

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Annexes complémentaires
Revue systématique avec méta-analyses

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



Efficacité et innocuité des probiotiques en prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Annexes complémentaires
Revue systématique avec méta-analyses

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

Avec la collaboration de
Stéphane Gilbert
et Frédéric St-Pierre

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

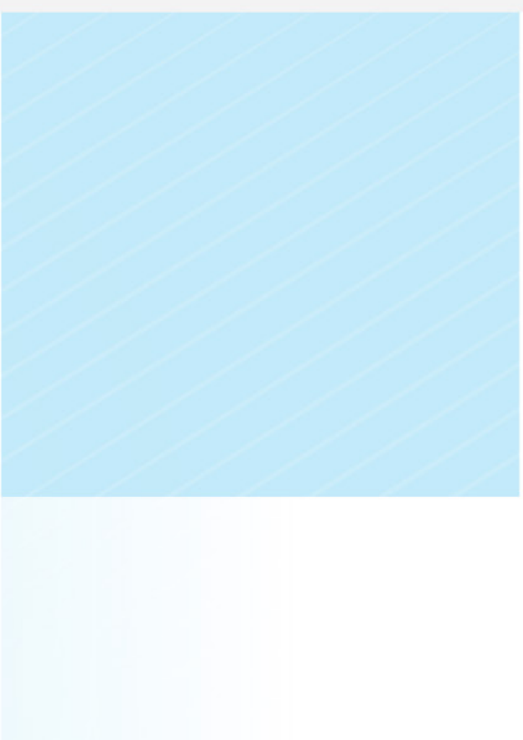


TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION	1
ANNEXE B SÉLECTION DE LA LITTÉRATURE.....	2
ANNEXE C LISTE DES DOCUMENTS INCLUS	4
ANNEXE D DOCUMENTS EXCLUS DE LA 2 ^E SÉLECTION	7
ANNEXE E RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES REVUES SYSTÉMATIQUES	11
ANNEXE F RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES.....	12
ANNEXE G RÉSULTATS D'EXTRACTION	16
Revues systématiques retenues	16
Extraction de données des études retenues pour la méta-analyse.....	32
ANNEXE H GRAPHIQUES SUPPLÉMENTAIRES DES MÉTA-ANALYSES.....	84
ANNEXE I APPRÉCIATION GLOBALE DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE SCIENTIFIQUE	90
Probiotiques	91
<i>Saccharomyces boulardii</i> - adulte.....	91
<i>Saccharomyces boulardii</i> - enfant	91
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota.....	91
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	91
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A1	Stratégie de recherche pour répondre aux questions de recherche	1
Tableau C1	Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS.....	4
Tableau C2	Liste des revues systématiques incluses	6
Tableau D1	Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion	7
Tableau E1	Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR	11
Tableau F1	Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA.....	12
Tableau F1	Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite)	13
Tableau F1	Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite)	14
Tableau F2	Évaluation de la qualité méthodologique des études quasi-expérimentales	15
Tableau G1	Caractéristiques des revues systématiques incluses dans la présente revue systématique.....	16
Tableau G2	Répartition des études incluses dans les revues systématiques.....	30
Tableau G3	Données de base des études.....	32
Tableau G4	Prises d'antibiotiques	40
Tableau G5	Caractéristiques des patients enrôlés sur études	44
Tableau G6	Traitement de probiotiques ou placebo.....	53
Tableau G7	Incidence de DACD	59
Tableau G8	Récidives des infections à <i>C. difficile</i>	63
Tableau G9	Autres paramètres analysés dans les publications.....	64
Tableau G10	Données extraites des GPC	67
Tableau G11	Effets indésirables répertoriés dans les ECRA (incluant ceux exclus pour la dimension efficacité)	73
Tableau G12	Résumé des revues systématiques rapportant des effets indésirables.....	76
Tableau G13	Avis concernant les probiotiques répertoriés du site de Santé Canada	79
Tableau G14	Précautions et mises en garde	83
Tableau G15	Contre-indications extraites de la monographie de Santé Canada sur les produits de santé naturels concernant les probiotiques	83
Tableau H1	Retrait des études individuelles sur l'effet de <i>S. boulardii</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	84
Tableau H2	Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet <i>S. boulardii</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	84
Tableau H3	Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de <i>S. boulardii</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	84
Tableau H4	Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de <i>L. casei Shiromota</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	85
Tableau H5	Retrait des études individuelles sur l'effet de <i>L. rhamnosus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	85
Tableau H6	Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet de <i>L. rhamnosus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	85
Tableau H7	Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de <i>L. rhamnosus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	86
Tableau H8	Retrait des études individuelles sur l'effet de <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285MD, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80RMD et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2MD sur la prévention	

des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	86
Tableau H9 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet de <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285MD, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80RMD et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2MD sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	86
Tableau H10 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285MD, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80RMD et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2MD sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	87
Tableau H11 Retrait des études individuelles sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	87
Tableau H12 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	87
Tableau H13 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	88
Tableau H14 Retrait des études individuelles sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	88
Tableau H15 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	88
Tableau H16 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet du genre <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> sur la prévention des diarrhées associées à <i>C. difficile</i>	89
Tableau I1 Classification de la qualité de la preuve scientifique	90
Tableau I2 Appréciation globale de la preuve scientifique par type de formulation de probiotiques ..	91

LISTE DES FIGURES

Figure B1 Diagramme de flux pour la recherche des études cliniques	2
Figure B2 Diagramme de flux pour la recherche des revues systématiques	3

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

Tableau A1 Stratégie de recherche pour répondre aux questions de recherche

AAD-CDAD-Probiotiques

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)

Dates de la recherche : 10 juin 2016

Limites : 1990-2016; anglais et français

- #1 probiotics[majr]
- #2 diarrhea[majr:noexp] OR clostridium difficile[majr]
- #3 #1 AND #2
- #4 probiotic*[tiab] AND (AAD[tiab] OR CDAD[tiab] OR (antibiotic*[ti] AND diarrhea[ti]) OR (acute[ti] AND diarrhea[ti]) OR (clostridium[ti] AND difficile[ti] AND diarrhea[ti]))
- #5 (AAD[tiab] OR CDAD[tiab] OR (antibiotic*[ti] AND diarrhea[ti]) OR (acute[ti] AND diarrhea[ti]) OR (clostridium[ti] AND difficile[ti] AND diarrhea[ti]))
- #6 lactobacillus[tiab] OR saccharomyces[tiab] OR bifidobacterium[tiab] OR streptococcus salivarius[tiab] OR bacillus coagulan*[tiab] OR streptococcus thermophilus[tiab]
- #7 #5 AND #6
- #8 #3 OR #4 OR #7

Embase (OvidSP)

Date de la recherche : 10 juin 2016

Limites : 1990-2016; anglais et français

- #1 (antibiotic* AND diarrhea).ti,ab.
- #2 (clostridium AND difficile AND diarrhea).ti,ab.
- #3 (1 OR 2) AND probiotic*.ti,ab.

EBM Reviews : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Date de la recherche : 10 juin 2016

Limites : 2005 à juin 2016; anglais et français

- #1 (antibiotic* AND diarrhea).ti,ab.
- #2 (clostridium AND difficile AND diarrhea).ti,ab.
- #3 1 OR 2

ANNEXE B

Sélection de la littérature

Figure B1 Diagramme de flux pour la recherche des études cliniques

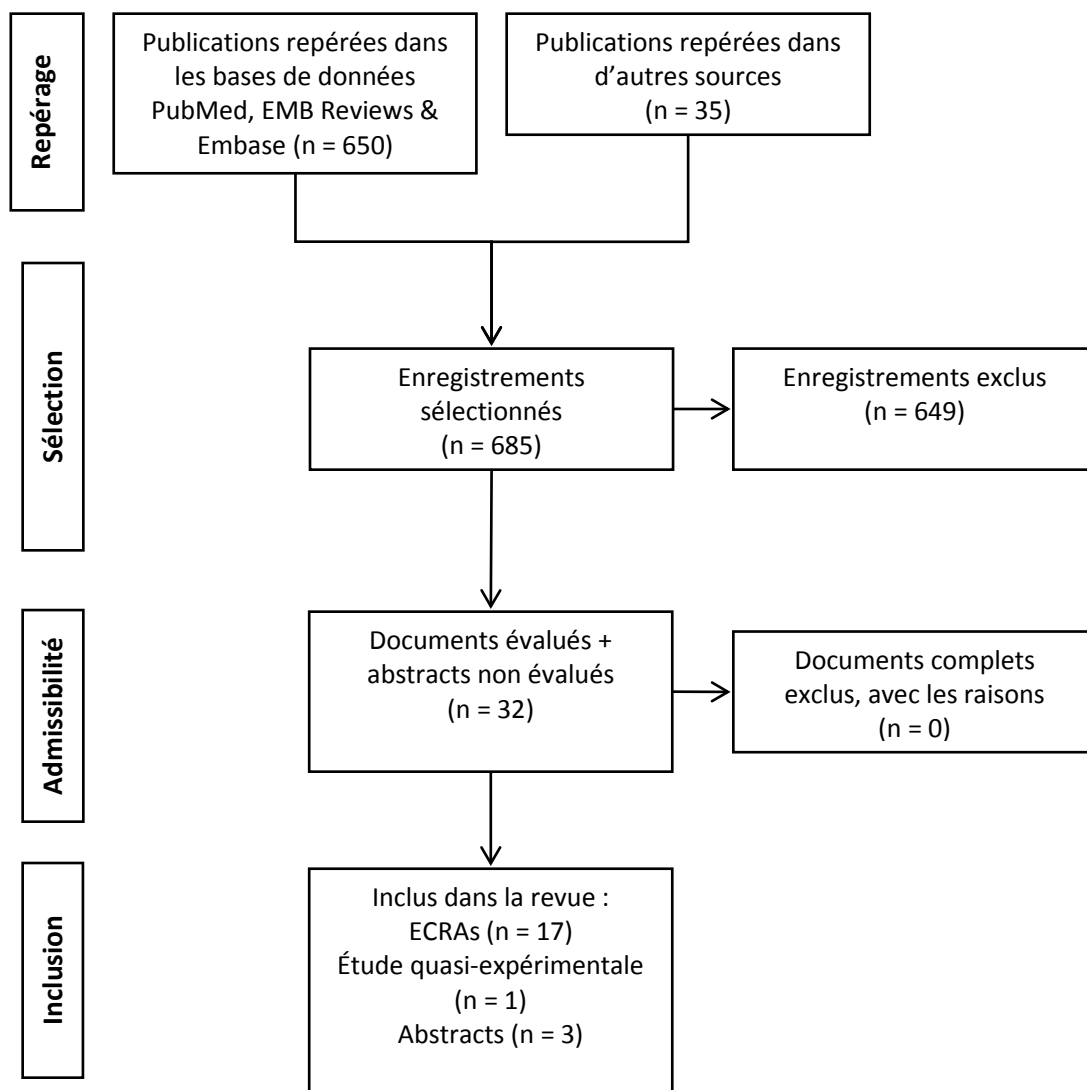
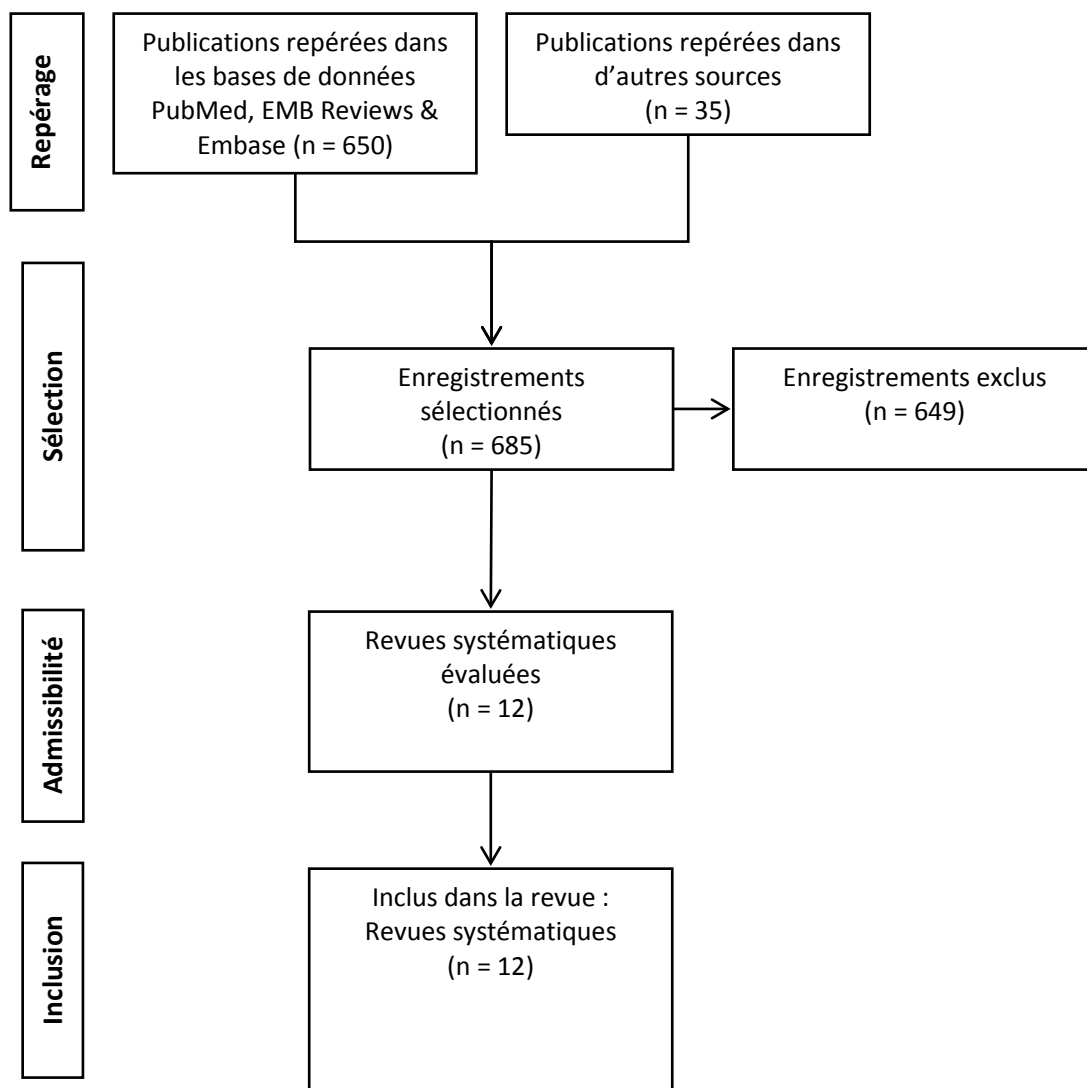


Figure B2 Diagramme de flux pour la recherche des revues systématiques



Parmi les 650 publications repérées dans la banque EndNote, 12 revues systématiques portant sur la prévention des DAA par l'administration de probiotiques ont été identifiées. Ces revues systématiques ont été utilisées afin d'identifier des ECRA et des études de cohortes qui n'auraient pas été repérés dans les banques de données à partir de la stratégie de recherche utilisée.

