nosocomiales de la période du 1er avril 2015 au 31 mars 2016 est de 5,9 pour 10 000 jours-présence [INSPQ, 2016b]. Ce taux est significativement en baisse par rapport à celui de 2013-2014 [INSPQ, 2014], qui était de 7,1 et celui de 2014-2015 [INSPQ, 2015], qui était de 6,8 pour 10 000 jours-présence. Enfin, plusieurs données utilisées dans le modèle proviennent de publications américaines; il serait préférable de faire la modélisation à l'aide de données tirées du contexte québécois (population et coûts).

6.5.1.1 Incidence budgétaire

Le fait que l'administration de formulations de probiotiques à une population sélectionnée de patients qui présentent un taux de risque plus élevé de contracter une DACD puisse faire diminuer les coûts payés par le système de santé du Québec pour le traitement des DACD est loin d'être négligeable. La réduction du taux de DACD, la réduction du risque de récidives et la diminution de la durée du séjour à l'hôpital sont tous des facteurs qui contribuent à faire diminuer ces coûts. Par contre, pour avoir une incidence budgétaire, le niveau de preuve de cet effet positif doit être de moyen à élevé pour que les économies escomptées soient le plus réalistes possible. Malheureusement, dans l'état actuel des connaissances, le niveau de preuve associé à l'efficacité de la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} est faible et ne permet pas de faire des analyses d'incidence budgétaire dans lesquelles les décideurs pourraient avoir confiance. Par conséquent, le seul constat qui peut être établi est que l'utilisation des probiotiques a un coût, soit celui de leur achat, de leur gestion et de leur distribution.

7 APPRÉCIATION GLOBALE DE L'ENSEMBLE DE LA PREUVE

Les critères utilisés pour évaluer l'ensemble de la preuve scientifique de l'efficacité des formulations de probiotiques, jugée faible, sont présentés dans l'**annexe B** du présent document. Les décisions consensuelles proviennent des discussions avec les membres du comité consultatif et du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament. Il est ressorti des échanges ce qui suit :

- Dans l'état actuel des connaissances, malgré un niveau de preuve scientifique faible, l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* est sécuritaire et bénéfique en prévention des DACD; l'appréciation de l'ensemble de la preuve ne montre pas un avantage suffisant, comparativement aux préoccupations soulevées, pour émettre une recommandation en faveur d'un usage systématique ou ponctuel chez les enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec. Vu l'absence de preuve concernant l'usage de cette formulation chez les enfants dont le système immunitaire est affaibli, les risques pourraient surpasser les avantages.
- Dans l'état actuel des connaissances, malgré un niveau de preuve scientifique élevé que l'utilisation de la formulation composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} est sécuritaire et un niveau de preuve scientifique faible qu'elle apporte des avantages en prévention des DACD, l'appréciation de l'ensemble de la preuve ne montre pas un avantage suffisant, comparativement aux préoccupations soulevées, pour émettre une recommandation en faveur d'un usage systématique ou ponctuel chez les adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec. Par ailleurs, vu l'absence de preuves concernant l'usage de cette formulation chez les enfants et les femmes enceintes, les risques pourraient surpasser les avantages pour ces deux catégories de la population, tout comme chez les individus dont le système immunitaire est affaibli.

DISCUSSION

Est-ce que les probiotiques visés par une licence de mise en marché s'équivalent en termes d'avantages en prévention des DACD?

La reconnaissance des avantages pour la santé de certains microorganismes dits « probiotiques » n'est pas un nouveau phénomène, mais leur utilisation n'est pas universellement adoptée par la communauté médicale, particulièrement dans un contexte de prévention des DACD. Plusieurs facteurs expliquent cette tiédeur, dont le manque de preuve concernant les mécanismes d'action des différents agents probiotiques, un manque d'uniformité quant à la définition des agents probiotiques et à leurs règles de fabrication ainsi que la qualité méthodologique et le financement des essais cliniques par les fabricants.

Selon les experts en probiotiques, ne faire aucune distinction entre les différents groupes taxonomiques, espèces, souches et genres microbiens en présumant que tous les agents probiotiques interagissent de la même façon avec l'hôte pour étudier un avantage spécifique pour la santé est une erreur [ISAPP, 2016]. En effet, depuis plusieurs années maintenant, de nouvelles preuves, sur le plan moléculaire, génétique, du métabolome et des mécanismes d'action, de l'interaction hôte-bactérie et hôte-microbiote se sont accumulées, appuyant la plausibilité de la conclusion selon laquelle certains agents probiotiques spécifiques puissent influencer l'évolution d'une infection ou d'une pathologie qui affecte l'intestin. Par ailleurs, les agents probiotiques sont des organismes vivants, avec toute leur complexité. Ils sont bien différents de molécules chimiques partageant des similarités structurales et des propriétés physicochimiques, comme c'est le cas des médicaments.

Dans l'optique de réconcilier les façons de penser des cliniciens et des scientifiques, une revue systématique avec méta-analyses a été effectuée par l'INESSS, dans l'objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité par type de formulation ou combinaison d'agents probiotiques en prévention des DACD chez des adultes ou des enfants sous antibiothérapie et hospitalisés. L'analyse de la littérature sur l'innocuité montre que les effets indésirables graves associés à la prise de probiotiques sont rares mais que, dans des cas exceptionnels, leur administration peut amener des bactériémies ou des fongémies chez des personnes plus vulnérables. Les cas rapportés sont issus d'études de cas publiés où plusieurs facteurs confusionnels peuvent influencer les résultats, par exemple le processus de fabrication des probiotiques utilisés et le degré d'association entre l'évènement et l'agent probiotique contenu dans le produit. Les effets indésirables rapportés dans les ECRA sont relativement mineurs. Toutefois, ce devis ne permet généralement pas de traiter spécifiquement de cette question, puisque ce résultat clinique est secondaire et que la puissance statistique pour observer une différence entre les groupes est insuffisante. Des études observationnelles ou quasi-expérimentales seraient plus appropriées, parce qu'elles évaluent l'effet sur un grand nombre d'individus, souvent sur une longue période. Concernant la littérature sur les probiotiques, l'étude de Maziade et ses collaborateurs ne rapporte aucun effet indésirable grave sur les 31 832 participants.

Les analyses stratifiées selon la nature et la composition des probiotiques révèlent que les preuves scientifiques des avantages en prévention des DACD, autant chez l'adulte que chez l'enfant, sont insuffisantes, et ce, concernant la majorité des formulations de probiotiques utilisées dans les études répertoriées, qu'elles soient composées d'un seul ou de plusieurs agents

probiotiques. Rappelons que quatre critères d'appréciation ont été utilisés pour juger de la qualité de la preuve scientifique, soit les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence et la fiabilité, l'effet clinique ainsi que la « généralisabilité » et la transférabilité. Par la suite, un niveau de preuve scientifique globale a été attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insatisfaisant). Pour que le niveau de preuve soit jugé élevé, tous les critères définis précédemment devaient avoir obtenu une évaluation positive et les résultats devaient être statistiquement significatifs en faveur de la formulation de probiotiques. Pour que le niveau de preuve soit jugé modéré, la majorité des critères devaient avoir obtenu une évaluation positive, dont les limites méthodologiques et scientifiques. Le niveau de preuve scientifique a été défini comme étant faible si la majorité des critères avait reçu une évaluation positive, mais que les limites méthodologiques et scientifiques avaient reçu une évaluation négative, alors qu'il était insatisfaisant si l'ensemble des critères avait reçu une évaluation défavorable ou que les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Lorsque les études ont été exclues de la sélection en raison de facteurs jugés importants par l'INESSS, ou encore que des données sur une population d'adultes ou d'enfants n'étaient pas disponibles dans la littérature, le niveau de preuve scientifique « inconnu » leur a été attribué.

