

## UTILISATION DES PROBIOTIQUES EN NEONATOLOGIE

### Présentation :



#### PharmAlp Defenses (1x30 caps.)

- **1 capsule** contient  $3 \times 10^9$  (3 milliards) bactéries
  - *Lactobacillus helveticus* : 1 milliard CFU
  - *Bifidobacterium bifidum* : 1 milliard CFU
  - *Bifidobacterium infantis* : 1 milliard CFU
  - Fructo-Oligosaccharide : **FOS** 0.080 g
  - Oxyde de **zinc** : 1.5 mg
- Complément alimentaire (Pharmalp SA Conthey)
- **Prix** : 28 Frs (Code article : 463844)

→ = Pro-biotiques

= Pré-biotique

= Diminue infections

### Pratiques en Néonatalogie aux HUG (protocole commun CHUV/Lausanne - HUG)

| INDICATIONS<br>POSOLOGIE<br>RISQUES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PREPARATION<br>Voir schéma détaillé en page 4<br>du protocole                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MODE<br>D'ADMINISTRATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | PARTICULARITES                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Traitement prophylactique de l'entérococolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré &lt;32 SA ou &lt;1500g avec alimentation entérale même minimale (dès que le tube digestif est utilisé).</p> <p>Traitement à débiter dès 72h de vie si l'enfant est autonome, indépendant du volume d'alimentation.</p> <p><b>Dose :</b><br/>2 milliards de bactéries par jour en 4 doses pendant 28 jours soit 0.6 mL de solution diluée (= 0.5 milliards de bactéries) 4x/jour<br/>--&gt; STOP au plus tard à 36 SA (32+4)</p> | <p><b>Travailler de manière à éviter une contamination de l'environnement</b></p> <p>Ouvrir 1 capsule et la diluer dans 3.6 mL d'eau ppi<br/>- Mélanger la solution<br/>- Stable pendant 30 min</p> <p>La solution diluée fraîchement préparée peut être utilisée pour l'administration chez plusieurs enfants.</p> <p><b>Information:</b> les petites particules qui restent visibles en suspension dans le liquide sont les excipients. Les bactéries sont solubles dans l'eau.</p> | <p>Avec le repas.<br/>- Prélever 0.6 mL de la solution diluée à l'aide d'une seringue orale de 1 mL<br/>- Administrer la solution puis le lait à l'enfant.</p> <p>Exemple: si un patient reçoit une alimentation de 2 mL chaque 2h, le patient aura 4 repas où il recevra 0.6mL de probiotiques + 2 mL de lait et 8 repas avec 2 mL de lait seulement.</p> | <p>A remplacé Inflanor caps. hors commerce et PharmAlp Pro-D</p> <p>Pharmalp Défenses peut être administré de manière concomitante avec des antibiotiques.</p> |

→ Contre-indications : Patient à jeun ou NEC avérée

### Données de la littérature

Pharmalp Defenses n'est pas un médicament, c'est un complément alimentaire indiqué pour le renforcement des défenses immunitaires.<sup>1</sup> Il est fabriqué au Canada et exporté dans une dizaine

de pays dont la Suisse. Le produit est fabriqué selon les normes GMP assurant sa qualité pharmaceutique et bénéficie d'une allégation santé au Canada. Sa composition à base de 3 milliards de bactéries de type *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium infantis*. C'est un probiotique à 3 souches contenant également un **prébiotique (fructo-oligosaccharides)** qui correspond aux critères recommandés pour le traitement prophylactique de l'entéocolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré. Pharmaalp Pro-D avait remplacé l'Infloran (retiré du commerce) dans son utilisation en néonatalogie aux HUG et au CHUV. Dans la nouvelle formule PharmaAlp Défenses, la teneur en fructo-oligosaccharides a été légèrement augmentée et de l'oxyde de zinc a été ajouté. Le **zinc** a montré des effets bénéfiques en termes de prévention des infections néonatales, à des doses plus élevées. Cet ajout ne pose pas de problèmes à son utilisation en néonatalogie.