ANNEXE C

Liste des documents inclus

Tableau C1 Liste des études incluses dans la revue systématique de l'INESSS

Références	Identification de la publication utilisée dans le présent document **
Essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA)	
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 2013;382(9900):1249-57.	Allen 2013 (QÉ)
Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Maunula L, Isolauri E. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: A randomized study. Pediatrics 1999;104(5):e64.	Arvola 1999 (QÉ)
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.	Can 2006 (QM)
Ehrhardt S, Guo N, Hinz R, Schoppen S, May J, Reiser M, et al. Saccharomyces boulardii to prevent antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Open Forum Infect Dis 2016;3(1):ofw011.	Ehrhardt 2016 (QM)
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.	Gao 2010 (QÉ)
Klarin B, Wullt M, Palmquist I, Molin G, Larsson A, Jeppsson B. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of Clostridium difficile in critically ill patients treated with antibiotics. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52(8):1096-102.	Klarin 2008 (QM)
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.	Kotowska 2005 (QÉ)
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.	McFarland 1995 (QÉ)
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]. (Résumé de conférence)	Miller 2008
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.	Morrow 2010 (QF)
Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, Miller LE. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. Vaccine 2014;32(4):458-63.	Ouwehand 2014 (QM)
Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: Effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. Int Microbiol 2004;7(1):59-62.	Plummer 2004 (QM)

Références	Identification de la publication utilisée dans le présent document **
Essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA)	
Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. Saccharomyces boulardii for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2012;107(6):922-31.	Pozzoni 2012 (QÉ)
Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: Effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(1):154-61.	Ruszczynski 2008 (QM)
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.	Shan 2013 (QM)
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.	Surawicz 1989 (QM)
Wong S, Jamous A, O'Driscoll J, Sekhar R, Weldon M, Yau CY, et al. A Lactobacillus casei Shirota probiotic drink reduces antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: A randomised controlled trial. Br J Nutr 2014;111(4):672-8.	Wong 2014 (QM)
Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I. Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: A double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Infect Dis 2003;35(6-7):365-7.	Wullt 2003 (QM)
Étude quasi-expérimentale	
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.	Maziade 2013 (QM)
Trick W, Sokalski S, Levato J, Sweis R, Veleparambil 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]. (Résumé de conférence)	Trick 2015
Étude de cohorte	
Kamhuber C, Hörst-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]. (Résumé de conférence)	Kamhuber 2008

* Évaluation de la qualité méthodologique : ECRA selon CASP (x/6 points); Études de cohorte selon CASP (x/5 points)

** Identification de la publication utilisée dans le présent document (QÉ : qualité élevée, QM : qualité modérée; QF : qualité faible; QTF : qualité très faible pour les études de cohorte seulement)

Tableau C2 Liste des revues systématiques incluses

Références	Identification de la publication utilisée dans le présent document **
Avadhani A et Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—A meta-analysis. J Am Acad Nurse Pract 2011;23(6):269-74.	Avadhani, 2011 (QM)
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.	Sinclair, 2011 (QM)
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.	Johnston, 2012 (QÉ)
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.	Goldenberg, 2013 (QÉ)
Wu ZJ, Du X, Zheng J. Role of Lactobacillus in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. Chin Med J (Engl) 2013;126(21):4154-61.	Wu, 2013 (QÉ)
Bussières M, L'Espérance S, Coulombe M, Rhainds M. Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associ�es 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.	Bussières, 2014 (UETMIS CHU) (Q�)
McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of C. difficile infections: A meta-analysis and systematic review. Antibiotics (Basel) 2015;4(2):160-78.	McFarland, 2015 (QM)
Lau CS et Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Int J Gen Med 2016;9:27-37.	Lau, 2016 (QM)
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, 2016 (Q�)
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.	Butler, 2016 (Q�)
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.	Vernaya, 2017 (QM)

*  valuation de la qualité méthodologique des revues systématiques selon la grille R-AMSTAR

** Identification de la publication utilis e dans le présent document (Q  : qualité  lev e, QM : qualité mod r e; QF : qualité faible; QTF : qualité très faible)

ANNEXE D

Documents exclus de la 2^e sélection

Tableau D1 Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining <i>Lactobacillus acidophilus</i> CI1285 and <i>Lactobacillus casei</i> in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Can J Gastroenterol</i> 2007;21(11):732-6.	Les DACD n'ont pas été confirmées par des tests diagnostiques validés et reconnus chez 100% des sujets ayant une DAA ou du moins chez 50% de ceux ayant une DAA et pour lequel le nombre de DAA dans chacun des groupes est au moins de 50
Duman DG, Bor S, Ozutemiz O, Sahin T, Oguz D, Istan F, et al. Efficacy and safety of <i>Saccharomyces boulardii</i> in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to <i>Helicobacter pylori</i> eradication. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2005;17(12):1357-61.	Les DACD n'ont pas été confirmées par des tests diagnostiques validés et reconnus chez 100% des sujets ayant une DAA ou du moins chez 50% de ceux ayant une DAA et pour lequel le nombre de DAA dans chacun des groupes est au moins de 50
Georgieva M, Pancheva R, Rasheva N, Usheva N, Ivanova L, Koleva K. Use of the probiotic <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized Bulgarian children: A randomized, controlled trial. <i>J of IMAB</i> 2015;21(4):895-900.	Une seule étude faite avec cette formulation
Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic <i>Lactobacillus</i> preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: Randomised double blind placebo controlled trial. <i>BMJ</i> 2007;335(7610):80.	Une seule étude faite avec cette formulation
Imase K, Takahashi M, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Tanaka M, et al. Efficacy of <i>Clostridium butyricum</i> preparation concomitantly with <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy in relation to changes in the intestinal microbiota. <i>Microbiol Immunol</i> 2008;52(3):156-61.	Une seule étude faite avec cette formulation
Kyriakos N, Papamichael K, Roussos A, Theodoropoulos I, Karakoidas C, Smyrnidis A, et al. A lyophilized form of <i>Saccharomyces boulardii</i> enhances the <i>Helicobacter pylori</i> eradication rates of omeprazole-triple therapy in patients with peptic ulcer disease or functional dyspepsia. <i>Hospital Chronicles</i> 2013;8(3):127-33.	Concentration de <i>S. boulardii</i> insuffisante
Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of <i>Saccharomyces boulardii</i> in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. <i>J Infect</i> 1998;36(2):171-4.	Concentration de <i>S. boulardii</i> insuffisante

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Lönnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of <i>Lactobacillus plantarum</i> reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. <i>J Clin Gastroenterol</i> 2010;44(2):106-12.	Les DACD n'ont pas été confirmées par des tests diagnostiques validés et reconnus chez 100% des sujets ayant une DAA ou du moins chez 50% de ceux ayant une DAA et pour lequel le nombre de DAA dans chacun des groupes est au moins de 50
McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of <i>Saccharomyces boulardii</i> in combination with standard antibiotics for <i>Clostridium difficile</i> disease. <i>JAMA</i> 1994;271(24):1913-8.	Les patients devaient avoir une infection à <i>C. difficile</i> active
Nord CE, Lidbeck A, Orrhage K, Sjöstedt S. Oral supplementation with lactic acid-producing bacteria during intake of clindamycin. <i>Clin Microbiol Infect</i> 1997;3(1):124-32.	Une seule étude faite avec cette formulation
Safdar N, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. <i>J Clin Pharm Ther</i> 2008;33(6):663-8.	Les DACD n'ont pas été confirmées par des tests diagnostiques validés et reconnus chez 100% des sujets ayant une DAA ou du moins chez 50% de ceux ayant une DAA et pour lequel le nombre de DAA dans chacun des groupes est au moins de 50
Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. <i>Arch Med Sci</i> 2010;6(1):56-64.	Les DACD n'ont pas été confirmées par des tests diagnostiques validés et reconnus chez 100% des sujets ayant une DAA ou du moins chez 50% de ceux ayant une DAA et pour lequel le nombre de DAA dans chacun des groupes est au moins de 50
Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of <i>Lactobacillus GG</i> on antibiotic-associated diarrhea: A randomized, placebo-controlled trial. <i>Mayo Clin Proc</i> 2001;76(9):883-9.	Une seule étude faite avec cette formulation
Rafiq R, Pandey D, Osman SM, Masood R, Donepudi I, Norkus E, et al. Prevention of <i>Clostridium difficile</i> (C-difficile) diarrhea with probiotic in hospitalized patients treated with antibiotics. <i>Gastroenterology</i> 2007;132(4 Suppl 2):A-187 [abstract S1167].	Une seule étude faite avec cette formulation
Flatley EA, Wilde AM, Nailor MD. <i>Saccharomyces boulardii</i> for the prevention of hospital onset <i>Clostridium difficile</i> infection. <i>J Gastrointest Liver Dis</i> 2015;24(1):21-4.	Revue rétrospective et résultats exprimés par jours d'hospitalisation et non par patient
Nagata S, Asahara T, Wang C, Suyama Y, Chonan O, Takano K, et al. The effectiveness of <i>Lactobacillus</i> beverage in controlling infections among the residents of an aged care facility: A randomized placebo-controlled double-blind trial. <i>Ann Nutr Metab</i> 2016;68(1):51-9.	Résultats non présentés par patients atteints de CD

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard SA, Tompkins TA. Effectiveness of <i>Lactobacillus helveticus</i> and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Br J Nutr</i> 2016;116(1):94-103.	Aucun cas de CD répertorié
Panic N, Tufegdzic M, Boccia S, Stokic M, Bulajic M. Prophylactic use of <i>Saccharomyces boulardii</i> probiotics in preventing antibiotic-associated diarrhea: A single center hospital-based case-control study in Serbia. <i>Epidemiol Biostat Public Health</i> 2015;12(4):e11607-1-e11607-6.	Aucun cas de CD répertorié
Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A decade of experience in primary prevention of <i>Clostridium difficile</i> infection at community hospital using the probiotic combination <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285, <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R, and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2 (Bio-K+). <i>Clin Infect Dis</i> 2015;60(Suppl 2):S144-7.	Article supplément, pas d'information additionnelle par rapport à l'article de 2013 du même auteur
Barker A, Duster M, Valentine S, Archbald-Pannone L, Guerrant R, Safdar N. Probiotics for <i>Clostridium difficile</i> infection in adults (PICO): Study protocol for a double-blind, randomized controlled trial. <i>Contemp Clin Trials</i> 2015;44:26-32.	Protocole seulement
Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. Commercially available probiotic drinks containing <i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. <i>World J Gastroenterol</i> 2014;20(42):15837-44.	Comparaison entre 2 préparations de probiotiques, aucun groupe contrôle sans bactéries
Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>J Hosp Infect</i> 2013;84(2):159-65.	Aucun cas de CD répertorié
Pirker A, Stockenhuber A, Remely M, Harrant A, Hippe B, Kamhuber C, et al. Effects of antibiotic therapy on the gastrointestinal microbiota and the influence of <i>Lactobacillus casei</i> . <i>Food Agric Immunol</i> 2013;24(3):315-30.	Présentation des données
Kamdeu Fansi AA, Guertin JR, LeLorier J. Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea. <i>J Med Econ</i> 2012;15(1):53-60.	Étude de coût, aucun cas de CD répertorié (conservé pour la section sur les impacts potentiels de la mise en œuvre)
Allen SJ, Wareham K, Bradley C, Harris W, Dhar A, Brown H, et al. A multicentre randomised controlled trial evaluating lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older people admitted to hospital: The PLACIDE study protocol. <i>BMC Infect Dis</i> 2012;12:108.	Protocole d'étude seulement