Ainsi, deux formulations de probiotiques obtiennent un niveau de preuve scientifique faible de leur efficacité sur des populations et dans des contextes épidémiologiques bien définis. D'abord, *Sacharomyces boulardii*, à une dose de 500 mg par jour, chez les enfants âgés en moyenne de 4 à 5 ans sous antibiothérapie pour traiter des infections respiratoires et hospitalisés ou non. Ces résultats ont été obtenus à partir de deux ECRA dans un contexte épidémiologique où le taux de DACD, en l'absence de probiotiques, était supérieur à 5 %. Dans ces deux essais, la prévention des DACD s'inscrivait dans un objectif secondaire. Par conséquent, la puissance statistique était sous-optimale pour cet objectif clinique, mais suffisante pour observer un effet statistiquement significatif entre les groupes et un risque de 5 % que l'effet soit dû au hasard. En réalisant la méta-analyse, la taille de l'échantillon globale s'est accentuée, ce qui augmenté la puissance statistique de l'analyse et réduit la largeur de l'intervalle de confiance (IC) de l'estimation ponctuelle de l'effet global. On peut aussi expliquer l'effet significatif par le RR observé dans les deux études, qui est nettement supérieur au RR de 0,75 ou de 0,50 calculé pour déterminer la puissance statistique. Plus l'effet est important (donc loin du RR = 1), moins il est nécessaire que la taille de l'échantillon soit grande pour constater une différence significative. Dans le cas présent, Kotowska et ses collaborateurs [2005] rapportent une réduction de 68 % et Shan et ses collaborateurs [2013], une diminution de 87 %.

Plusieurs fabricants ont obtenu une licence de mise en marché visant des formulations de probiotiques composées de *Saccharomyces boulardii*, mais aucune information n'est disponible, sur les sites Web de ces fabricants, sur les capacités des capsules ou des gélules à protéger les levures de l'acidité et des sels biliaires lors du transit gastro-intestinal. Santé Canada reconnait un usage de la formulation de probiotiques composée de *S. boulardii* pour réduire le risque de souffrir d'une DAA, mais pas d'une DACD.

L'autre formulation dont le niveau de preuve scientifique est faible concernant ses avantages en prévention des DACD chez des individus adultes sous antibiothérapie et hospitalisés est celle composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} à une dose quotidienne de 50 x 10^9 ou 100 x 10^9 UFC. Ces résultats ont été obtenus à partir de deux études quasi-expérimentales ayant des limites méthodologiques, mais près de l'effet réel, ainsi qu'un ECRA de bonne qualité méthodologique réalisé en Chine, où le taux de DACD, en l'absence de probiotiques, était de 23,8 %, un taux largement supérieur à celui rapporté en Amérique du Nord. La facilité d'accès aux antibiotiques, les habitudes de vie, la

cohabitation et l'organisation des soins et des services de santé en Chine continentale sont des aspects qui peuvent influencer le taux des infections à *C. difficile*. Une étude récente rapporte qu'en moyenne, une personne habitant en Chine continentale consomme 138 grammes d'antibiotiques chaque année alors qu'aux États-Unis, la moyenne se situerait autour de 13 grammes [Li et Liu, 2014]. Par ailleurs, il est possible que les normes en matière de surveillance des antibiotiques et les mesures de prévention des infections soient absentes ou diffèrent de celles qui sont appliquées en Amérique du Nord. Une récente revue systématique publiée en décembre 2016 rapporte un taux de DACD en Chine continentale de 14 % (IC à 95 % : 12-16). Cette statistique provient de résultats d'études réalisées de 2010 à 2016 sur des patients sous antibiothérapie [Tang *et al.*, 2016]. Certaines provinces de la Chine continentale semblent avoir un taux plus élevé de DACD que d'autres, variant de 3 % à 23 %. Deux études datant de 2014 et réalisées dans des hôpitaux de Shanghai ont été incluses dans leur revue. Un taux de DACD de 13 % (IC à 95 % : 11-15) y a été rapporté concernant cette province, comparativement à 23,8 % dans l'étude de Gao et ses collaborateurs, également réalisée dans un hôpital de Shanghai, mais en 2008. Par conséquent, ces particularités amènent des limites quant à la validité externe des résultats, c'est-à-dire à la possibilité de les généraliser et de les appliquer au contexte nord-américain, où le taux de DACD est bien inférieur. En effet, au Québec, l'incidence de base de DACD est d'environ 0,5 % et celle chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie, indépendamment des classes et des durées, serait de 0,9 % à 5,8 %. Toutefois, l'essai de Gao et ses collaborateurs rapporte une relation dose-réponse de la formulation de probiotiques étudiée, un aspect important selon l'ISAPP pour la reconnaissance de bienfaits pour la santé attribués à des souches microbiennes. De plus, considérant le taux de DACD élevé, le nombre de sujets qu'il est nécessaire de recruter pour atteindre la puissance statistique permettant d'observer une différence statistiquement significative entre les groupes sur la prévention des DACD a joué en faveur des auteurs. Par ailleurs, l'ajout des résultats des études quasi-expérimentales réalisées au Québec et à Chicago aux États-Unis peut être critiquable, mais ces résultats amènent une dimension réelle à l'interprétation des résultats et augmentent la puissance statistique et par conséquent, réduisent l'IC de l'estimation ponctuelle de l'effet global. Les bienfaits réels sont moins impressionnants que ceux rapportés dans l'ECRA, un fait attribuable en partie au contexte épidémiologique mais aussi à d'autres facteurs, dont l'âge des participants (moyenne de 60 ± 6 ans dans l'étude de Gao et ses collaborateurs alors que le protocole de l'étude de Maziade et ses collaborateurs et celui de l'étude de Trick et ses collaborateurs incluent des adultes de 18 ans et plus) et possiblement l'adhésion au traitement. Dans ce type de devis, les auteurs ne contrôlent pas la répartition des sujets entre le groupe traité par probiotiques et le groupe témoin. Par conséquent, un facteur inconnu pourrait expliquer certains éléments des résultats (facteurs confusionnels) par le fait que les participants des deux groupes ne sont pas équivalents, par exemple un contexte épidémiologique différent selon les périodes à l'étude ou encore l'âge moyen des participants. Toutefois, le principal facteur de risque qui consiste à la prise d'antibiotiques a été considéré relativement de la même façon dans les études quasi-expérimentales et l'ECRA (et tous les ECRA retenus pour réaliser la revue systématique avec méta-analyses de l'INESSS intitulée « Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des DACD », c'est-à-dire que la prise de certaines classes ou générations d'antibiotiques ayant une association plus forte avec le développement de DACD, dont la clindamycine, les céphalosporines de 2e, 3e et 4e génération ou les fluoroquinolones, n'a pas été un critère d'inclusion stricte ni analysé chez les participants des deux groupes [Brown *et al.*, 2014; Slimings et Riley, 2014; Brown *et al.*, 2013; Deshpande *et al.*, 2013; Dubberke *et al.*, 2007a]. Parallèlement, un antécédent de DACD depuis plus de 3 mois (plausibilité de porteurs asymptomatiques) n'a pas été considéré comme un critère d'exclusion (seulement moins de

3 mois). Le suivi médical après le congé de l'hôpital est un élément important à considérer. Selon les données probantes disponibles, une DACD peut se déclarer de 30 à 60 jours après la prise d'antibiotiques, bien qu'elle se déclare généralement entre le jour 0 et le jour 30. Or, les études retenues ne mentionnent pas si le suivi de tous les patients a été effectué. Il est donc possible que des sujets aient contracté une DACD une fois sortis de l'hôpital. Bref, le caractère multifactoriel associé aux DACD et le fait que les résultats des études n'aient pas été ajustés en fonction de tous ces facteurs peuvent semer un doute sur le résultat de la méta-analyse.