## **1. Indications et prescription dans Clinisoft:**

**Indication aux HUG en Néonatalogie :** Traitement prophylactique de l'entéocolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré <32 SA ou <1500g avec alimentation entérale même minimale.

Le traitement de probiotiques est désormais poursuivi même si des antibiotiques sont administrés de manière concomitante, au contraire de ce qui était fait pour les enfants sous Infloran.

Prescriptible dans Clinisoft : sélectionner Probiotiques Neo dans les prescriptions par défaut

## **2. Etudes cliniques et propriétés pharmacologiques:**

### **Probiotiques et prébiotiques**

Selon l'Organisation mondiale de la santé, **les probiotiques sont des bactéries vivantes** qui consommées régulièrement et en quantité suffisante, exercent un effet potentiellement bénéfique sur la santé. Les probiotiques modifient la flore intestinale et favorisent la présence des bactéries non pathogènes. Ils agiraient notamment par une modulation du système immunitaire, un renforcement de la muqueuse intestinale (production de mucus) et une action antimicrobienne. Cela améliorerait l'équilibre de la flore intestinale à long terme et la rendrait plus résistante vis-à-vis des agressions. Les prébiotiques sont des nutriments (polymère de glucide) réservés aux probiotiques. Ils ne sont pas digérés et favorisent le développement et le maintien des populations probiotiques dans la flore intestinale. **Un mélange de probiotique et de prébiotique s'appelle un symbiotique.**<sup>1</sup>

Pharmacie des HUG / [probiotiques\\_protocol.docx](#) / créé le: 14.03.17 / auteur: ceft / dernière révision 24.05.18 par ceft

Validation : ripf, naba (Néonatalogie)

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG. Seule la version la plus récente visible sur le site internet de la pharmacie des HUG fait foi (<http://pharmacie.hug-ge.ch>)

## Probiotiques en néonatalogie

La prévalence de l'entérocolite nécrosante chez les enfants de 500g à 1500g est de l'ordre de 7%, avec une mortalité élevée (20-30%). Elle survient après 7 à 32 jours de vie, le délai augmentant avec la prématurité de l'enfant. Dans les mesures préventives dont l'efficacité et la sécurité a été démontrée, on compte l'alimentation par lait maternel et l'alimentation entérale non agressive. Les probiotiques font partie des mesures dont l'évidence a été démontrée mais comportant certains risques d'utilisation.<sup>2,3</sup>

Les probiotiques ont montré une efficacité dans plusieurs études sur la prévention de la NEC mais pas sur la survenue des sepsis (Late onset sepsis).<sup>4-9</sup> Une méta-analyse a conclu sur la base de 11 études incluses que les probiotiques réduisaient l'incidence de NEC et la mortalité chez les enfants de <34 sem d'âge gestationnel et de poids <1500 g.<sup>10</sup> Une autre méta-analyse récente sur 30 études RCT a confirmé ces résultats. L'incidence de NEC sévères (stade 2 et plus) et la mortalité de toutes origines étaient réduites. Le risque de late-onset sepsis était également réduit de 12%.<sup>11</sup>

Toutefois, les études ont souvent utilisées des souches de probiotiques différentes rendant la comparaison des données difficiles et discutables et pas toutes les souches ont démontrées une efficacité.<sup>12</sup> Les produits à base de souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* semblent les plus efficaces.<sup>13</sup> De plus, la plupart des probiotiques ne sont pas enregistrés comme médicament mais comme complément alimentaire. La sécurité d'utilisation peut être remise en cause car la qualité pharmaceutique du produit n'est pas assurée. Un probiotique a notamment dû être retiré du marché aux USA en raison d'une contamination avec un champignon de type *Rhizopus oryzae* ayant entraîné le décès d'un prématuré.<sup>14</sup> Des cas de bactériémies ont également été rapportés dans d'autres pays. Ainsi, une controverse subsiste encore dans la littérature malgré les méta-analyses récentes en ce qui concerne le rapport bénéfice-risque de cette prophylaxie.