Documents exclus	Raisons de leur exclusion
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.	Revue
Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with vancomycin and Saccharomyces boulardii. Am J Gastroenterol 1989;84(10):1285-7.	Pas de groupe comparateur

ANNEXE E

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques

Tableau E1 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR

Items	Questions	Auteur, année																		Vernaya, 2017		Bussières, 2014 (UETMIS CHUQ)	
		Butler, 2016		Lau, 2016		Sinclair, 2016		McFarland, 2015		Goldenberg, 2013		Wu, 2013		Jonhston, 2012		Sinclair, 2011		Avadhani, 2011					
		#1 (MT)	#2 (AL)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (SG)	#1 (MT)	#2 (AL)	#1 (MT)	#2 (AL)
1	Le plan de recherche établi a priori est-il fourni ?	4	4	3	3	3	4	3	4	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3
2	la sélection des études et l'extraction des donn�es ont-elles été faites par au moins deux personnes?	4	4	1	1	4	2	1	1	4	4	4	4	3	4	2	2	4	4	4	4	4	4
3	la recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4
4	la nature de la publication (littérature grise, par exemple) �tait-elle un critère d'inclusion?	3	3	2	3	1	3	4	4	4	4	2	3	2	4	3	3	3	3	2	3	2	3
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	2	2	2	3	2	1	4	4	2	3	3	1	4	3	4	4	3	4	4	4
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiqu�es?	3	3	3	4	3	4	3	4	4	4	3	4	4	4	3	4	3	4	3	3	4	4
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été �valu�e et consign�e?	4	4	1	1	4	4	1	1	2	3	2	4	4	4	2	4	2	1	2	2	2	2
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilis�e adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	2	1	1	2	4	1	2	3	4	1	2	4	4	2	4	1	2	2	2	3	4
9	Les méthodes utilis�es pour combiner les résultats des études sont-elles appropri�es?	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	2	4	3	4	1	3	3	4	2	3	3
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été �valu�e?	1	2	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	4	4	2	2	1	1	1	2	3	3
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	4	2	3	3	3	3	2	3	4	2	2	3	3	3	1	2	2	3	3	4	4
Total		80%	86%	61%	68%	75%	84%	68%	68%	89%	95%	68%	75%	86%	86%	70%	70%	68%	70%	70%	75%	82%	86%
�valuation globale de la qualité		Bonne		Moyenne		Bonne		Moyenne		Bonne		Moyenne		Bonne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Bonne	

La qualité méthodologique est établie selon la grille R-AMSTAR : > 75% pour être consid r es de bonne qualité méthodologique, entre 50 et 74% pour être consid r es de qualité méthodologique moyenne, entre 25 et 49% pour être consid r es de faible qualité méthodologique, < 25% pour être consid r es de très faible qualité méthodologique.

ANNEXE F

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Dans les tableaux suivants sont répertoriées les évaluations des publications incluses dans la revue systématique.

Tableau F1 Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA

Questions		Allen 2013		Arvola 1999		Can 2006		Ehrhardt 2016		Gao 2010	
		#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Recherche sur les probiotiques financées par Cultech.		Financement indiqué et semble gouvernemental, donc pas d'impact majeur.		Aucune mention.		Ils mentionnent qu'aucun conflit d'intérêt n'est reporté. Le support financier provient de sources qui ne semblent pas avoir d'impact sur l'étude.		Un conflit d'intérêt potentiel, car l'étude a été financée par Bio-K+.	
Total de oui (questions 1 à 6)*		6	6	6	6	5	4	6	6	6	6
Évaluation de la qualité méthodologique		Élevée		Élevée		Modérée		Élevée		Élevée	

s. o. : sans objet

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 6. Pour que l'essai puisse être considéré de :

- qualité méthodologique bonne, la réponse aux questions 1 à 6 doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 ou 5 de ces 6 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique faible, la réponse à 3 ou moins de ces 6 questions doit être « oui ».

Tableau F1 Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite)

Questions		Klarin 2008		Kotowska 2005		McFarland 1995		Morrow 2010		Ouweland 2014	
		#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Comité d'éthique utilisé. Probi AB a fourni les produits et effectué des analyses bactériennes à l'aveugle. Deux des auteurs sont actionnaires de Probi AB.		Aucune mention.		Étude approuvée par le comité d'éthique de chaque hôpital participant. Financement reçu de la compagnie Laboratoires Biocodex qui met en marché des probiotiques.		Le financement est fait majoritairement par l'industrie et des auteurs ont reçu des compensations financières personnelles qui peuvent mettre en doute les conflits d'intérêt dont les auteurs de mentionnent pas dans la publication.		Le protocole a été approuvé par un comité d'éthique. Il est fait mention qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt, pourtant, un auteur (le premier) est employé de la compagnie DuPont Nutrition & Health qui manufacture et met en marché les probiotiques à l'étude.	
Total de oui (questions 1 à 6)*		5	5	6	6	6	6	4	4	6	6
Évaluation de la qualité méthodologique*		Modérée		Élevée		Élevée		Modérée		Élevée	

Tableau F1 Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite)

Questions		Plummer 2004		Pozzoni 2012		Ruszczynski 2008		Shan 2013		Surawicz 1989		Wong 2014	
		#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)	#1 (AL)	#2 (SG)
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Financé par Cultech Ltd qui produise les probiotiques.		Les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt et le financement semble ne pas avoir d'impact sur le déroulement de l'étude.		Aucun conflit d'intérêts. L'étude a été financée par Biomed (Lublin), donc un potentiel conflit d'intérêts peut être présent.		Un des auteurs est consultant pour Biocodex et United Pharmaceuticals et pourrait être en conflit d'intérêts.		Laboratoire Biocodex		Yakult finançait l'étude, il y a donc un conflit potentiel.	
Total de oui (questions 1 à 6)*		4	4	6	6	5	5	5	4	4	5	4	4
Évaluation de la qualité méthodologique		Modérée		Élevée		Modérée		Modérée		Modérée		Modérée	

Tableau F2 Évaluation de la qualité méthodologique des études quasi-expérimentales

Questions		Maziade 2013	
		#1 (MT)	#2 (AL)
1	Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	Oui	Oui
2	Were the participants included in any comparisons similar?	Ne sais pas	Ne sais pas
3	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	Non	Non
4	Was there a control group?	Oui	Oui
5	Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	Oui	Oui
6	Was follow-up complete, and if not, was follow-up adequately reported and strategies to deal with loss to follow-up employed?	Oui	Oui
7	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	Oui	Oui
8	Were outcomes measured in a reliable way?	Oui	Oui
9	Was appropriate statistical analysis used?	Oui	Oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		PLGH a payé tous les frais incluant ceux pour les probiotiques. Cette étude était exclusivement faite et contrôlée par « Infection Control Committee » de PLGH. Par contre, dans le comité il y a certains membres qui font partie de compagnies produisant des probiotiques.	
Total de « oui »*		7	7
Évaluation de la qualité méthodologique*		Modérée	

oui ;non ;ne sais pas ;non applicable (NA)

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 5a/b. Pour que les revues soient considérées de :

- qualité méthodologique élevée, la réponse aux 9 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 7 des 9 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique faible, la réponse à 6 des 9 questions doit être « oui »;
- qualité méthodologique très faible, la réponse à 5 questions ou moins des 9 questions, ou à aucune de ces questions, est « oui ».

ANNEXE G

Résultats d'extraction

Revues systématiques retenues

Tableau G1 Caractéristiques des revues systématiques incluses dans la présente revue systématique

Avadhani, 2011 (QM)	
Title	Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and <i>Clostridium difficile</i> -associated disease in hospitalized adults—A meta-analysis
Objective	The purpose of this article is to report findings from a meta-analysis of available studies on adult hospitalized populations to evaluate efficacy of probiotics for prevention of AAD and <i>Clostridium difficile</i> -associated disease (CDAD).
Author country	USA
Number of studies included	8 ECR only conducted after 1990
Total number of participants	1 246
Study inclusion criteria	Only conducted after 1990 English language and full text only All available studies comparing probiotics to placebo along with antibiotics
Study exclusion criteria	Studies including patients with pre-existing GI disease such as inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome Patients with compromised immune status were not participants in any of the studies included in the analysis because immunocompromised patients are at an increased risk for developing CDAD
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo
Participant characteristics	• Total n = 206, mean age = 70, participants from general medicine teaching floors, CCU, ICU, and skilled nursing facility, McKeesport Hospital, Pennsylvania • Total n = 151, age group 25–50, inpatients from Gulhane Military Medical Academy School of military medicine, Turkey • Total n = 135, mean age = 74, hospitalized patients in three London hospitals • Total n = 69, hospitalized patients > 75-year old admitted acutely to the general medical wards of a UK hospital. • Total n = 193, inpatients from University of Washington Medical center, ages (18–86) • Total n = 138, elderly patients from a UK hospital • Total n = 267, inpatients from St. Mary's Hospital, Rochester • Total n = 87, University Hospital of North Norway
Site of care dispensation	Hospital
Follow-up duration	Not specified
Results parameters	Number of AAD and DACD
Type of data analysis	Mantel-Haenszel relative risk
Sensitivity analysis	No sensitivity analysis was done
Conflict of interest and financial support	The authors report no competing interests

General conclusions	The concurrent use of probiotics and antibiotics for prevention of AAD and CDAD showed a significant RRR. The protective effect offered by probiotics evidenced by the RRR offered by probiotics based on this review, coupled with the current clinical challenge of increasing incidence of AAD and CDAD, places an important responsibility on clinicians to use and further investigate probiotics.
Methodology limits of the systematic review	• No formal steps were taken to examine for publication bias (few studies had little power) • Included studies methodology could differ and could be suboptimal. Potential limitations: unclear or inadequate allocation concealment, and no intention-to-treat analysis. Study limitation: small sample size in some trials, difference in type of probiotics and types of antibiotics used, baseline severity of illness, and difference in study populations • Statistically significant heterogeneity despite absence of clinical heterogeneity among the studies • Given the small number of studies, statistical conclusions on determinants of heterogeneity might be flawed. Based on some of these limitations, further research with RCTs is suggested. • The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.
Sinclair, 2011 (QM)	
Title	The Use of <i>Lactobacillus</i> probiotics in the Prevention of Antibiotic Associated <i>Clostridium Difficile</i> Diarrhea
Objective	To evaluate the effectiveness of <i>Lactobacillus</i> -based probiotics for the prevention of CDAD associated with administration of antibiotics. To update the 2009 evaluation.
Author country	Canada
Number of studies included	11 RCTs of which 7 used for the meta-analysis
Total number of participants	1 102 (trials ranged in size from 34 to 437 patients)
Study inclusion criteria	Studies were selected for inclusion if they met the following criteria. • The study was described as a double-blinded randomized controlled trial. • Study subjects were exclusively or predominantly adult inpatients receiving antibiotics of any kind. • The active treatment was a probiotic that included <i>Lactobacillus</i> species at any dose. • The study measured CDAD as an outcome, and used a general case definition of diarrhea with a positive laboratory measurement of <i>C difficile</i> culture and/or toxin. • The report contained sufficient information about the number of patients tested for CDAD to allow for adjustment for incomplete testing for <i>C difficile</i>.
Study exclusion criteria	Among the excluded studies, one study did not include <i>C difficile</i> testing, one tested for colonization rather than infection, one tested at defined time-points rather than for AAD, and one did not report number of patients tested for <i>C difficile</i> .
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo
Participant characteristics	Group mean age: 58,1-73,9 years (considering the studies included in the meta-analysis)
Site of care dispensation	Hospital inpatients (exclusively or predominantly)
Follow-up duration	From 0 to 28 days
Results parameters	Number of AAD and DACD
Type of data analysis	• The Abbé plot used to explore the relationship between the treatment effect and the background incidence of CDAD • Risk ratio (RR) of AAD and CDAD • Bayesian hierarchical model meta-analysis to estimate the pooled RR and its 95% credible interval (CrI), including imputation • Classical frequentist meta-analysis
Sensitivity analysis	• Meta-analysis within sub-groups to examine the robustness of the pooled estimates • Studies divided into two different groups according to different parameters and verify the impact • Meta-analysis with studies divided into those of low risk of bias (A) and those of moderate or high risk of bias (B or C) • The strength of their results in the presence of skepticism, using an indirect approach called Bayesian credibility analysis • A sceptical prior distribution in terms of the number of CDAD cases obtained in a balanced, null trial,

	using the method described by Spiegelhalter
Conflict of interest and financial support	Not specified
General conclusions	Efficacy • In the 7 studies included in the meta-analysis, the administration of <i>Lactobacillus</i> was associated with an average reduction in the RR of <i>C difficile</i> of 83% (median pooled RR=0.17 (95% credible interval (CrI) 0.04, 0.42)). • The number of outcomes in the database was relatively small (17 in the probiotics group and 53 in the placebo group), there was considerable statistical heterogeneity in the RR between studies as well as heterogeneity in the background incidence of CDAD, raising concerns about the generalizability of the median pooled RR to individual studies. • Bayesian credibility analysis, which tested the robustness of the findings to prior information, showed that even a relatively weak sceptical prior for the risk ratio produced a posterior distribution for RR that included 1. • None of the RCTs reported so far have examined outcomes that actually impact hospital costs, e.g. length of stay, among CDAD patients. • The results of the RCTs conducted so far constitutes suggestive evidence that probiotics based on <i>Lactobacillus</i> may be effective in the prevention of CDAD. However, for the reasons stated, the level of evidence is not yet strong enough to determine policy. Safety • For patient populations such as those studied in the included randomized controlled trials, in which severely debilitated and immunocompromised patients have been excluded, probiotic therapy appears to be without risk of significant side-effects. However, there have been some case reports of serious side effects in seriously ill patients. RECOMMENDATIONS • Although there is suggestive evidence that probiotics based on <i>Lactobacillus</i> may be effective in the prevention of CDAD, the evidence is not strong enough to be the basis for a general policy change. Accordingly, the authors cannot presently recommend routine use of probiotic <i>Lactobacillus</i> in the prevention of CDAD in hospitalized patients receiving antibiotics.
Methodology limits of the systematic review	The limits of this systematic review are related to the studies used. The heterogeneity of the studies on variation in patient risk of contracting CDAD, possible variation of local <i>C. difficile</i> strains, variation in type and duration of antibiotic, variation in probiotic species, dose, and encapsulation, and duration of dosing and follow-up.
Johnston, 2012 (QÉ)	
Title	Probiotics for the Prevention of <i>Clostridium difficile</i> –Associated Diarrhea
Objective	To assess the efficacy and safety of probiotics for the prevention of CDAD in adults and children receiving antibiotics.
Author country	Canada, USA, Norway
Number of studies included	20
Total number of participants	3 818
Study inclusion criteria	RCTs in adult or pediatric patients treated with antibiotics that compared the effect of any dose of a specified probiotic of any strain with placebo or no treatment and reported the incidence of diarrhea with associated positive stool cytotoxin assay or culture for <i>C. difficile</i> .
Study exclusion criteria	Patients with active diarrhea CD or CDAD not measured
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo or comparator group
Participant characteristics	From 2 weeks to aged persons
Site of care dispensation	Inpatients and outpatients
Follow-up duration	From 1 to 12 weeks
Results parameters	Number of DACD