Néanmoins, à l'heure actuelle, seule la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD} a une allégation santé en prévention des DACD approuvée par Santé Canada, une formulation brevetée par la compagnie Bio-K Plus International Inc. Le fabricant certifie une production sécuritaire, la viabilité des agents probiotiques dans les boissons fermentées jusqu'à la date d'expiration alors que les capsules entérosolubles enrobant les bactéries lyophilisées garantiraient la qualité et la survie des agents jusqu'à l'intestin.

Quelle est la place des probiotiques parmi les autres mesures préventives normalisées et actuellement en place dans les établissements de santé au Québec?

Dans l'état actuel des connaissances, il est difficile de cibler avec exactitude les patients qui contracteront une DACD à la suite de la prise d'antibiotiques, de même que l'effet de celle-ci (degré de gravité, complications et récidives). Offrir une option de traitement préventif supplémentaire plait bien à l'esprit, surtout en considérant les effets sur la santé et la qualité de vie de ceux qui souffrent de DACD. Cependant, considérant le manque de confiance envers les résultats des méta-analyses (en raison des limites méthodologiques des études disponibles dans la littérature) et de l'absence de reconnaissance de la valeur thérapeutique des probiotiques, il est prématuré de les considérer comme une mesure préventive à mettre en place de façon systématique ou ponctuelle dans les établissements de santé du Québec. La consultation des parties prenantes a permis de dégager plusieurs problématiques faisant obstacle à une recommandation favorable à un usage des probiotiques dont le niveau de preuve scientifique de ses bienfaits est faible, même dans une situation exceptionnelle et ponctuelle. Parmi ces contraintes, mentionnons la gestion et les autorisations au cas par cas par les comités de pharmacologie, les mesures préventives actuelles qui seraient plus efficaces que l'usage des probiotiques pour prévenir les DACD, qui sont bien implantées au Québec et dont la portée est beaucoup plus étendue, et une certaine crainte d'un relâchement et d'une augmentation du taux de DACD dans les établissements au Québec si l'INESSS faisait une recommandation favorable à l'usage des probiotiques en prévention des DACD.

Forces et limites de l'évaluation

La présente analyse s'appuie sur une méthodologie rigoureuse faisant appel à une recherche systématique de littérature dans plusieurs banques de données et sites spécialisés en recherche de littérature grise (rapports d'ETS, GPC), une évaluation de la qualité méthodologique des documents scientifiques retenus selon des critères de sélection précis et une synthèse systématique et quantifiée sous forme de méta-analyse. Par ailleurs, l'INESSS a porté une attention particulière à considérer seulement les résultats relativement auxquels une DACD était fortement plausible en raison de l'utilisation de tests diagnostiques ayant une bonne valeur prédictive positive chez tous les patients ayant une DAA. Par ailleurs, différentes analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer l'effet de différents facteurs sur les résultats

(ex. : concentration, âge, devis, études individuelles). Il est également à noter que certaines formulations pourraient être homologuées par Santé Canada et ne pas être présentées dans le présent avis parce qu'aucune étude scientifique n'a été publiée sur ces formulations.

D'après la recherche systématique de la littérature, aucune revue systématique publiée n'avait évalué l'efficacité des différentes formulations de probiotiques en fonction des combinaisons d'espèces, de souches et de genres microbiens, comme cela a été fait dans le cadre du présent projet, et ce, en incluant toutes les données disponibles sous forme de publication de type ECRA, d'études quasi-expérimentales ou de données présentées dans le cadre de conférences sous la forme de résumé. Les méthodes existantes pour calculer les biais de publication sont inappropriées lorsque le nombre d'études combinées est petit. Ainsi, même s'il ne semble pas y avoir de biais de publication dans les analyses effectuées, la présence de ce biais ne peut être complètement exclue. En effet, seules les études publiées en anglais ou en français ont été sélectionnées et les thèses n'ont pas été recherchées. De plus, il est possible que des résumés de conférences ou des études présentes dans des thèses de doctorat, sans avoir été publiées dans une revue indexée dans les bases de données consultées, n'aient pas été repérés. Cependant, aucune étude en cours concernant la prévention des DACD n'a été répertoriée sur le site de ClinicalTrials.gov pour le produit Bio-K+, outre celle du Centre de recherche du centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), cessée au printemps 2014. Selon les informations obtenues par le fabricant, l'arrêt de cette étude s'est fait d'un commun accord entre BioK Plus International et le CRCHUM à la suite de problèmes de recrutement des sujets et en raison d'une situation médicale et familiale d'un des investigateurs qui ont compromis le bon déroulement de l'étude. Il devenait alors impératif d'y mettre un terme, parce que le CRCHUM a toujours répondu aux normes de qualité les plus rigoureuses en matière de recherche clinique. De plus, des études sur d'autres produits probiotiques pourraient être en cours et ne pas avoir été repérées.

Par ailleurs, il existe plusieurs limites inhérentes aux études primaires mentionnées dans le présent avis. La majorité avait pour objectif principal de mesurer l'utilisation de probiotiques dans la prévention d'une DAA. Bien que des résultats sur l'effet des probiotiques sur la prévention des DACD soient rapportés dans les études retenues, la grande majorité d'entre eux le sont comme objectif secondaire. Par conséquent, concernant bon nombre de ces études, le niveau de puissance statistique est inadéquat et ne permet donc pas de montrer une réduction significative en faveur des probiotiques. L'avantage de la méta-analyse est d'augmenter la taille de l'échantillon global en combinant les résultats des études individuelles. Par conséquent, on augmente ainsi la puissance statistique de l'analyse et on réduit la largeur de l'IC de l'estimation ponctuelle de l'effet global. Vu le manque de données individualisées dans les études retenues, il n'a pas été possible d'isoler les caractéristiques de sujets à risque de DACD qui répondaient le mieux aux probiotiques. Cependant, les populations à l'étude étaient toutes sous antibiothérapie et généralement hospitalisées. Par ailleurs, les auteurs des études n'indiquent pas si leurs études ont été effectuées dans un contexte épidémiologique particulier (ex. : éclosion comportant la souche hypervirulente NAP1). Cette information aurait été utile afin de pouvoir faire des analyses de sensibilité en fonction d'elle. Une autre limite inhérente à la revue systématique concerne les études incluses. D'un point de vue méthodologique, les études quasi-expérimentales présentent des faiblesses, mais elles sont généralement plus représentatives des avantages réels dans un environnement moins contrôlé. De par le caractère multifactoriel des DACD, même les ECRA comportent des facteurs confusionnels qui ne sont pas considérés dans la répartition des sujets entre les groupes à l'étude (ex. : types d'antibiotiques et mode d'administration en fonction du risque de DACD, porteur asymptomatique ou historique au-delà

de 3 mois avant l'entrée dans l'étude, usage de médicaments agissant sur le système immunitaire, prédisposition de certains individus à réagir plus spécifiquement aux antibiotiques ou encore des variantes individuelles associées au métabolisme, aux habitudes de vie et à la composition du microbiome). Ces facteurs pourraient en partie expliquer l'hétérogénéité observée dans certaines méta-analyses malgré la stratification des données selon la composition des formulations de probiotiques. Enfin, selon la recherche effectuée, les avantages de la prise de probiotiques pour prévenir une DACD chez des sujets sous antibiothérapie traités dans la communauté sont inconnus.