Un apport de probiotiques (*Lactobacillus* + *Bifidobacterium ssp.*) peut être recommandé dans la prévention de NEC sous réserve que la qualité pharmaceutique du produit soit assurée. Une décision commune a été prise avec le CHUV sur le choix du produit dans les deux institutions et sur le protocole suivi, de façon à assurer un suivi du traitement et de pouvoir détecter plus rapidement tout problème d'utilisation du produit.

## 3. Effets indésirables:

- Quelques rares cas de bactériémies à probiotiques ont été décrits.

## 4. Monitoring recommandé

Aucun

## 5. Mode de préparation détaillé

Voir page 4

### RÉFÉRENCES :

Notice du fabricant PharmAlp Pro D et PharmAlp Defenses / 1. <http://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2010/04/21/probiotique-prebiotique/> / 2. Neu J. Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med 2011;364:255-64 / 3. Yee Wendy H et al. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. Pediatrics 2012;129:e298-e304 / 4. Fernández-Carrocera LA et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98, F5-F9 / 5. Thomas DW, Greer FR, Committee on nutrition. Probiotics and Prebiotics in pediatrics. Pediatrics 2010; 126 :1217-1231 / 6. Alfaleh K et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane database Syst Rev. 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD005496.pub4 / 7. EPSGHAN. Enteral nutrient supply for preterm infants : commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50 : 85-91 / 8. Frost BL, Caplan MS. Probiotics and prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. Curr Opin Pediatr 2011 ; 23 : 151-5 / 9. Jacobs SE et al. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics 2013;132:1055-1062 / 10. Deshpande G et al. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics 2010;125:921-30 / 11. Dermyshe E et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. Neonatology 2017;112:9-23 / 12. Oncel MY et al. Lactobacillus Reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014;99:F110-F115 / 13. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. BMC Med. 2011;9(1):92. doi:10.1186/1741-7015-9-92. / 14. Abrahamsson TR. Not all probiotic strains prevent necrotising enterocolitis in premature infants The Lancet 2016 ;387 :624-5

Département de l'Enfant et de l'adolescent  
Service de néonatalogie et Soins Intensifs de pédiatre  
Lapy/raco/grme / caal/ceft/ 02.05.2017- MAJ ceft 26.10.17 / 24.05.18

## PREPARATION DES PROBIOTIQUES (PharmAlp Defenses)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Etape 1 :</b><br/><b>Préparation du matériel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gants + carré protection bleu</li> <li>- Seringues orales/entérales ENFIT 1mL + bouchons</li> <li>- Seringue IV 5mL</li> <li>- Eau PPI + 1 godet</li> </ul>  | <p><b>Etape 2 :</b><br/><b>Travailler de manière à éviter de contaminer l'environnement</b></p> <p>Avec les gants, préparer la solution en diluant 1 capsule avec 3.6 mL d'EPPI dans un godet</p>                                                                                                                                                                       | <p><b>Etape 3 :</b><br/><b>Préparer 5-6 doses de 0.6 mL avec 1 capsule (pour plusieurs patients)</b></p> <p><b>Etiqueter et bouchonner les seringues :</b><br/>nom du médicament, date et heure précise de la préparation</p>  |
| <p><b>Etape 4 :</b><br/><b>Jeter le carré bleu avec le matériel dans la poubelle.</b><br/><b>Désinfecter la surface de travail</b></p>  <p><b>Etape 5 :</b><br/><b>Administer la dose puis le lait du repas et valider dans SISIF</b></p>                      | <p><b>Posologie individuelle</b><br/><b>0.6 mL 4x/jour</b></p> <p><b>Quand ?</b><br/>Mêmes horaires pour tous les patients.<br/>8h30- 14h30- 20h30- 2h30<br/><b>Doses à re préparer à chaque horaire</b></p> <p><b>Pour qui ?</b><br/>Prématuré &lt; 32 SA ou &lt;1500g, dès alimentation minimale<br/>A partir de J3 jusqu'à J28.<br/>Poursuite du traitement même si patient sous antibiotiques<br/>Consulter le <a href="#">protocole</a> sur WIKI</p> | <p><b>ATTENTION :</b></p> <p>Une gélule = 3 milliards de bactéries !</p> <p>Stabilité d'une dose :<br/>30 minutes seulement !</p>                                                                                                                                                                                 |