Type of data analysis	• M-H Random relative risk • Heterogeneity was investigated by using the chi-square test and I2 statistic • Risk of bias, with an expected larger effect in trials at high or unclear risk of bias versus trials at low risk of bias
Sensitivity analysis	• Sensitivity analyses with and without double-zero cell trials, using 3 adjustments: continuity correction of 0.5, continuity correction of 0.005, and inverse sample size continuity correction. • To evaluate the potential for publication bias, the authors applied funnel plots, the rank correlation test, and weighted regression to the main efficacy outcome, CDAD.
Conflict of interest and financial support	• Potential Conflicts of Interest: Grants/grants pending (money to institution): Biocodex, Bastyr Center for Student Research; Support for travel to meetings for the study or other purposes, Bastyr Center for Student Research. • Primary Funding Source: None
General conclusions	Moderate-quality evidence suggests that probiotic prophylaxis results in a large reduction in CDAD without an increase in clinically important adverse events.
Methodology limits of the systematic review	In 13 trials, data on CDAD were missing for 5% to 45% of patients. The results were robust to worst-plausible assumptions regarding event rates in studies with missing outcome data. The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.
Goldenberg, 2013 (QÉ)	
Title	Probiotics for the prevention of <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea in adults and children (Review)
Objective	To assess the efficacy and safety of probiotics for the prevention of <i>C. difficile</i> -associated diarrhea in adults and children.
Author country	USA, Norway, Canada
Number of studies included	23
Total number of participants	4 213
Study inclusion criteria	RCTs reporting incidence outcomes for CDAD (diarrhea & positive stool cytotoxin/culture for <i>C. difficile</i>) or <i>C. difficile</i> infection (positive stool cytotoxin/culture for <i>C. difficile</i>)
Study exclusion criteria	Studies using probiotics for the treatment of <i>C. difficile</i>
Interventions	Comparison of probiotics (any strain or dose) versus placebo, alternative prophylaxis, or no treatment for the prevention of <i>C. difficile</i> -associated diarrhea in adults and children receiving antibiotic therapy
Comparators	Placebo and comparator groups
Participant characteristics	Participants included adult (> 18 years) and paediatric patients (0 to 18 years of age) receiving antibiotic therapy for any reason
Site of care dispensation	Inpatient and outpatient
Follow-up duration	From 7 days to 3 months (5 studies did not mention any follow-up and 4 studies did a follow-up only during the length of treatment)
Results parameters	• Primary outcome: the incidence of <i>C. difficile</i>-associated diarrhea. • Secondary outcomes: incidence of <i>C. difficile</i> infection, adverse events, antibiotic-associated diarrhea, and length of hospital stay.
Type of data analysis	• Forest plot of comparison • Risk ratio M-H Random • Relative risk (RR) along with corresponding 95% confidence intervals (95% CI) • Number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) or the number needed to treat for an additional harmful outcome (NNTB)
Sensitivity analysis	• Heterogeneity investigated. For the primary outcome using the Chi2 test and I squared statistic. • The following subgroup analyses were done <i>a priori</i>: probiotic species, with a larger effect expected in trials of <i>S. boulardii</i> or <i>L. rhamnosus</i>; dosage of probiotic, with an expected larger effect in trials administering an increased dose; adult versus pediatric population, with a postulated larger effect in adults for CDAD and children for AAD; and the risk of bias, with an expected larger effect in trials at high or unclear risk of bias versus trials at low risk of bias. • The authors conducted a subgroup on inpatients versus outpatients, with a postulated larger effect among inpatients. To evaluate the credibility of their subgroup analyses, the authors used pre-specified criteria, including a test for interaction. For continuous variables such as probiotic dose, the

	authors used random-effects meta-regression. • Assessment of publication bias • Harbord's linear regression test to investigate statistical evidence of small study effects • Assessment of the impact of a future trial • Assessment of the quality of evidence
Conflict of interest and financial support	Declarations of interest : None known Internal sources of support : Center for Student Research, Bastyr University, USA. Student Center grants BUCSR-Y1-005 and BUCSR-Y2-019 provided funding for systematic review and meta-analysis training to. Joshua Goldenberg. External sources of support : No sources of support supplied
General conclusions	With respect to the incidence of <i>C. difficile</i> infection, a secondary outcome, pooled complete case results from 13 trials (961 participants) did not show a statistically significant reduction. The incidence of <i>C. difficile</i> infection was 12.6% in the probiotics group compared to 12.7% in the placebo or no treatment control group (RR 0.89; 95% CI 0.64 to 1.24). Based on this systematic review and meta-analysis of 23 RCTs including 4213 patients, moderate quality evidence suggests that probiotics are both safe and effective for preventing <i>Clostridium difficile</i>-associated diarrhea.
Methodology limits of the systematic review	• Other investigators have chosen not to pool trials using different species or strains of probiotics for the prevention of CDAD. In contrast, these authors chose to do so as the authors began with the hypothesis that the mechanism of action of various probiotics was similar and that any variation in effect would be due to chance. In investigating heterogeneity of effect size, the authors did indeed find that the observed variability was consistent with that expected from chance ($I^2 = 0$). However, non-significant tests of statistical heterogeneity do not necessarily preclude significant clinical heterogeneity, so the authors considered the possibility of species differences in subgroup analysis (as the authors did with dose, population setting and age as well as risk of bias). • The authors applied 11 published criteria to investigate subgroup effects and did not find convincing evidence to suggest their presence for CDAD. However, the authors find a subgroup effect for AAD based on age (adults versus children). The subgroup hypothesis is sufficiently credible that it should be addressed in future studies. • There was significant missing data from multiple trials both in regards to patients lost to follow-up as well as the investigators' success in testing all fecal samples. To investigate the possible effect this might have had on their conclusions, the authors subjected this missing data to assumptions based on an extensive, but plausible sensitivity analysis. Their findings of reduced CDAD risk were robust to all sensitivity assumptions, while their findings of reduced risk of AAD were robust to all but the most extreme plausible sensitivity assumptions (assumed ratio of event rates 5: 1).
Wu, 2013 (QÉ)	
Title	Role of <i>Lactobacillus</i> in the prevention of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials
Objective	To evaluate the efficacy of <i>Lactobacillus</i> in the prevention of CDAD.
Author country	China
Number of studies included	7 in the systematic review (6 in the meta-analysis)
Total number of participants	1 304 (1 486 enrolled)
Study inclusion criteria	• All relevant RCTs that reported the occurrence of CDAD in patients receiving <i>Lactobacillus</i>. • All studies that addressed the effect of <i>Lactobacillus</i> alone, with or without antibiotics therapy, in patients of differing ages for preventing primary or recurring CDAD human clinical trials were included.
Study exclusion criteria	• Non-English and non-Chinese language studies, nonrandomized trials, unfinished trials, review articles, <i>Lactobacillus</i> in combination with other probiotics, <i>Lactobacillus</i> for other indications, clinical trials that are in progress, clinical trials without published data, no clinical end points, and studies did not directly test for the presence of <i>C. difficile</i> either by microbiological culture or detection of toxins A or B.
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo
Participant characteristics	• Mean age from 4,15 to 64,75 years • % of men de 42 à 59,1% (one study : unknown)

Site of care dispensation	Not specified
Follow-up duration	From 2 weeks to 90 days (one study: unknown)
Results parameters	• Main outcomes: the occurrence of diarrhea and positive stool <i>C. difficile</i> cytotoxin assay or culture. • Secondary outcomes: duration of follow-up, adverse events, and mortality.
Type of data analysis	• Risk ratio (RR) • 95% confidence intervals (CI) • Summary statistics were calculated in either a fixed-effects or random-effects model approach according to the heterogeneity in outcomes across studies.
Sensitivity analysis	• Heterogeneity was analyzed by Cochran Q and the statistic I². The comparison of incidence rates between two groups was done using χ^2 test by SPSS 17.0 (SPSS Inc., USA). A $P < 0.05$ was taken as statistically significant. • Publication bias assessed by funnel plot asymmetry, as well as Begg's regression test when there was a gap in the funnel plot.
Conflict of interest and financial support	None
General conclusions	There is a sufficient evidence to recommend <i>Lactobacillus</i> (<i>L. acidophilus</i> and <i>L. casei</i>) as a prevention therapy for CDAD.
Methodology limits of the systematic review	• An important limitation is that publication bias was observed in the funnel plot. • The non-English studies were excluded, which may be significant because CDAD is much more prevalent in European countries, where non-English studies are more likely to be published. • The primary outcome measures of the included RCTs were not preventing the incidences of CDAD. • The included trials number and population number of the enrolled RCT were not large enough, and the present report did not account for cost benefits and risks of <i>Lactobacillus</i> treatment. • The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.
Bussières, 2014 (UETMIS CHU) (QÉ)	
Title	Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et au <i>Clostridium difficile</i> chez l'adulte hospitalisé
Objective	L'objectif de ce rapport était de répondre aux questions suivantes: Question décisionnelle : Doit-on utiliser des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie au CHU de Québec? Questions d'évaluation : Quelle est l'efficacité des probiotiques pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie? Quels sont les effets indésirables associés à l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA et les DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie? Si les données probantes soutiennent l'utilisation des probiotiques en milieu hospitalier pour prévenir les DAA et les DACD chez l'adulte sous antibiothérapie, quel serait l'impact organisationnel de ce changement de pratique au CHU de Québec en lien avec a. l'approvisionnement et la disponibilité des probiotiques? b. les coûts reliés à l'achat et la gestion des probiotiques? c. le contrôle et la surveillance de l'administration des probiotiques? Dans le but de répondre à ces questions, une revue systématique des publications existantes a été faite ainsi que l'analyse de données disponibles dans un hôpital de la région de Québec (Enfant-Jésus).
Author country	Canada
Number of studies included	11 pour la revue systématique (5 Revues systématiques/méta-analyse, 1 GPC, 3 ECRA, 1 consensus d'experts) et 8 études incluses dans la méta-analyse de DACD
Total number of participants	4571
Study inclusion criteria	• Participants : adultes hospitalisés sous antibiothérapie • Interventions : Administration de probiotiques suivant un régime thérapeutique précis (dose, genre et espèce, moment de l'introduction et durée de l'administration) par la voie digestive • Placebo, traitement actif ou sans traitement, autre probiotique • Types de documents : rapports d'ETMIS, revues systématiques avec ou sans méta-analyse, guides de