Plusieurs parties prenantes ont été consultées dans le cadre de ce projet. Par contre, l'INESSS n'a pas fait de consultations élargies pour collecter d'autres données expérientielles et relever les préoccupations particulières de tous les établissements de santé du Québec au regard de l'usage des probiotiques en prévention des DACD. Si des données existent dans les établissements, les cliniciens sont invités à publier leurs résultats dans une revue révisée par les pairs en vue d'une éventuelle inclusion dans les revues systématiques avec méta-analyse sur le sujet. Les fabricants de probiotiques qui ont obtenu une licence de mise en marché délivrée par Santé Canada n'ont pas été invités à transmettre de l'information sur des données non publiées, à l'exception de la compagnie Bio-K Plus International, qui était à l'origine de la demande faite au cabinet ministériel du MSSS. Il est donc possible qu'il y ait des données manquantes dans la méta-analyse réalisée par l'INESSS.

L'INESSS n'envisage pas d'effet clinique vu le statu quo favorisé dans le présent avis. **Avant d'instaurer un changement de pratique en prévention des DACD, il apparait important, au regard de la présente analyse, de prioriser un usage restreint des antibiotiques ainsi que l'adhésion aux mesures de désinfection de l'environnement et celles relatives aux bonnes pratiques de prévention et de contrôle des infections.** Il importe de se questionner sur les objectifs visés par ces nouvelles démarches et les acteurs en bénéficiant le plus, en centrant la décision sur le patient sous antibiothérapie, qu'il soit hébergé dans un centre de soins de longue durée, admis à l'hôpital pour un long séjour ou transféré dans la communauté après une brève admission dans une unité de soins de courte durée.

CONCLUSION

La prévention est un domaine de la santé où l'approche peut être à la fois individuelle et populationnelle. Les mesures visent généralement à prévenir les maladies, depuis la réduction des facteurs de risques, les traitements pour limiter le développement et l'évolution jusqu'à la réduction des conséquences sur la santé. La pratique clinique préventive procure des avantages aux patients, mais peut aussi en avoir sur les coûts de santé et la pérennité du système public de santé. Malgré le programme de surveillance, les mesures de contrôle des infections, les programmes d'antibiogouvernance dans plusieurs établissements du Québec et la sensibilisation des professionnels de la santé à cette problématique, il y a encore des infections chez une catégorie de patients hospitalisés ou hébergés dans les centres de soins de longue durée. Par contre, ces situations se résorbent une fois qu'il y a un accroissement des mesures d'hygiène et de contrôle des infections. Avec le caractère multifactoriel des DACD, il est difficile de cibler avec exactitude les individus qui contracteront une infection, mais un certain profil se dessine à l'aide des facteurs de risque déterminés. Offrir une option de traitement préventif supplémentaire à ces individus plait bien à l'esprit, surtout en considérant les effets sur la santé et la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, il semble prématuré d'offrir à tous les patients sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de santé du Québec, des probiotiques dont le niveau de preuve de leur efficacité est faible, considérant les avantages des autres mesures de prévention et de contrôle des infections et de surveillance des antimicrobiens, dont la portée est plus étendue.

D'autres études de bonne qualité méthodologique, prenant en considération des facteurs confusionnels qui, jusqu'à maintenant, n'étaient pas considérés dans les études publiées et dans un contexte où les mesures de prévention des infections et de surveillance des antibiotiques sont normalisées, permettraient de mieux évaluer les avantages. Des chercheurs indépendants, ou les fabricants de probiotiques dont le niveau de preuve scientifique de leur efficacité est faible, pourraient réaliser un ECRA basé sur des critères méthodologiques et cliniques validés et reconnus, ayant une puissance statistique suffisante pour évaluer les avantages en prévention des DACD. Cet essai multicentrique serait réalisé dans divers milieux au Québec et au Canada où les taux de DACD sont plus faibles et plus élevés que le taux de DACD de base moyen répertorié. Cet essai permettrait de comparer des capsules de placebo à des capsules contenant les agents probiotiques, à une dose d'au moins 50 x 10^9 UFC par jour, chez des patients adultes prenant des antibiotiques reconnus pour faire augmenter fortement le risque de DACD et en documentant les autres facteurs qui peuvent influencer le développement d'une DACD et qui sont encore méconnus à l'heure actuelle.

En attendant ces nouvelles données, dans un contexte où les mesures préventives sont normalisées, l'usage des probiotiques dans les établissements de santé du Québec n'est pas recommandé sauf dans un contexte de recherche. Il apparaît également important, au regard de la présente analyse, de prioriser un usage restreint des antibiotiques ainsi que l'adhésion aux mesures de désinfection de l'environnement et celles relatives aux bonnes pratiques de prévention et de contrôle des infections.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Formulations de probiotiques	Population	Recommandations	Niveau de preuve scientifique	Appréciation globale de l'ensemble de la preuve
Saccharomyces boulardii	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii*. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet
Saccharomyces boulardii	Enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii*. (Recommandation forte)	Faible	Il n'y a pas d'avantage par rapport aux conséquences organisationnelles et au risque potentiel de relâchement des autres mesures préventives.
Lactobacillus casei Shirota	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus casei Shirota* seul. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet

Formulations de probiotiques	Population	Recommandations	Niveau de preuve scientifique	Appréciation globale de l'ensemble de la preuve
Lactobacillus plantarum 299v	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus plantarum 299v*. (Recommandation forte)	Insatisfaisant chez l'adulte et inconnu chez l'enfant	Sans objet
Lactobacillus rhamnosus GG	Patients, peu importe l'âge, sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus rhamnosus* GG seul. (Recommandation forte)	Insatisfaisant chez l'adulte et chez l'enfant	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei LBC80R*^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus CLR2*^{MD}	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}. (Recommandation forte)	Faible	Il n'y a pas d'avantage par rapport aux conséquences organisationnelles et au risque potentiel de relâchement des autres mesures préventives.

Lactobacillus acidophilus CL1285[MD], *Lactobacillus casei LBC80R*[MD] et *Lactobacillus rhamnosus CLR2*[MD]	Enfants et femmes enceintes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CL1285[MD], *Lactobacillus casei* LBC80R[MD] et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2[MD]. (Recommandation forte)	Inconnu	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUL20 et *Bifidobacterium lactis CUL34*	Adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 et *Bifidobacterium lactis* CUL34. (Recommandation forte)	Insatisfaisant	Sans objet
Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUL20 et *Bifidobacterium lactis CUL34*	Enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec, en vue de prévenir une DACD	Dans l'état actuel des connaissances, **il n'est pas recommandé** d'offrir ou d'administrer systématiquement ou de façon ponctuelle, à l'exception d'un contexte de recherche, une formulation de probiotiques composée *Lactobacillus acidophilus* CUL60, *Lactobacillus acidophilus* CUL21, *Bifidobacterium bifidum* CUL20 et *Bifidobacterium lactis* CUL34. (Recommandation forte)	Inconnu	Sans objet

ANNEXE A

Appréciation de l'ensemble de la preuve

	Saccharomyces boulardii	*Lactobacillus acidophilus* CL1285[MD], *Lactobacillus casei* LBC80R[MD] et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2[MD]
Population	Enfants	Adultes
Niveau de preuve scientifique de l'efficacité (capsule)	Faible	Faible
Niveau de preuve scientifique que les probiotiques sont sécuritaires	Faible	Élevé (mais faible dans les cas particuliers, par exemple les personnes dont le système immunitaire est affaibli)
Aspects physiopathologiques	Le développement d'une DACD est un phénomène multifactoriel qui suscite beaucoup d'incertitude quant à la physiopathologie et au cycle de vie de la bactérie *C. difficile*, aux facteurs intrinsèques propres au patient (ex. : âge, immunodépression) le rendant plus susceptible de contracter une DACD primaire ou secondaire (récidive) en présence de facteurs de risque externes (ex. : prise d'un antibiotique), aux rôles du microbiote et à l'effet de la diminution de certaines espèces ou genres microbiens sur la bactérie *C. difficile*, aux caractéristiques propres aux différentes classes ou générations d'antibiotiques qui ont un effet sur la composition du microbiome. Il est difficile de cibler avec exactitude les individus qui contracteront une DACD. Les DACD peuvent causer des complications pouvant entrainer la mort ou des conséquences graves pour le patient. Le risque associé à la prise d'antibiotiques, indépendamment des classes ou des générations, varie de 1,6 à 10,6 selon que le patient est à l'hôpital ou dans la communauté. Une éclosion dans une unité d'un hôpital augmente le risque des patients hospitalisés, en particulier s'ils sont sous antibiothérapie et sont plus susceptibles de contracter une DACD.	
Aspects épidémiologiques	Le risque de base dans les établissements au Québec est d'environ 0,5 %. Un patient peut présenter plusieurs facteurs de risque, ce qui fait augmenter son risque individuel mais en général, les enfants ont un risque plus faible que celui des adultes, lequel s'accroit avec l'âge. Le taux de DACD chez les usagers sous antibiothérapie rapportés dans les études effectuées au Canada et retenues dans le cadre des présents travaux variait de 0,9 % à 5,8 % (les études ont été effectuées de 2003 à 2014).	
Aspects technologiques	Malgré la plausibilité, sur le plan microbiologique, métabologénique et immunologique, de l'efficacité des probiotiques, il demeure de l'incertitude concernant leur effet sur l'atténuation des symptômes associés à une infection à *C. difficile* et sur la protection contre ce type d'infection. Certains mécanismes d'action sont partagés par plusieurs agents probiotiques alors que d'autres sont spécifiques aux espèces et d'autres, aux souches.	
	• Formulation non brevetée, plusieurs fabricants peuvent la produire • Insensible aux antibiotiques • Véhicule sans particularité pour la protection gastro-intestinale • Indication de Santé Canada pour la prévention des DAA, mais pas d'allégation santé spécifique à la souche	• Formulation brevetée • Souches sensibles à plusieurs antibiotiques • Différentes bases de boisson répondant aux besoins de différentes clientèles (ex. : allergie, intolérance, problème dysphagique) • Les capsules sont à libération ciblée et ont un enrobage entérosoluble qui protège les agents probiotiques de l'environnement gastro-intestinal. • Cette formulation est la seule dont l'allégation santé en prévention des DACD est approuvée par Santé Canada.
Aspects cliniques	Aucun GPC recensé dans la littérature consultée et dont la qualité est jugée moyenne ou élevée ne recommande l'utilisation de probiotiques en prévention des DACD. Seul le GPC du WSES, jugé de faible qualité [Sartelli *et al.*, 2015], recommande une utilisation potentielle des probiotiques comme traitement d'appoint aux antibiotiques pour les patients dits « immunocompétents » qui présentent un risque accru de DACD. En 2014, l'UETMIS du CHU de Québec a recommandé, dans son rapport d'ETS, que les probiotiques soient introduits comme mesure exceptionnelle uniquement et dans des unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD. Ils recommandent également que les probiotiques ne soient pas administrés aux personnes qui présentent des risques de complication, tels que l'immunodépression, des antécédents de chirurgie gastro-intestinale, l'installation d'un cathéter veineux central ou la comorbidité. L'UETMIS du CUSM, dans ses rapports de 2011 et de 2016, ne recommande pas l'utilisation de probiotiques du type *Lactobacillus* de routine en prévention des DACD chez les adultes sous antibiothérapie et hospitalisés. La majorité des établissements du Québec ont mis en place des mesures de contrôle des infections et un programme d'antibiogouvernance pour répondre notamment aux exigences d'Agrément Canada. Dans un premier temps, les mesures de contrôle ont un effet sur le développement de l'infection (par le contrôle de l'usage des antibiotiques) et dans un deuxième temps, sur la transmission ou la propagation de la bactérie favorisant la colonisation (par les mesures d'hygiène). La colonisation chez un patient peut se transformer en DACD si, par la suite, il prend un antibiotique. Selon les GPC consultés, les mesures préventives contre la transmission de *C. difficile* qui ont obtenu le meilleur niveau de preuve sont la désinfection de l'environnement du patient qui souffre d'une DACD à l'aide d'une solution d'hypoclorite de sodium (eau de Javel) (niveau de preuve élevé selon les auteurs), l'hygiène des mains ou les mesures de barrière (port de gants) après avoir été en contact avec un patient atteint de DACD ou son environnement (niveau preuve moyen selon les auteurs), l'usage de matériel jetable (niveau preuve moyen selon les auteurs) et l'isolement du patient (niveau preuve moyen selon les auteurs). Seuls les documents de	