	pratique fondés sur des données probantes, ECR, études observationnelles (au besoin) • Langue : français et anglais • Période : 15 juillet 2010 au 20 mai 2014
Study exclusion criteria	• Symbiotiques, prébiotiques ou bactéries inactivées • Résumés de congrès • Étude dont les patients reçoivent le probiotique pour traiter la DAA ou pour potentialiser l'effet d'un traitement antibiotique pour l'éradication d'<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)
Interventions	• Administration de probiotiques suivant un régime thérapeutique précis (dose, genre et espèce, moment de l'introduction et durée de l'administration) par la voie digestive)
Comparators	• Placebo, traitement actif ou sans traitement, autre probiotique
Participant characteristics	Adultes hospitalisés sous antibiothérapie Âge moyen variant de 41 à 80 ans
Site of care dispensation	Hôpital
Follow-up duration	De 0 à 84 jours
Results parameters	Efficacité: • Incidence de DAA • Incidence de DACD Innocuité: • Effets indésirables majeurs (bactériémies, fongémies)
Type of data analysis	• Les données des études originales de qualité méthodologique satisfaisante ont été agrégées afin de déterminer l'efficacité des probiotiques à prévenir les DAA et les DACD. • Les données ont été combinées dans une méta-analyse lorsque les groupes à l'étude et les indicateurs étaient suffisamment similaires. L'hétérogénéité sur le plan statistique a été évaluée à l'aide d'un test de chicarré. • Une méthode statistique à effet aléatoire a été utilisée pour déterminer la mesure globale de l'effet. Un risque relatif (RR) associé à un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour chaque indicateur évalué. Le nombre requis de personnes à traiter pour prévenir un cas de DAA ou de DACD (number needed to treat, NNT) ainsi que la différence de risque (DR) ont été calculés lorsque jugé pertinent.
Sensitivity analysis	• Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour déterminer l'impact de certains facteurs sur la relation observée entre l'administration des probiotiques et la prévention des DAA et des DACD. Les sous-analyses suivantes ont été effectuées : qualité méthodologique (peu de lacunes, plusieurs lacunes) et source de financement (industrie, autre). • Les résultats des études ont été stratifiés en fonction de l'âge des participants à la randomisation (tout âge, ≥ 50 ans) pour évaluer l'effet des probiotiques sur le risque de développer une DACD qui est plus élevé chez les personnes âgées. Puisqu'une DACD pourrait survenir jusqu'à trois mois après la fin d'une antibiothérapie, une sous-analyse en fonction de la durée du suivi (< 28 jours, ≥ 28 jours) a été planifiée afin d'évaluer l'effet de ce facteur sur la relation entre l'usage des probiotiques et l'incidence de DACD. • L'évaluation du risque de biais de publication a été effectuée lorsque plus de 10 études ont été agrégées. • La symétrie de la distribution des études a été analysée à l'aide d'un graphique en forme d'entonnoir.
Conflict of interest and financial support	Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté. Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.
General conclusions	Les résultats issus de la présente analyse ne permettent pas de conclure sur les bénéfices que pourrait apporter l'introduction des probiotiques sur l'incidence des DAA, mais les données disponibles suggèrent que l'administration de probiotiques pourrait contribuer à réduire l'incidence des DACD. Toutefois, il est difficile pour le moment d'établir avec certitude le profil d'efficacité et de sécurité de cette mesure préventive chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie. L'UETMIS ne recommande pas l'utilisation des probiotiques pour prévenir les DAA, mais suggère qu'ils puissent être autorisés à titre de mesure exceptionnelle, ponctuelle et de dernier recours sur les unités de soins aux prises avec une éclosion majeure de DACD. Les incertitudes entourant l'ampleur de l'effet attendu et les paramètres optimaux du régime thérapeutique justifient de poursuivre des travaux de recherche en lien avec l'administration de probiotiques en prévention des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie.

Methodology limits of the systematic review	Revue systématique : • La présence d'hétérogénéité clinique, notamment au niveau des populations étudiées, du type de probiotiques à utiliser et du régime et la posologique, limite la portée des conclusions. • La variabilité des définitions de DAA et de DACD utilisées dans les études limite aussi la généralisation des résultats. • Les auteurs n'ont pas tenu compte des différentes souches de probiotiques lors de la méta-analyse, ils ont mélangé les différentes formulations pour les analyses. Étude menée à l'Hôpital Enfant-Jésus : • Ces données sont issues d'une analyse descriptive rétrospective concernant l'utilisation d'un probiotique dans un échantillon de patients admis sur deux unités de médecine interne (faible proportion des patients admis sur les unités B et E-5000 entre le 10 février et le 27 juillet 2013). Les résultats correspondant aux 116 patients dont l'information au dossier était complète représentent 10,6 % des patients admis sur cette unité. Seulement les patients qui n'avaient pas de contre-indication ont reçu le probiotique. Selon les auteurs, ce type de devis ne permet habituellement pas de se prononcer sur l'efficacité ou l'inefficacité d'une intervention. En l'absence d'un véritable groupe de comparaison n'ayant pas reçu de probiotiques et de méthode pour contrôler l'effet de facteurs confondants, l'impact de l'addition de cette mesure préventive sur les infections à <i>C. difficile</i> ne peut pas être déterminé avec certitude. • L'analyse des informations compilées lors de cette enquête indique qu'une seule personne, après avoir reçu son congé de l'hôpital, aurait consulté à l'HEJ pour une diarrhée. La littérature scientifique indique que les DACD pourraient survenir jusqu'à un mois après une antibiothérapie. Puisqu'aucune procédure systématique de suivi des patients n'a été instaurée pour documenter le risque de développer une DACD suivant l'hospitalisation, il est difficile de confirmer si l'étiologie de ce symptôme origine d'une infection à <i>C. difficile</i>. De plus, il est possible que d'autres patients des unités B et E-5000 sous antibiothérapie et ayant reçu un probiotique aient consulté dans d'autres centres hospitaliers ou cliniques médicales pour de la diarrhée après leur séjour hospitalier ou n'aient pas consulté de médecin. Dans un tel contexte, une sous-estimation des cas de DACD est très probable.
McFarland, 2015	
Title	Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of <i>C. difficile</i> Infections: A Meta-analysis and Systematic Review
Objective	Randomized, controlled trials of good quality were pooled to assess probiotic strains for primary and secondary prevention of CDI.
Author country	USA
Number of studies included	25 (21 for the primary prevention trials and 4 for the secondary CDI prevention trials)
Total number of participants	332 for secondary prevention, 4 476 total participants
Study inclusion criteria	Inclusion criteria included randomized (well described or partially) controlled trials (RCT), blinded or open trials, in pediatric or adult populations (inpatient or outpatients), published in peer-reviewed journals or on clinical trial websites, or as meeting abstracts. Non-English language trials were translated and included whenever possible.
Study exclusion criteria	• Exclusion criteria included pre-clinical studies, safety, kinetic or formulation phase 2 studies, case reports or case series, duplicate reports, trials of unspecified types of probiotics, non-randomized trials, incomplete or no outcomes reported, or if translation could not be obtained. • Probiotic strains with only one randomized controlled trial (lacking at least one other confirmatory trial) were also excluded.
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo or comparator group
Participant characteristics	Inpatients and outpatients Pediatric, adult and elderly patients
Site of care dispensation	Inpatients and outpatients
Follow-up duration	From 0 to 12 weeks
Results parameters	• Primary prevention of <i>C. difficile</i> disease (CDI) • Secondary prevention of <i>C. difficile</i> recurrences

Type of data analysis	• Pooled relative risks (pRR), • Bias estimates and number-needed-to-treat statistics. • X2 test or Fisher's exact test for small cell sizes (<5) with a significance level of $p < 0.05$. • Meta-analysis for primary outcomes (CDI) using models to calculate the pooled relative risk and corresponding 95% confidence interval (95% CI) using the DerSimonian Laird method. • Heterogeneity across trials evaluated using Cochran Q test based on pooled relative risks by the Mantel-Haenazell method. If the studies were homogenous, a fixed effects model was used; if studies were heterogeneous, a random effect model was employed.
Sensitivity analysis	• If significant heterogeneity was found, subgroup analyses were conducted to determine the potential sources of heterogeneity. • To explore possible explanations for heterogeneity, <i>a priori</i> subgroup analyses conducted on study population (adult <i>versus</i> pediatric) and daily dose ($> 1 \times 10^{10}$ colony-forming units (cfu) per day or $< 1 \times 10^{10}$ cfu/day). • A meta-regression without the subgroup indicator and compared to a model with the subgroup indicator included. • The difference in tau2 estimates from the two models to indicate the proportion of study heterogeneity explained by the subgroup covariate (between study variance).
Conflict of interest and financial support	The author has received fees as a speaker (Biocodex, France and Lallemand, France) and is on the scientific advisory board of BioK+, Canada.
General conclusions	Four probiotics significantly improved primary CDI prevention: (<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus casei</i> DN114001, a mixture of <i>L. acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and a mixture of <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> and <i>L. rhamnosus</i>). None of the tested probiotics significantly improved secondary prevention of CDI. More confirmatory randomized trials are needed to establish if probiotics are useful for preventing <i>C. difficile</i> infections.
Methodology limits of the systematic review	• Clinical recommendations for the use of probiotics in CDI disease has been limited by the scarcity of well-done, RCTs using CDI as their powered, primary outcome. • The evidence for probiotics and the secondary prevention of CDI recurrences remains hampered by a lack of randomized, controlled trials. • Limitations of this meta-analysis are inherent in the reporting of published trials with missing data (ex. not all reported the types of antibiotics or the number of participants tested for <i>C. difficile</i>) and the limited number of confirmatory trials tested for each type of probiotic.
Lau, 2016 (QM)	
Title	Probiotics are effective at preventing <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis
Objective	Given the high morbidity and mortality associated with CDI, and conflicting results among published RCTs, this meta-analysis provides an updated analysis on the efficacy of probiotics in the prevention of CDAD, for both adults and children, in the hospital and outpatient settings.
Author country	USA and Grenada
Number of studies included	26 for the systematic review and 24 for the CDAD meta-analysis
Total number of participants	7 957
Study inclusion criteria	• A comprehensive search of all published RCTs evaluating probiotics to prevent CDAD was conducted. • Only articles written in English were considered • RCTs comparing the use of any strain or dose of a specified probiotic with a placebo or "no intervention" control group, probiotics initiated within 3 days of starting antibiotics and continued for at least the entire duration of antibiotic treatment. In case of duplicate publications, only the most recent and updated report of the clinical trial was included.
Study exclusion criteria	See inclusion criteria
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo or no intervention control group
Participant characteristics	• From children to Elderly patients (mean age varying from 18,6 months to 79,9 years) • Inpatient and outpatients
Site of care dispensation	Not specified

Follow-up duration	Not specified
Results parameters	Clinical outcome of interest : incidence of CDAD (diarrhea and positive stool cytotoxin assay or culture), among children and adults, in both the hospital and outpatient setting
Type of data analysis	• RR with a 95% CI for CDAD • Meta-analysis of the pooled data • Both the fixed-effects model and random-effects model considered, depending on the heterogeneity of the included studies. • Two-tailed <i>P</i>-value
Sensitivity analysis	• Both Cochrane's <i>Q</i> statistic and <i>I</i>² statistic to assess the heterogeneity between studies • The publication bias regarding the RR of CDAD in patients receiving probiotics first visually evaluated by a funnel plot, and further evaluated using Egger's and Begg's tests • Subgroup analysis performed based on the genus of probiotics (<i>Lactobacillus</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Saccharomyces</i>, and a mixture of probiotics), the age of the patient (pediatric patients, 18 years and adults), and the health care setting (hospitalized inpatient or outpatient).
Conflict of interest and financial support	The authors report no conflicts of interest in this work.
General conclusions	Probiotic supplementation is associated with a significant reduction in the risk of developing CDAD in patients receiving antibiotics. Additional studies are required to determine the optimal dose and strain of probiotic.
Methodology limits of the systematic review	• The enrolment criteria used in each study differed with regard to patient age, comorbidities, and health care setting. • The specific strain, dosage, and duration of probiotic also differed between studies, as well as the concurrent antibiotic regimen of the patients. • The test used for diagnosing CDI and the follow-up period also varied between studies. • Additional studies to determine the optimal dose and particular strain of probiotic as well as the long-term effects of probiotics are required. Most existing studies have included individuals of all age groups, and very few trials have specifically studied elderly patients who are at highest risk of developing CDI and CDAD. • Furthermore, almost all studies explicitly stated that immunocompromised patients and patients with a history of major gastrointestinal surgery were excluded from the study, and the remainder were nonspecific as to whether or not these patients were included. Additional randomized placebo-controlled trials more clearly assessing the safety and efficacy of probiotics in this particular population are needed. • The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.
Sinclair, 2016 (QB)	
Title	<i>Lactobacillus</i> probiotics in the prevention of <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea: A systematic review and Bayesian hierarchical meta-analysis
Objective	To conduct a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of <i>Lactobacillus</i> species probiotics for preventing <i>C. difficile</i> diarrhea in adult patients, while examining the issue of between-study heterogeneity more thoroughly by applying a Bayesian hierarchical meta-analysis model.
Author country	Canada
Number of studies included	12 in the systematic review and 10 in the meta-analysis
Total number of participants	4 841
Study inclusion criteria	• Had to have been published in a peer-reviewed journal and described as a double blind RCT recruiting predominately or exclusively adult inpatients who were receiving antibiotics of any kind and for any indication, and who were not described as having active diarrhea. • Be done by double-blinding • The active treatment had to contain <i>Lactobacillus</i> species at any dosage. The authors included studies using different dosages and formulations of <i>Lactobacillus</i> probiotics. • CDAD had to be defined as diarrhea in a patient with a positive result of culture or toxin assay for <i>C. difficile</i>, and the paper had to report sufficient information about numbers tested to allow for adjustment for incomplete testing for <i>C. difficile</i>.

Study exclusion criteria	- The yeast studies were excluded to reduce the heterogeneity of interventions as well as studies in children and those involving community-acquired <i>C. difficile</i> associated diarrhea because these represented different populations. - One was excluded because the separation of cases that were positive for <i>C. difficile</i> toxin between the probiotics and placebo groups was unclear, a second trial was excluded because the patients had active diarrhea at enrolment, and a third trial was excluded because it was not blinded. Two other trials were excluded because they were published in abstract form only.
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo
Participant characteristics	Predominately or exclusively adult inpatients who were receiving antibiotics of any kind and for any indication, and who were not described as having active diarrhea
Site of care dispensation	Not specified
Follow-up duration	From 5 days to 8 weeks total for AAD/12 weeks for CDAD (2 studies did not report it)
Results parameters	Number of AAD et nosocomial DACD
Type of data analysis	- Risk of AAD and DACD (brut and adjusted) - Bayesian meta-analysis - Frequentist meta-analysis - Pooled risk ratio and 95% interval confidence - Between study variance - Q-test p-value 95% prediction interval* for risk ratio - P(predicted risk ratio<1)
Sensitivity analysis	- I² statistic and 95% interval - Prediction interval - Sensitivity analysis by removing the Gao study in which the risk of <i>C. difficile</i>-associated diarrhea was high in the placebo group, limiting the analysis to the 5 studies that used a stricter definition of diarrhea or inclusion of the 2 studies that did not have complete results on testing.
Conflict of interest and financial support	Affiliation: Technology Assessment Unit, McGill University Health Centre, Montréal, Que. Competing interests: None declared. Financial support: None declared.
General conclusions	Statistical heterogeneity as well as clinical heterogeneity reduces their confidence in the evidence favouring probiotics containing <i>Lactobacillus</i> species for reducing the risk of <i>C. difficile</i> associated infection in patients receiving antibiotics. Future research will need to take account of the changing epidemiology of <i>C. difficile</i> , with reduced incidence in hospital settings where active prevention measures have been taken. Studies in high-risk settings that can yield a large number of CDAD cases are needed to provide conclusive results.
Methodology limits of the systematic review	- The funnel plot is limited by the small number of studies and the presence of heterogeneity between the studies. - The inclusion criteria and the requirements for data for adjustment limited the number of studies included, although a sensitivity analysis with excluded studies did not change the results. The meta-regression for important covariates was therefore relatively insensitive on account of the small number of studies in each group. The total number of CDAD cases was small, with the largest number of cases contributed by a study from China with the highest rate of CDAD in the placebo arm (24%, compared with 19% in a study conducted during an outbreak in Quebec hospitals). Omitting that study, however, did not affect the effect estimate. - Limit the inclusion criteria to studies of <i>Lactobacillus</i> probiotics in adults as the exact mechanism by which probiotics act is unknown. Accordingly, the results are not generalizable to yeast probiotics or to pediatric populations. Not to include unpublished abstracts, though these have been included in earlier meta-analyses, as it was impossible to verify their risk of bias. - Although the studies included in the meta-analysis met the inclusion criteria, they were clinically heterogeneous in factors relating to background risk of CDAD, and species, dose and duration of probiotic. As is common with studies involving complementary medicines, there was wide variation in dose and formulation. - Selection of only studies where the probiotic was either a pure <i>Lactobacillus</i> preparation or a mixture

	of Lactobacillus and other species but did not restrict the dose, on the assumption that a minimum dose was required for colonization of the colon and that this minimum dose was achieved in all studies. • Unable to adjust for variation in length of treatment or follow-up in the analyses as these were not measured in a uniform manner across studies. • The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.
Butler, 2016 (QB)	
Title	Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of <i>Clostridium difficile</i>: Update
Objective	Update a 2011 review of differences in accuracy of diagnostic tests and the effects of interventions to prevent and treat <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI) in adults.
Author country	USA
Number of studies included	93 for the systematic review and 17 RCTs for the meta-analysis and 2 observational studies
Total number of participants	Studies enrolled 40 to 2 981 subjects. (total 6 455 for the RCTs and 38 312 including the observational studies)
Study inclusion criteria	• Study enrolment : Studies that enrol adults with suspected CDI • Study design and quality : • Any: Systematic reviews with relevant questions of fair or good quality; must include risk of bias assessment with validated tools. • Diagnosis: Studies of diagnostic accuracy assessing the operating characteristics of commercially available diagnostic tests for CDI in adult patients suspected of having CDI that include cell cytotoxicity neutralization assay (CCNA) or toxigenic culture as the reference standard applied to all samples. • Prevention: RCTs, nonrandomized controlled trials, prospective cohort studies, retrospective cohort, time series, and before/after trials will be included. Cohort studies must include a comparator and appropriate methods to correct for selection bias. For Risk Factor studies, studies must be prospective with appropriate methods to correct for selection bias, the methods for the risk factor analysis were specified, the study included a clearly defined control group, for risk of CDI, not <i>C. difficile</i> colonization, CDI definition included diarrhea and a positive test for <i>C. difficile</i> toxin or PCR. • Standard Treatment: RCTs, nonrandomized controlled trials, and prospective cohort studies will be included for each population and treatment option. Prospective studies must include a comparator and appropriate methods to correct for selection bias. • Nonantibiotic standard treatment: RCTs, nonrandomized controlled trials, prospective cohort studies, and case series (at least 10 subjects) will be included for each population and treatment option. Prospective studies must include a comparator and appropriate methods to correct for selection bias. • Studies specifically addressing treatment harms may also include retrospective and case series designs. • Observational studies that do not adequately report study information to allow the abstraction of time sequences for treatment and follow-up duration or have indeterminable numerators and denominators for outcomes and adverse event rates will be excluded at the abstraction phase. • Time of publication : Update from previous systematic review. The authors scanned 2011 forward to assure all published literature was identified. • Publication type : Published in peer reviewed journals • Language of publication : English
Study exclusion criteria	See the Inclusion criteria
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	The comparator was placebo in 16 studies and standard care or no treatment in one study each.
Participant characteristics	Adult inpatients and outpatients with a mean reported age of 50 to 77 years.
Site of care dispensation	Inpatients and outpatients
Follow-up duration	Typically less than 4 weeks with two RCTs extending follow-up top 12 weeks
Results parameters	Number of CDI

Type of data analysis	- Relative risk with 95% CI % weight - Random effect meta-analysis
Sensitivity analysis	- Risk of bias of eligible studies - Grading the strength of evidence for major comparisons and outcomes
Conflict of interest and financial support	None of the investigators have any affiliations or financial involvement that conflicts with the material presented in the publication.
General conclusions	Conclusion related to probiotics: FMT and lactobacillus probiotics to restore colonic biodiversity and improve patient resistance to CDI or recurrence have low-strength but relatively consistent positive evidence for efficacy.
Methodology limits of the systematic review	Limits related to probiotics: Conversely, pooled meta-analyses for probiotics studies showed low heterogeneity, even though the authors pooled liberally based on the probiotic strain(s) included in each study. Pooling used a conceptual basis, representing only one possible way of categorizing the probiotic interventions. Due to lack of subgroup information, the authors were unable to conduct subgroup analysis on populations at different risk for CDI, in particular patients over age 65.
Vernaya, 2017 (QM)	
Title	Effectiveness of probiotics in reducing the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in elderly patients: a systematic review
Objective	To conduct a systematic review to determine the best available evidence related to the effectiveness of probiotics in the prevention of CDAD in elderly hospitalized patients. The review question was: are probiotics effective in decreasing the incidence of CDAD in elderly hospitalized patients?
Author country	USA
Number of studies included	5
Total number of participants	3 461
Study inclusion criteria	- Types of participants : The current review included studies of participants aged 60 years and older who were residents of acute and post-acute care facilities and undergoing or planning to undergo antibiotic treatment for the management of any infectious condition(s). Studies that included participants undergoing treatment for CDAD were excluded. - Types of intervention : The current review included studies that evaluated the impact of taking a probiotic, including probiotic capsules or probiotic-containing food products as compared to placebo in elderly hospitalized patients. - Outcomes : The current review included studies that examined the following outcome measures: number of new or relapse cases of CDAD, verified by the presence of diarrhea and positive results for stool enzyme immunoassay (EIA) for toxins A and B. - Types of studies : The current review considered RCTs for inclusion. Since RCTs were available, quasi-experimental studies, retrospective and longitudinal studies were not considered for the review.
Study exclusion criteria	Study design (e.g. observational studies), age limit (i.e. mean age younger than 60 years), outcomes measured (i.e. different from the outcomes identified in the protocol of this systematic review) and intervention received (i.e. administration of conventional antibiotic therapy for treatment of CDAD).
Interventions	Administration of probiotics
Comparators	Placebo
Participant characteristics	- Participants were hospitalized in acute care facilities (medical-surgical and elderly wards). All participants were undergoing or planned to undergo treatment with antibiotics. - Four of the studies were conducted in England and one in Italy. Two of the studies recruited from multiple sites with the remaining three limited to a single hospital setting. - The mean age of participants in three of five studies is reported to be over 70 years. - Demographic characteristics of the samples were not reported in all studies; however, two studies reported participants primarily of white ethnicity. Gender distribution was of equal gender in two and more heavily female in one study. - Chronic illnesses and comorbidities were reported in some studies including hypertension, Chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, asthma, renal disease, dementia, smokers, alcohol drinkers, congestive heart failure, ischemic heart disease, malignancies, cirrhosis, hematological diseases and peripheral vascular diseases.

Site of care dispensation	Hospital
Follow-up duration	Not specified
Results parameters	Counts of CDAD cases for probiotic and control groups
Type of data analysis	Effect sizes expressed as odds ratios (ORs), and their 95% confidence intervals (CIs)
Sensitivity analysis	Heterogeneity assessed using the I2 statistic
Conflict of interest and financial support	None
General conclusions	• Probiotics were not found to be more effective for the reduction of CDAD incidence in elderly hospitalized patients compared to placebo. However, reviewing the characteristics of the included studies revealed inconsistencies with regard to the type of bacteria, number of strains, form of administration (capsule versus probiotic drink), antibiotic administration and dosage. • Based on the results of this review, there is insufficient evidence to recommend probiotic supplementation for the prevention of CDAD pending further research. Since contamination of hospital environments by <i>C. difficile</i> is one of the major risk factors for disease occurrence, strategies aimed at the prevention of CDAD must continue to be pursued. • Further research is needed that includes RCTs evaluating the effectiveness of high-dose, multistrain (three or more) probiotics delivered in a form in which bacteria can survive travel throughout the gastrointestinal tract.
Methodology limits of the systematic review	• The authors used a study with a concentration lower than 10E9 of probiotics (Hickson et al. 2007) • They do not mention what they do when some data are missing. • The authors mixed the probiotics strains for the relative risk calculation.

Tableau G2 Répartition des études incluses dans les revues systématiques

Références incluses dans les revues systématiques	Revues systématiques (Qualité méthodologique)											
	Premier auteur, année											
Premier auteur, année	Avadhani, 2011 (QM)	Sinclair, 2011 (QM)	Johnston, 2012 (QB)	Goldenberg, 2013 (QB)	Wu, 2013 (QM)	Bussières, 2014 (QB)	McFarland, 2015 (QM)	Lau, 2016 (QM)	Sinclair, 2016 (QB)	Butler, 2016 (QB)	Vernaya, 2017 (QM)	INESSS, 2017
Allen et al., 2013 [#]						√		√	√	√	√	√
Arvola, et al., 1999			√	√	√		√	√				√
Basu et al., 2007					√							Exclu
Beausoleil et al., 2007*		√	√	√		√	√	√	√	√		Exclu
Bravo et al., 2008			√	√			√					Exclu
Can et al., 2006 [†]	√		√	√			√	√		√		√
Cindoruk et al., 2007				√								Exclu
Dietrich et al., 2014							√					Exclu
Duman et al., 2005 [†]			√	√			√	√		√		√
Dylewski et al., 2010		√										Exclu
Ehrhardt et al., 2016												√
Gao et al., 2010*		√	√	√	√	√	√	√	√	√		√
Georgieva et al., 2015												√
Heimbürger et al., 1998		√							√			Exclu
Hickson et al., 2007	√	√	√	√		√	√	√	√	√	√	√
Imase et al., 2008												Exclu
Klarin et al., 2008					√							√
Kotowska et al., 2005			√	√			√	√				√
Kyriakos et al., 2013												Exclu
Lewis et al., 1998	√			√			√			√	√	Exclu
L��nnermark et al., 2010 [†]			√	√	√			√		√		Exclu
McFarland et al., 1994												Exclu
McFarland et al., 1995 [‡]			√	√		√	√	√		√		√
Morrow et al., 2010							√					√
Nord et al., 1997												Exclu
Ouwehand et al., 2014*						√		√	√	√		√
Plummer et al., 2004 [†]	√	√	√	√			√	√	√	√	√	√
Pozzoni, et al., 2012				√		√	√	√		√	√	√
Ruszczyński et al., 2008			√	√	√							√
Safdar et al., 2008*		√	√	√				√	√	√		Exclu
Sampalis, et al., 2010*			√	√			√	√	√	√		Exclu
Selinger et al., 2011* [#]			√	√					√	√		Exclu
Shan et al., 2013							√	√				√
Stein et al., 2007							√					Exclu
Surawicz et al., 1989*			√	√		√	√	√		√		√
Thomas et al., 2001*			√	√	√		√	√		√		Exclu
Wenus et col., 2008				√				√				Exclu
Wong et al., 2014								√				√
Wullt et al., 2003												√ [%]
Maziade et al., 2013* ^{\$}												√
Kamhuber et al., 2008												√
Miller et al., 2008			√	√			√	√				√
Rafiq et al., 2007			√	√			√	√				√
Trick et al., 2015* ^{\$}												√

* : financée par l'industrie; † financement non rapporté; #financée par des fonds publiques; \$: étude quasi-expérimentale; % : inclus pour DACD récidivantes. Abréviations : QM : qualité méthodologique jugée moyenne; QB : qualité méthodologique jugée bonne.