	Saccharomyces boulardii	*Lactobacillus acidophilus* CL1285[MD], *Lactobacillus casei* LBC80R[MD] et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2[MD]
	l'INSPQ et du CPS-IDIC parlent de l'importance de mettre en place un programme de surveillance de l'antibiothérapie parmi l'ensemble des mesures préventives, alors que trois GPC abordaient la transplantation de microbiote fécal (TMF) comme solution de rechange aux antibiotiques chez des patients qui ont subi de multiples récidives de DACD. Selon les données obtenues d'Agrément Canada, le taux de conformité aux pratiques relatives à l'hygiène des mains dans tous les secteurs de soins de santé visités (22 hôpitaux et 11 CHSLD) au Québec était de 82 % en 2015. Une revue systématique récente sur l'efficacité des programmes d'antibiogouvernance en prévention des DACD rapporte que les mesures persuasives (ex. : guides de pratique, enseignement, révision post-prescription) permettaient une réduction des DACD d'environ 51 % au seuil de signification statistique (RR = 0,49 [IC à 95 % : 0,24-1,01] p < 0,05, I^2 = 77 %) alors que les programmes restrictifs permettraient une réduction d'environ 54 % (RR = 0,46 [IC à 95 % : 0,38-0,56] p < 0,0001, I^2 = 31 %). Selon les données obtenues d'Agrément Canada, le taux de conformité aux pratiques relatives à l'optimisation de l'utilisation des antimicrobiens, dans tous les secteurs de soins de santé visités au Québec, était de 90 % en 2015. En analysant de façon comparative les réductions de risque de DACD en fonction du type de mesure préventive, dont l'usage des probiotiques, on remarque que le niveau de preuve de l'efficacité de chacune d'elle est faible, et ce, en raison des limites méthodologiques des études. En théorie, chaque mesure cible des étapes relativement différentes du cycle de vie de la bactérie et de celui de l'infection. Elles ne seraient donc pas en compétition, mais plutôt complémentaires si l'on reconnait les mécanismes d'action qui ont été attribués à chacune d'elles. Toutefois, les mesures telles que les mesures de prévention et de contrôle des infections, les mesures de désinfection et les programmes d'antibiogouvernance ont une portée beaucoup plus étendue que celle de l'usage de probiotiques ou celle du recours à la TMF. En effet, il est plausible qu'elles aient des répercussions sur la prévention d'un ensemble d'infections et de problèmes associés à un usage inadéquat des antibiotiques, dont le développement et la propagation des gènes de résistance.	
Applicabilité	Pourrait être bénéfique chez certains groupes de population qui présentent des facteurs de risque et certaines conditions de santé, où les conséquences d'une DACD pourraient menacer la qualité de vie et même entraîner la mort; toutefois, la gestion doit être faite au cas par cas, selon les facteurs de risque et les conditions de santé individuels (approche individuelle plutôt que populationnelle). La charge de travail des cliniciens serait plus lourde. Entreposage à 4 °C s'il s'agit d'une boisson, sinon à la température ambiante de la pharmacie	
	Utilisation **non conforme** aux critères de Santé Canada	Utilisation **en conformité** avec les critères de Santé Canada (approbation de l'indication)
Acceptabilité	Facilité d'administration • Les capsules sont une moins bonne option pour les enfants et les personnes ayant des problèmes de dysphagie.	Facilité d'administration • Les capsules sont une moins bonne option pour les enfants et les personnes ayant des problèmes de dysphagie. • Prise de 2 à 12 heures après les antibiotiques, car les souches sont sensibles à divers degrés aux différentes sous-sous-classes. Conséquences sur l'organisation des soins et des services.
	<u>Attentes, préférences et valeurs des patients</u>, des usagers ou des proches d'usagers concernant les effets, les risques et les coûts de l'intervention. • Selon les inconvénients d'une DACD, certains patients pourraient choisir de prendre des probiotiques s'ils sont informés de façon éclairée sur les avantages et les risques. • Généralement, les individus croient aux bienfaits des probiotiques et sont prêts à débourser de l'argent pour les utiliser. Mais attention à la désinformation (campagnes de marketing sur différents produits qui n'apportent pas nécessairement les bienfaits escomptés; informations fournies dans les publicités qui ne sont pas toujours fiables). <u>Préférences et valeurs des intervenants</u> du système de la santé et des services sociaux • Scepticisme quant aux mécanismes d'action et aux avantages des probiotiques en prévention des DACD	
Impacts potentiels de la mise en œuvre	Conséquences organisationnelles rapportées dans les documents consultés • Aucune Préoccupations soulevées par les parties prenantes Comité de pharmacologie • Leur décision d'inscrire un médicament ou autre produit sur le formulaire est faite en fonction des données probantes issues de la littérature, des comparaisons (avantages et désavantages des médicaments ou des produits pour les mêmes indications, déjà inscrites sur le formulaire), du coût comparatif et de l'incidence budgétaire. • Étant donné que les probiotiques n'ont pas de DIN, et que les départements de pharmacie se sont départis de produits sans DIN, laissant la gestion de ces produits au magasin général ou à d'autres départements, les produits pourraient ne pas être évalués. • Lorsque le produit est disponible sous forme liquide, il y a aussi des préoccupations relatives à l'entreposage et à la chaîne de froid qui doit être respectée. APES • Selon un des experts consultés, étant donné le faible taux de mise en œuvre des mesures recommandées dans la circulaire 2011-021, l'APES recommande d'attitrer au programme d'antibiogouvernance au moins 1 pharmacien d'établissement, expert en infectiologie, pour 250 lits de soins de courte durée, sans oublier l'ajout de ressources	Conséquences organisationnelles observées dans les documents consultés • La pharmacie d'hôpital devrait être responsable d'entreposer et de dispenser les probiotiques, de faire le suivi des ordonnances et de vérifier l'adhésion des patients. • Des problématiques ont été observées lorsque la distribution des probiotiques est sous la responsabilité du Service de nutrition clinique. Préoccupations soulevées par les parties prenantes Comité de pharmacologie • Leur décision d'inscrire un médicament ou un autre produit sur le formulaire est faite en fonction des données probantes de la littérature, des comparaisons (avantages et désavantages des médicaments ou des produits pour les mêmes indications, déjà inscrites sur le formulaire), du coût comparatif et de l'incidence budgétaire. • Étant donné que les probiotiques n'ont pas de DIN, et que les départements de pharmacie se sont départis de produits sans DIN pour en laisser la gestion au magasin général ou à d'autres départements, les produits pourraient ne pas être évalués. • Lorsque le produit est disponible sous forme liquide, il y a aussi des préoccupations relatives à l'entreposage et à la chaîne de froid qui doit être respectée. APES : • Selon un des experts consultés, vu le faible taux de mise en œuvre des mesures recommandées dans la circulaire 2011-021, l'APES recommande d'attitrer au programme d'antibiogouvernance au moins 1 pharmacien d'établissement, expert en infectiologie, pour 250 lits de soins de courte durée, sans oublier l'ajout de ressources

	Saccharomyces boulardii	*Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD}, *Lactobacillus casei* LBC80R^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2^{MD}
	spécifiques additionnelles. Aspects économiques • Pour avoir une incidence budgétaire, le niveau de preuve d'un effet positif doit être moyen à élevé pour que les économies escomptées soient le plus réalistes possible. Le niveau de preuve faible ne permet pas de faire des analyses d'incidence budgétaire dans lesquelles les décideurs pourraient avoir confiance. Par conséquent, dans l'état actuel des connaissances, le seul constat qui peut être établi est que l'utilisation des probiotiques a un coût, soit celui de leur achat.	spécifiques additionnelles. Aspects économiques • Pour avoir une incidence budgétaire, le niveau de preuve d'un effet positif doit être modéré à élevé pour que les économies escomptées soient le plus réalistes possible. Le niveau de preuve faible ne permet pas de faire des analyses d'incidence budgétaire dans lesquelles les décideurs pourraient avoir confiance. Par conséquent, dans l'état actuel des connaissances, le seul constat qui peut être établi est que l'utilisation des probiotiques a un coût, soit celui de leur achat de leur gestion et de leur distribution.
Décision consensuelle	Dans l'état actuel des connaissances, malgré un niveau de preuve faible que l'utilisation de la formulation de probiotiques composée de *Saccharomyces boulardii* est sécuritaire et bénéfique en prévention des DACD, l'évaluation de l'ensemble de la preuve ne montre pas un avantage suffisant pour émettre une recommandation en faveur d'un usage systématique ou ponctuel chez les enfants sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec. Vu l'absence de preuve concernant l'usage de cette formulation chez les femmes enceintes, les risques pourraient surpasser les avantages pour cette catégorie de la population.	Dans l'état actuel des connaissances, malgré **un niveau de preuve élevé** que l'utilisation de la formulation de probiotiques composée de *Lactobacillus acidophilus CL1285*^{MD}, *Lactobacillus casei LBC80R*^{MD} et *Lactobacillus rhamnosus CLR2*^{MD} est sécuritaire et **un niveau de preuve faible** qu'elle procure des avantage en prévention des DACD, l'évaluation de l'ensemble de la preuve ne montre pas un avantage suffisant pour émettre une recommandation en faveur **d'un usage systématique** chez les adultes sous antibiothérapie et hospitalisés dans un établissement de soins de santé du Québec. Vu l'absence de preuve concernant l'usage de cette formulation chez les enfants et les femmes enceintes, les risques pourraient surpasser les avantages pour ces deux catégories de la population. Chez les individus dont le système immunitaire est affaibli, les risques pourraient surpasser les avantages, et ce, malgré un niveau de preuve faible en faveur de cette formulation de probiotiques.

ANNEXE B

Échelles du niveau de preuve et de la force des recommandations

Le niveau de preuve est établi selon l'échelle présentée dans le tableau B1 et la force des recommandations est établie selon l'interprétation et l'implication dans la pratique, présentées dans le tableau B2.

Tableau B1 Classification de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Définitions
Élevé	**Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/ fiabilité, impact clinique, « généralisabilité »).** Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	**La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive.** Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	**Tous ou la plupart des critères ont obtenus une appréciation négative.** Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insatisfaisant	**Les données disponibles sont insuffisantes.** Les évaluateurs n'ont aucune confiance du lien entre l'effet estimé et les objectifs d'intervention.
Inconnu	**Aucune donnée scientifique n'est disponible dans la littérature consultée.** Il est impossible de tirer des conclusions dû à l'absence de donnée.