Extraction de données des études retenues pour la méta-analyse

Tableau G3 Données de base des études

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
1989	Surawicz	États-Unis	ECRA	180 patients dont 64 dans le groupe placebo et 116 dans le groupe probiotiques.	Prévention	Hospitalisés	Patients adultes consécutifs recevant de nouvelles ordonnances d'antibiotiques au Centre médical de Harborview qui ont donné le consentement écrit informé	Raisons pour exclusion des patients: diarrhée dans la semaine précédant ou en dedans de 24h du début de l'étude, immunité compromise (comme le syndrome d'immunodéficience acquise, chimiothérapie récente ou en cours ou radiothérapie), insuffisance rénale nécessitant une dialyse, grossesse, antibiothérapie pour <3 jours. Les patients recevant les médicaments suivants: vancomycine ou le métronidazole (médicaments utilisés pour traiter la diarrhée CD), les antibiotiques antifongiques (qui pourraient inactiver la levure) et la lactulose (qui était connue à priori pour causer de la diarrhée). Les patients qui ont été suivis pendant <8 jours ont été considérés comme ayant un suivi insuffisant pour permettre la diarrhée de se développer et ont été exclus des analyses.
1994	McFarland	États-Unis	ECRA	124 patients comprenant 64 enrôlés à un épisode initial d’ICD, et 60 avec une histoire d'au moins un épisode ICD	Prévention des récurrences	Patients ambulatoires ou hospitalisés	Adultes avec DACD actives allant de la diarrhée simple à PMC qui recevaient 1 des 2 traitements standard par voie orale (vancomycine ou métronidazole) au moment de l'inscription. Afin d'évaluer si <i>S. boulardii</i> serait efficace chez les patients atteints d’une ICD initiale et/ou récurrente, l'inscription n'a pas été limitée par l'histoire d’ICD.	Diarrhée chronique due à la maladie intestinale telle que la maladie inflammatoire de l'intestin; immunodépression par le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou chimiothérapie du cancer dans les 3 mois; allergies à la vancomycine et métronidazole; essais négatifs à CD pendant l'épisode d'inscription; enceintes; traitement antifongique oral en cours; ou considérés comme peu fiables à l'inscription.
1995	McFarland	États-Unis	ECRA	193 patients hospitalisés dont 97 dans le groupe probiotique et 96 dans le groupe placebo.	Prévention	Hospitalisés	Tous les patients étaient des adultes (18-86 ans) hospitalisés qui ont reçu une nouvelle prescription d'un antibiotique B-lactame, soit seul ou avec un autre antibiotique, pendant au moins 48 h et n’avaient pas de diarrhée à moins de 24 h après l'inscription. Dans le cas des différents antibiotiques administrés séquentiellement, les patients étaient admissibles si les antibiotiques ont commencé moins de 7 jours avant	Les patients ne recevant que la pénicilline G ou pénicilline V (pénicillines à spectre étroit) ne sont pas admissibles à l’essai.

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
							l'inscription, et le temps entre les traitements d'antibiotiques (l'un étant un B-lactame) était inférieur à 48 h. Les B-lactame incluait les pénicillines de moyenne à large spectre, les pénicillines combinées (pénicillines avec un inhibiteur de B-lactamase), ou toute autre céphalosporine.	
1999	Arvola	Finlande	ECRA	167 patients (119 patients ont terminé l'étude, comprenant 5 patients hospitalisés et 114 patients ambulatoires)	Prévention (Enfants de 12 semaines à 12,8 ans)	96% non hospitalisés	Ne pas avoir reçu de médicament antimicrobien au cours des 3 mois précédents. Ne pas souffrir de troubles gastro-intestinaux. Ne pas avoir besoin d'un traitement antimicrobien par voie intraveineuse.	Aucun critère d'exclusion
2003	Wullt	Suède	ECRA	29 patients (21 ont terminé l'étude dont 12 dans le groupe probiotique et 9 dans le groupe placebo)	Prévention des épisodes récurrents	Hospitalisés	Âge > 18 ans avec le consentement éclairé signé, un dosage de la toxine CD positive en dedans de 6 jours de l'inscription, une diarrhée en cours (diarrhée définie comme 3 selles molles ou plus par jour pendant au moins 2 jours) et au moins 1 épisode préalable de DACD dans les 2 derniers mois.	Traitement en cours avec la vancomycine, teicoplanine, métronidazole, tinidazole ou de l'acide fusidique, une intolérance connue au gluten, allergie au métronidazole, pathologies concomitantes sévères, y compris le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou un cancer métastatique, et le risque de non-conformité avec le protocole d'étude
2004	Plummer	Royaume-Uni	ECRA	138 patients (dont 69 dans le groupe probiotiques et 69 dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Patients en situation d'urgence aiguë nécessitant un traitement avec des antibiotiques	Patients sur une cure d'antibiotiques qui durent plus de 20 jours
2008	Kamhuber, Stockenhuber	Autriche	Abstract	678 patients hospitalisés (incluant 340 patients prenant les probiotiques et 338 sans probiotiques)	Prévention	Hospitalisés	Non mentionné	Diarrhée lors de l'admission, pathologie de l'intestin qui pourrait entraîner la diarrhée, utilisation d'antibiotiques dans les 4 semaines précédentes.
2008	Klarin	Suisse	ECRA	22 patients en soins intensifs ont reçu un gruau d'avoine fermenté contenant Lp299v, et 22 ont reçu un produit équivalent sans les bactéries.	Prévention	Hospitalisés	L'inclusion a été faite dans les 24 h suivant l'admission à l'unité de soins intensifs et les patients inclus remplissaient les critères suivants: (1) l'âge ≥ 18 ans; (2) la nécessité présumée pour des soins intensifs pendant 3 jours ou plus; (3) aucun test positif connu pour CD au cours de la semaine avant l'inscription; (4) tolérance prévue pour	Les patients ont été exclus si l'alimentation entérale n'a pas pu démarrer dans les 24 h suivant l'admission. En outre, ceux qui étaient positifs pour CD dans l'échantillon d'inclusion ont été exclus des analyses de cultures de CD.

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
							le début de l'alimentation entérale dans les 24 h suivant l'admission aux soins intensifs; (5) aucune allergie à l'un des composants du produit à l'étude; et (6) pas moribond.	
2008	Miller (dose élevée)	Canada et États-Unis	Abstract	316 patients hospitalisés (157 dans le groupe de probiotiques et 159 dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Non mentionné	Non mentionné
2008	Miller (dose faible)	Canada et États-Unis	Abstract	189 patients hospitalisés (95 dans le groupe de probiotiques et 94 dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Non mentionné	Non mentionné
2008	Ruszczynski	Pologne	ECRA	240 enfants (âgés de 3 mois à 14 ans) incluant 120 dans le groupe probiotiques et 120 patients dans le groupe placebo	Prévention	56% hospitalisés	Patients de 3 mois à 14 ans atteints d'infections communes (ex. infection des voies respiratoires, l'otite moyenne, infection des voies urinaires, infection de la peau) qui ont commencé un traitement avec des antibiotiques par voie orale ou intraveineuse dans les 24 h de l'inscription.	Présence d'une infection bactérienne sévère ou généralisée, traitement antibiotique au cours des 2 derniers mois, traitement antibiotique prophylactique, utilisation d'un produit probiotique à des fins médicales au sein des 7 jours précédant, immunodéficience, maladie gastro-intestinale chronique, et diarrhée aiguë ou chronique.
2010	Gao (1 dose)	Chine et États-Unis	ECRA	255 patients hospitalisés (patients asiatiques)	Prévention	Hospitalisés	Âge des patients 50 à 70 ans, l'hospitalisation de 5 jours ou plus, et une antibiothérapie d'au moins 3 jours, mais pas plus de 14 jours	L'utilisation d'autres produits probiotiques, la diarrhée active, maladie intestinale non contrôlée, infection à CD documentée dans les 3 mois avant l'inscription, un traitement immunosuppresseur, l'utilisation d'antibiotiques dans les 30 jours suivant l'inscription ou la participation active à une autre étude clinique.
2010	Gao (2 doses)	Chine et États-Unis	ECRA	255 patients hospitalisés (patients asiatiques)	Prévention	Hospitalisés	Âge des patients 50 à 70 ans, l'hospitalisation de 5 jours ou plus, et une antibiothérapie d'au moins 3 jours, mais pas plus de 14 jours	L'utilisation d'autres produits probiotiques, la diarrhée active, maladie intestinale non contrôlée, infection à CD documentée dans les 3 mois avant l'inscription, un traitement immunosuppresseur, l'utilisation d'antibiotiques dans les 30 jours suivant l'inscription ou la participation active à une autre étude clinique.
2010	Morrow	États-Unis	ECRA	138 patients hospitalisés ventilés mécaniquement à risque élevé de développer une pneumonie associée aux ventilateurs (68 dans le groupe de	Prévention	Hospitalisés	Adultes d'au moins 19 ans (l'âge de la majorité dans le Nebraska) à l'inscription si l'investigateur principal et le médecin traitant ont convenu qu'il y avait une probabilité de 95% que le patient ait besoin de ventilation	Les critères d'exclusion ont été sélectionnés pour exclure des sous-ensembles de patients précédemment décrits comme étant à risque d'infection probiotique iatrogène: grossesse; immunosuppression; valve cardiaque prothétique ou greffe vasculaire; traumatisme cardiaque; historique de fièvre rhumatismale, endocardite, ou

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
				probiotiques et 70 dans le groupe placebo)			mécanique avec une sonde endotrachéale pendant au moins 72 h.	anomalie cardiaque congénitale; lésions gastroesophageales ou intestinales ou chirurgie de l'intestin antérieur au cours de l'admission; lésion de la muqueuse oropharyngée; et placement d'une trachéotomie. Les patients ont également été exclus si les enquêteurs ont été incapables d'obtenir le consentement éclairé écrit et d'administrer la première dose du médicament à l'étude dans les 24 heures de l'intubation.
2013	Allen	Royaume-Uni et Allemagne	ECRA	2941 patients âgés de 65 ans ou plus	Prévention ou traitement	Hospitalisés	Âgés d'au moins 65 ans et admis à l'hôpital. Être exposées à un ou plusieurs antibiotiques par voie orale ou parentérale dans les 7 derniers jours ou sur le point de commencer un traitement d'antibiotique. Doit avoir reçu l'approbation du consultant pour inviter le patient à se joindre à l'étude.	Exclus s'ils: - avaient déjà de la diarrhée, qui a été définie comme 3 selles aqueuses/molles ou plus (échelle de Bristol Stool Form, types 5-7) dans les 24 heures précédentes -étaient suffisamment immunodéprimés pour exiger l'isolement et/ou des soins en isolement -avaient une maladie grave nécessitant une haute attention ou des soins intensifs -avaient une valve cardiaque prothétique -avaient souffert de DACD au cours des 3 mois précédents -avaient une maladie inflammatoire de l'intestin nécessitant un traitement spécifique dans les 12 mois précédents -avaient été suspecté avoir une pancréatite aiguë, qui a été définie comme une douleur abdominale avec de l'amylase sérique ou de la lipase plus de 3 fois la limite supérieure de la normale -avaient une anomalie connue ou une maladie des vaisseaux mésentériques ou axes coeliaques qui peuvent compromettre approvisionnement en sang de l'intestin -avaient un tube jéjunale in situ ou recevaient une alimentation jéjunale -avaient une réaction indésirable précédente aux probiotiques, ou -ne voulaient pas cesser leur utilisation actuelle des probiotiques.
2013	Maziade	Canada, États-Unis et Pays-bas	Cohorte	1580 patients inclus dans la phase I (SPM seulement) et 4968 dans le combiné de phase II et de phase III (SPM et probiotiques); 25 284	Prévention	Hospitalisés	Il n'y avait aucun critère d'exclusion pour les patients de plus de 18 ans. En particulier, nous avons inclus les patients qui avaient été exclus des ECRA sur les probiotiques, tels que	Aucun critère d’exclusion