Tableau B2 Interprétation des recommandations et implications dans la pratique

Force des recommandations	Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Implications
Recommandation forte	Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que pour la grande majorité des patients, des usagers ou des proches aidants : les avantages surpassent les inconvénients OU les inconvénients l'emportent sur les avantages.	La recommandation peut être appliquée à la plupart des patients, des usagers ou des proches aidants, dans la plupart des situations, sans réserve OU la recommandation ne peut en aucun cas être appliquée à la plupart des patients, des usagers ou des proches aidants, dans la plupart des situations.	Concernant les patients, les usagers ou les proches aidants : la plupart choisiraient l'intervention recommandée. Concernant les professionnels : la plupart des patients, des usagers et des proches aidants devraient recevoir l'intervention recommandée. Les cliniciens devraient suivre une recommandation de ce type, à moins qu'il existe une raison claire et incontestable de faire le contraire. Concernant les décideurs : la recommandation peut être adoptée dans la plupart des situations.
Recommandation avec réserve	Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance moyen, que pour certains patients, usagers ou proches aidants : les avantages surpassent les inconvénients OU les inconvénients l'emportent sur les avantages.	La recommandation peut être appliquée à certains patients, usagers ou proches aidants, dans certaines situations OU la recommandation ne peut pas être appliquée à certains patients, usagers ou proches aidants, dans certaines situations. Les autres options d'intervention disponibles devraient être considérées. La recommandation	Concernant les patients, les usagers ou les proches aidants : le choix de l'intervention recommandée variera selon les préférences et les situations particulières individuelles. Concernant les professionnels : différents choix seront adaptés selon les patients, les usagers ou les proches aidants. Les cliniciens devraient généralement suivre une recommandation de ce type, mais les différentes options d'intervention devront être envisagées. La prise de

Force des recommandations	Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Implications
		doit être appliquée avec précaution. La meilleure action à entreprendre peut différer selon les circonstances ou les préférences du patient, de l'usager, du proche aidant ou selon le contexte organisationnel.	décision est partagée en considérant les préférences et les circonstances. Concernant les décideurs : la prise de décision pourra nécessiter un débat et une consultation plus vaste auprès des parties prenantes.
Recommandation de bonne pratique	Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance assez élevé, que les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique applicable à la plupart des patients, des usagers et des proches aidants.	Aucune preuve scientifique n'est établie. Cependant, les données expérientielles laissent supposer que la recommandation pourrait être appliquée à certains patients, usagers ou proches aidants, dans certaines conditions.	Concernant les patients, les usagers, les proches aidants, les professionnels et les décideurs : la décision sera prise au cas par cas, en considérant les préférences des patients, des usagers ou des proches aidants, les circonstances cliniques, le jugement du clinicien ou le contexte organisationnel.

RÉFÉRENCES

Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: Pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol 2016;14(10):609-20.

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Clostridium difficile - Fiche technique santé – sécurité : agents pathogènes [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds36f-fra.php.

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

Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Sewell B, Hutchings H, et al. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and Clostridium difficile diarrhoea in older people admitted to hospital: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial (PLACIDE). Health Technol Assess 2013b;17(57):1-140.

Allen UD. Clostridium difficile in paediatric populations. Paediatr Child Health 2014;19(1):43-54.

Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, Wang GP. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea. J Clin Microbiol 2013;51(9):2884-92.

Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA). Article 13 du Règlement (CE) no 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [amendé en 2012]. Parlement européen; 2012. Disponible à : http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1924-20121129&from=EN.

Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus Cl1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Gastroenterol 2007;21(11):732-6.

Bertazzoni E, Donelli G, Midtvedt T, Nicoli J, Sanz Y. Probiotics and clinical effects: Is the number what counts? J Chemother 2013;25(4):193-212.

Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. Biomed J 2014;37(4):178-83.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.

Brown KA, Fisman DN, Moineddin R, Daneman N. The magnitude and duration of Clostridium difficile infection risk associated with antibiotic therapy: A hospital cohort study. PLoS One 2014;9(8):e105454.

Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(5):2326-32.

Bush LM, De Almeida KN, Martin G, Perez MT. Probiotic-associated Bifidobacterium septic prosthetic joint arthritis. Infect Dis Clin Pract 2013;22(4):e39-e41.

Bussières M, L'Espérance S, Coulombe M, Rhainds M. Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et au Clostridium difficile chez l'adulte hospitalisé. Rapport d'évaluation 03-14. Québec, Qc : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHU de Québec; 2014. Disponible à : https://www.chudequebec.ca/getmedia/0fce2484-06fd-44dd-b057-95778332248e/RAP_03_14_DAA_DACD_VF.aspx.

Bussières M, Larocque B, Coulombe M, Rhainds M. L'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier. Rapport d'évaluation 02-10. Québec, Qc : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ); 2010. Disponible à : https://www.chudequebec.ca/getmedia/cba602c5-8c86-4eb2-8df8-4347c4e631ed/RAP_02_10_PROBIOTIQUES_VF.aspx.

Butler M, Olson A, Drekonja D, Shaukat A, Schwehr N, Shippee N, Wilt TJ. Early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile: Update. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Disponible à : https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/604/2208/c-difficile-update-report-160502.pdf.

Butler M, Bliss D, Drekonja D, Filice G, Rector T, MacDonald R, Wilt T. Effectiveness of early diagnosis, prevention, and treatment of Clostridium difficile infection. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011. Disponible à : https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/115/772/CER-31_Cdiff_20111220.pdf.

Can M, Besirbellioglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective study. Med Sci Monit 2006;12(4):PI19-22.

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl 2):1-26.

Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: A meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013;68(9):1951-61.

Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: A systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(2):142-52.

Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(6):628-45.

Dubberke ER, Reske KA, Noble-Wang J, Thompson A, Killgore G, Mayfield J, et al. Prevalence of Clostridium difficile environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am J Infect Control 2007a;35(5):315-8.

Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile—Associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. Clin Infect Dis 2007b;45(12):1543-9.

Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69(7):1748-54.

Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, Flandrois JP. Saccharomyces boulardii fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. Clin Infect Dis 1998;27(1):222-3.

Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989;66(5):365-78.

Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: Epidemiology and clinical implications. BMC Infect Dis 2015;15:516.

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

Gilca R, Fortin E, Frenette C, Gourdeau M. Surveillance des diarrhées associées à Clostridium difficile au Québec. Bilan du 19 août 2007 au 16 août 2008. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2008. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/894_RapportCdifficileAout2007-2008.pdf.

Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(5):CD006095.

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11(8):506-14.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'activités 2015-2016 du Laboratoire de santé publique du Québec. Québec, Qc : INSPQ; 2016a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2212_rapport_activites_laboratoire_sante_publique.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2015-2016. Québec, Qc : INSPQ; 2016b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/6518.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2014-2015. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/4155.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Diarrhées associées au *Clostridium difficile*. Résultats de surveillance 2013-2014. Québec, Qc : INSPQ; 2014. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/printpdf/279.

International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Probiotics: A consumer guide for making smart choices. Sacramento, CA : ISAPP; 2016. Disponible à : http://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2016/02/Consumer-Guidelines-probiotic.pdf.

Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis 2012;16(11):e786-92.

Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157(12):878-88.

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

Kamdeu Fansi AA, Guertin JR, LeLorier J. Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. J Med Econ 2012;15(1):53-60.

Kamhuber C, Hörist-Kollmann S, Rek A, Eckhardt G, Zauner A, Gabriel P, et al. Preventing antibiotic associated diarrhoea using a probiotic Lactobacillus Casei preparation. Z Gastroenterol 2009;47(5):P1 [abstract].

Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczynski M, Galant K, Zych A, et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—Is the time right to revise probiotic safety guidelines? Clin Microbiol Infect 2011;17(10):1589-92.

Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(5):583-90.

Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1011-9.

Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics 2005;115(1):178-81.

Leong C et Zelenitsky S. Treatment strategies for recurrent Clostridium difficile infection. Can J Hosp Pharm 2013;66(6):361-8.

Lestin F, Pertschy A, Rimek D. Fungemia after oral treatment with Saccharomyces boulardii in a patient with multiple comorbidities. Dtsch Med Wochenschr 2003;128(48):2531-3.

Li FC et Liu L. The status and strategy of antibiotics abuse in our country [article en chinois cité dans Tang *et al.*, 2016]. Chin J of Clinical Rational Drug Use 2014;(26):175-7.

Lomax AR et Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: A review of the evidence from studies conducted in humans. Curr Pharm Des 2009;15(13):1428-518.

Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med 2011;365(18):1693-703.

Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012;489(7415):220-30.

Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect 1999;5(5):290-2.

Maidens C, Childs C, Przemska A, Dayel IB, Yaqoob P. Modulation of vaccine response by concomitant probiotic administration. Br J Clin Pharmacol 2013;75(3):663-70.

Maziade PJ, Andriessen JA, Pereira P, Currie B, Goldstein EJ. Impact of adding prophylactic probiotics to a bundle of standard preventative measures for Clostridium difficile infections: Enhanced and sustained decrease in the incidence and severity of infection at a community hospital. Curr Med Res Opin 2013;29(10):1341-7.

McFarland LV. An observation on inappropriate probiotic subgroup classifications in the meta-analysis by Lau and Chamberlain. Int J Gen Med 2016;9:333-6.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. Am J Gastroenterol 1995;90(3):439-48.

Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: Patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin Infect Dis 2010;50(2):194-201.

Miller M, Florencio S, Eastmond J, Reynolds S. Results of two prospective randomized studies of Lactobacillus GG to prevent C. difficile infection in hospitalized adults receiving antibiotics. Dans : Abstracts: 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology; 2008 : 578-9 [abstract K-4200].

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Circulaire – Mise en œuvre d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques en établissement de santé. Normes et pratiques de gestion, Tome II (2011-021). Québec, Qc : MSSS; 2011. Disponible à : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/dfeaec2f73c3d1c68525656b00163b18/64dda98c0e305cc4852578b70065be3c/$FILE/2011-021.pdf.

Ministero della Salute. Guidelines on probiotics and prebiotics. Revision May 2013 [Linee guida su probiotici e prebiotici. Revisione maggio 2013]. Rome, Italie : Ministero della Salute; 2013. Disponible à : http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_ulterioriallegati_ulteriorealleg at o_0_alleg.pdf.

Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(8):1058-64.

Oliver SG, Winson MK, Kell DB, Baganz F. Systematic functional analysis of the yeast genome. Trends Biotechnol 1998;16(9):373-8.

Piechno S, Seguin P, Gangneux JP. Fongémie à Saccharomyces boulardii : méfiez-vous de la levure [Saccharomyces boulardii fungal sepsis: Beware of the yeast]. Can J Anaesth 2007;54(3):245-6.

Pillai A et Nelson R. Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD004611.

Reddi AH et Reddi A. Bone morphogenetic proteins (BMPs): From morphogens to metabologens. Cytokine Growth Factor Rev 2009;20(5-6):341-2.

Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, Depix MS, Garcia P, Perez C, et al. Saccharomyces cerevisiae fungemia after Saccharomyces boulardii treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol 2003;36(1):41-3.

Ritchie M et Romanuk T. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. PLoS One 2012;7(4):e34938.

Roy U, Jessani L, Rudramurthy S, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al. Seven cases of Saccharomyces fungaemia related to use of probiotics. Mycoses 2017;60(6):375-80.

Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. J Clin Pharm Ther 2008;33(6):663-8.

Santé Canada. Lignes directrices – Bactériothérapie fécale utilisée dans le traitement de l'infection à Clostridium difficile qui ne répond pas aux traitements classiques. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/fecal_microbiota-bacterio_fecale-2016-fra.pdf (consulté le 28 février 2017).

Santé Canada. Lignes directrices – Utilisation de microorganismes probiotiques dans les aliments. Ottawa, ON : Santé Canada; 2009. Disponible à : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/legislation/probiotics_guidance-orientation_probiotiques-fra.pdf.

Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, et al. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015;10:38.

Schubert AM, Rogers MA, Ring C, Mogle J, Petrosino JP, Young VB, et al. Microbiome data distinguish patients with Clostridium difficile infection and non-C. difficile-associated diarrhea from healthy controls. MBio 2014;5(3):e01021-14.

Seto G. Prevalence of antibiotic-associated diarrhea after introduction of Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei in adult patients treated with high-risk antibiotics - A prospective case series. Personnal communication on unpublised data. 2009.

Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with Saccharomyces boulardii in children with acute lower respiratory tract infections. Benef Microbes 2013;4(4):329-34.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

Sinclair A, Xie X, Saab L, Dendukuri N. Lactobacillus probiotics in the prevention of diarrhea associated with Clostridium difficile: A systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis. CMAJ Open 2016;4(4):E706-E718.

Sinclair A, Xie X, Dendukuri N. The use of Lactobacillus probiotics in the prevention of antibiotic associated clostridium difficile diarrhea. Report no. 54. Montréal, Qc : Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2011. Disponible à : http://www.mcgill.ca/tau/files/tau/muhc_tau_2011_54_probiotic.pdf.

Slimings C et Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: Update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69(4):881-91.

Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol 2013;108(4):478-98.

Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: A prospective study. Gastroenterology 1989;96(4):981-8.

Surendran Nair M, Amalaradjou MA, Venkitanarayanan K. Antivirulence properties of probiotics in combating microbial pathogenesis. Adv Appl Microbiol 2017;98:1-29.

Tang C, Cui L, Xu Y, Xie L, Sun P, Liu C, et al. The incidence and drug resistance of Clostridium difficile infection in Mainland China: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:37865.

Theriot CM et Young VB. Interactions between the gastrointestinal microbiome and Clostridium difficile. Annu Rev Microbiol 2015;69:445-61.

Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. Saccharomyces boulardii fungemia caused by treatment with a probioticum. BMJ Case Rep 2012;2012

Titeica G, Prémont A, Maranda C, Lair C, Drolet C, Lepage-Savary D, et al. La prévention et le contrôle des infections nosocomiales. Plan d'action 2015-2020 - État d'avancement des travaux - Bilan et faits saillants. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-209-01W.pdf.

Trautmann M, Synowzik I, Nadji-Ohl M, Con Voigt T, Reiter W. Fungemia due to Saccharomyces cerevisiae var. boulardii. Chemother J 2008;17(2):57-61.

Trick W, Sokalski S, Levato J, Sweis R, Veleeparambil S, Johnson S, Weinstein RA. Hospital-wide evaluation of probiotic administration as primary prevention of Clostridium difficile infection (CDI) in a tertiary care hospital. Open Forum Infect Dis 2015;2(Suppl 1):S235 [abstract 971].

Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2013;47(5):437-9.

Vernaya M, McAdam J, Hampton MD. Effectiveness of probiotics in reducing the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in elderly patients: A systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep 2017;15(1):140-64.

Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 2017;72(1):1-18.

Zunic P, Lacotte J, Pegoix M, Buteux G, Leroy G, Mosquet B, Moulin M. Fongémie à Saccharomyces boulardii. À propos d'un cas. Therapie 1991;46(6):498-9.