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
				patients ont été inclus dans la phase IV sous le même régime			ceux recevant une chimiothérapie, ayant des antécédents de remplacement de valve cardiaque, patients en unité de soins intensifs avec des lignes veineuses centrales ou ceux subissant une chirurgie articulaire pendant l'hospitalisation.	
2013	Shan	Chine et Belgique	ECRA	333 enfants hospitalisés (âge de 6 mois à 14 ans) Les données de 283 patients (139 avec probiotiques et 144 avec placebo) ont été disponibles pour analyse.	Traitement (probiotiques reçus au cours du traitement antibiotique donné au groupe de traitement, ainsi que le groupe placebo)	Hospitalisés	Enfants hospitalisés en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures aiguë et la nécessité d'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse. Infections aiguës des voies respiratoires inférieures comprenant bronchite, pneumonie bronchique, pneumonie lobaire étendue, et crises d'asthme ainsi que les infections des voies respiratoires inférieures.	Malnutrition évidente, déshydratation sévère, inconscience, maladie gastro-intestinale, ligne centrale, et utilisation de médicaments ou de probiotiques antifongiques.
2014	Ouwehand (dose faible)	Finlande, Chine et États-Unis	ECRA	503 patients (dont 168 patients dans le groupe à dose élevée, 168 patients dans le groupe à faible dose et 167 patients dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Hommes ou femmes d'âge 30-70 ans. Qui ont un traitement antibiotique prescrit pour un minimum de 3 jours et un maximum de 14 jours. Prévu de rester hospitalisé pendant un minimum de 5 jours. Les sujets qui ont reçu moins de 36 h de traitement antibiotique. Le consentement éclairé obtenu après l'information verbale et écrite. Les sujets ayant un téléphone disponible (mobile, travail, maison). Les sujets ayant un réfrigérateur à la maison.	Les femmes enceintes ou qui allaitent. Les sujets présentant une diarrhée active (3 selles liquides ou plus par période de 24 heures). -Sujets avec une histoire de consommation quotidienne de probiotiques, de lait fermenté et/ou de yogourt -Sujets connus pour avoir montré une réaction précédente, y compris l'anaphylaxie, à une substance incluse dans la composition du produit d'étude -Sujets présentant une maladie intestinale active non contrôlée telle que la maladie de Crohn ou colite ulcéreuse - une ICD précédente documentée <3 mois avant l'initiation de l'étude - Sujets ostomisés; utilisateurs de nutrition parentérale - Sujets sur un traitement immunosuppresseur, ou tout état de santé causant une immunosuppression (y compris les tumeurs malignes hématologiques, SIDA) -Utilisation récente ou en cours d'une thérapie d'ATB dans les 30 jours précédant la première administration du produit à l'étude -Sujets avec l'administration prévue d'antibiotiques autres que la pénicilline à large spectre, céphalosporines ou

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
								clindamycine pour le traitement d'une infection -Sujets en participation concomitante dans un autre essai clinique -Sujets qui ne sont pas susceptibles de se conformer aux exigences de l'étude -Sujets avec intolérance au lactose auto-déclarée
2014	Ouwehand (dose élevée)	Finlande, Chine et États-Unis	ECRA	503 patients (dont 168 patients dans le groupe à dose élevée, 168 patients dans le groupe à faible dose et 167 patients dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Hommes ou femmes d'âge 30-70 ans. Qui ont un traitement antibiotique prescrit pour un minimum de 3 jours et un maximum de 14 jours. Prévu de rester hospitalisé pendant un minimum de 5 jours. Les sujets qui ont reçu moins de 36 h de traitement antibiotique. Le consentement éclairé obtenu après l'information verbale et écrite. Les sujets ayant un téléphone disponible (mobile, travail, maison). Les sujets ayant un réfrigérateur à la maison.	Les femmes enceintes ou qui allaitent. Les sujets présentant une diarrhée active (3 selles liquides ou plus par période de 24 heures). -Sujets avec une histoire de consommation quotidienne de probiotiques, de lait fermenté et/ou de yogourt -Sujets connus pour avoir montré une réaction précédente, y compris l'anaphylaxie, à une substance incluse dans la composition du produit d'étude -Sujets présentant une maladie active non contrôlée intestinale telle que la maladie de Crohn ou colite ulcéreuse - une ICD documentée précédente <3 mois avant l'initiation de l'étude - Sujets ostomisés; utilisateurs de nutrition parentérale sur un traitement immunosuppresseur, ou tout état de santé causant une immunosuppression (y compris les tumeurs malignes hématologiques, SIDA) -Utilisation récente ou en cours d'une thérapie d'ATB dans les 30 jours précédant la première administration du produit à l'étude -Sujets avec l'administration prévue d'antibiotiques autres que la pénicilline à large spectre, céphalosporines ou clindamycine pour le traitement d'une infection -Sujets en participation concomitante dans un autre essai clinique -Sujets qui ne sont pas susceptibles de se conformer aux exigences de l'étude -Sujets avec intolérance au lactose auto-déclarée
2014	Wong	Royaume-Uni	ECRA	158 (76 patients avec des probiotiques et 82 patients contrôles hospitalisés)	Prévention	Hospitalisés	Patients hospitalisés âgés de plus de 18 ans qui ont subi un SCI moins de 6 mois avant et qui doivent recevoir des antibiotiques pour une infection.	(1) la diarrhée avant un traitement antibiotique; (2) des antibiotiques en prophylaxie; (3) pathologie d'intestin qui peut entraîner des diarrhées; (4) chirurgie de l'intestin au cours des 6 derniers mois; (5) endocardite infectieuse; (6) utilisation régulière de probiotiques dans les 8 semaines précédentes; (7) pancréatite; (8), maladie intestinale

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
								inflammatoire active; (9) immunosuppression; (10) nil par la bouche/ non-fonctionnement de l'intestin; (10) intolérance connue pour les protéines de lait de vache; (11) incapables de donner un consentement éclairé en raison de déficience cognitive; (12) AVC aigu.
2015	Trick	USA	Abstract et poster	12 794 patients hospitalisés	Prévention	Hospitalisés	Non indiqué	Exclusions/Facility: néonatales, les unités de pédiatrie et d'oncologie Patient: leucopénie, pancréatite, post-transplantation,> 12 heures. après réception initiale d'antibiotiques Aussi exclusions des patients sur les antibiotiques préopératoires ou npo, ou avec une pancréatite, une leucopénie, ou post-transplantation.
2016	Ehrhardt	Allemagne et États-Unis	ECRA	477 patients randomisés (246 dans le groupe probiotiques et 231 dans le groupe placebo)	Prévention	Hospitalisés	Critère d'intégration: • patients adultes (≥18 ans) hospitalisés dans le centre d'essai • un traitement antibiotique systémique • légalement compétent • en mesure de suivre les procédures de l'essai • consentement éclairé signé	• hypersensibilité à la levure et/ou Perenterol® forte et/ou an placebo et/ou ses composantes : Saccharomyces cerevisiae HANSEN CBS 5926 (Boulardii), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, gélatine, dodécylsulfate de sodium, dioxyde de titane, la cellulose microcristalline • cathéter veineux central (ou sont susceptibles au cours de l'essai) • immunosuppression, en particulier: une tumeur maligne connue ou une chimiothérapie cytostatique en cours ou une chimiothérapie prévue au cours de la prise d'antibiotiques ou d'une chimiothérapie cytostatique dans les 4 dernières semaines; la radiothérapie dans les 4 dernières semaines, en cours ou prévue au cours du traitement antibiotique; traitement systémique immunosuppresseur (ex. après une transplantation d'organe ou de trouble rhumatismale) - stéroïdes topiques ou inhalés ont été autorisés; infection VIH connue • diarrhée courante et/ou chronique • consommation régulière de produits contenant <i>S. boulardii</i> dans les 7 jours avant l'inclusion dans l'essai • traitement antifongique systémique • traitement antibiotique systémique au cours des 6 dernières semaines • aucun contrôle des naissances pour la durée de l'essai pour les femmes en âge de procréer (échec proportion <1%

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
								/ an), grossesse ou allaitement • participation simultanée à d'autres essais cliniques
2012	Pozzoni	Italie	ECRA	562 patients âgés hospitalisés. 204 patients ont complété l'étude (dont 98 dans le groupe placebo et 106 dans le groupe probiotiques)	Prévention	Hospitalisés	Patients potentiellement admissibles ont été vérifiés pour les critères inclusion et d'exclusion et leur consentement écrit à l'étude. Les patients admissibles étaient âgés de plus de 50 ans et n'avaient pas encore commencé à recevoir des antibiotiques ou étaient sous un régime d'antibiotique pendant <48 h, quel que soit le nombre d'antibiotiques et la voie d'administration, pour le traitement d'une infection confirmée ou soupçonnée ou donnés en prophylaxie.	Exclus (n = 287) • Incapacité à donner un consentement éclairé écrit (n = 162) • Incapacité d'ingérer des capsules (n = 12) • En cours de diarrhée (n = 42) • Refus de participer (n = 63) • Apport récent de probiotiques (n = 5) • Pancréatite aiguë sévère (n = 3)
2006	Can	Turquie	ECRA	151 patients dont 78 patients recevaient des antibiotiques et le placebo et 73 patients recevaient des antibiotiques et les probiotiques	Traitement (48h après le début de l'antibiothérapie)	Hospitalisés	Patients sous antibiothérapie mais ne nécessitant pas de thérapie intensive. Tous les sujets devaient : A) Être de 25-50 ans; B) Aucune maladie chronique (comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypertension, le diabète sucré, l'infection chronique par l'hépatite B ou C, les maladies de Crohn, les ulcères coliques, etc.). (C) ne recevant pas d'antiacides, d'inhibiteurs des récepteurs H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons, (D) non immunodéprimés et sans maladie oncologique ou hématologique, (E) sans antécédent de parasites intestinaux passés, (F) ne recevant pas de vancomycine, ou de métronidazole, (G) sans traitement immunosuppresseur, (H) sans antécédent de chirurgie gastro-intestinale, (I) sans histoire d'intolérance au lactose et sans diarrhée, (J) sa première hospitalisation à des fins	Non mentionné

Année	Auteurs	Pays	Type de publication	Population	Objectifs	Milieu	Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
							thérapeutiques; K) aucune allergie connue aux antibiotiques.	
2005	Kotowska	Pologne	ECRA	269 patients enfants enrôlés dont 72 patients hospitalisés et 197 en consultation externe. 246 patients ont terminé l'étude dont 119 patients dans le groupe probiotiques et 127 patients dans le groupe placebo.	Prévention	27% hospitalisés	Patients âgés de 6 mois à 14 ans avec des otites moyennes aiguës et/ou une infection des voies respiratoires qui ont commencé le traitement d’ATB à court terme par voie orale ou intraveineuse dans les 24 h de l'inscription.	Présence d'une infection bactérienne sévère ou généralisée, traitement antibiotique au cours des 2 derniers mois, traitement antibiotique prophylactique, utilisation d'un produit probiotique à des fins médicales au cours des 7 derniers jours, déficit immunitaire, maladie gastro-intestinale chronique et diarrhée aiguë ou chronique.

Tableau G4 Prises d’antibiotiques

Année	Auteurs	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant les probiotiques (nombre de patients recevant l’antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant le placebo (nombre de patients recevant l’antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus au total (nombre de patients recevant l’antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Valeur P sur la prise d’antibiotiques
1989	Surawicz	voir total	voir total	Antibiotiques:Pénicilline alone 31 Autres agents simples 43 Tout agent multiple 106 Antibiotiques multiples contenant: Clindamycine 15 TMP 10 Céphalosporines 65	NA
1994	McFarland	Vancomycine 28/57 (49) Metronidazole 16/57 (28) Les deux 13/57 (23)	Vancomycine 37/67 (55) Metronidazole 21/67 (31) Les deux 9/67 (13)	Vancomycine 65/124 (52) Métronidazole 37/124 (30) Les deux 22/124 (18)	Non mentionné
1995	McFarland	B-lactames	B-lactames avec/sans autre antibiotiques Historique d’antibiotiques (moyenne±SD): 0,43±0,68 Nombre d’antibiotiques (moyenne±SD): 2,4±1,0	B-lactames avec/sans autres antibiotiques Historique d’antibiotiques (moyenne±SD): 0,35±0,60 Nombre d’antibiotiques (moyenne±SD): 2,5±1,1	Non disponible Historique d’antibiotiques: 0.39 Nombre d’antibiotiques: 0.52
1999	Arvola	Pénicilline 9/61 (15) Amoxicilline 41/61 (67) Kephalosporines 3/61 (5) Erythromycine 3/61 (5)	Pénicilline 10/58 (17) Amoxicilline 38/58 (66) Kephalosporines 2/58 (3) Erythromycine 2/58(3)	Pénicilline 19/119 (16) Amoxicilline 79/119 (66) Kephalosporines 5/119 (4) Erythromycine 5/119 (4)	Non mentionné

Année	Auteurs	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant les probiotiques (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant le placebo (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus au total (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Valeur P sur la prise d'antibiotiques
		Trimetoprim-sulpha 5/61 (8) ATB antérieurs : Aucun 9 0–1 prescription/an 40 2 prescriptions ou plus/an 12	Trimetoprim-sulpha 6/58 (10) ATB antérieurs : Aucun 10 0–1 prescription/an 36 2 prescriptions ou plus/an 12	Trimetoprim-sulpha 11/119 (9) ATB antérieur : Aucun 19 0–1 prescription/an 76 2 prescriptions ou plus/an 24	
2003	Wullt	Métronidazole 12/12 (100)	Métronidazole 9/9 (100)	Métronidazole 21/21 (100)	NAP
2004	Plummer	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2005	Kotowska	Cefuroxime axetil 38/132 (28.8) Amoxicilline + clavulanate 27/132 (20.5) Amoxicilline 13/132 (9.8) Cefuroxime (intraveineux) 18/132 (13.6) Pénicilline 13/132 (9.8) Clarithromycine 11/132 (8.3) Roxithromycine 5/132 (3.8) Autres 7/132 (5.3) Route d'administration orale 99/132 (75.0) Intraveineux 33/132 (25.0)	Cefuroxime axetil 34/137 (24.8) Amoxicilline + clavulanate 19/137 (13.9) Amoxicilline 20/137 (14.6) Cefuroxime (intraveineux) 21/137 (15.3) Pénicilline 20/137 (14.6) Clarithromycine 9/137 (6.6) Roxithromycine 8/137 (5.8) Autres 6/137 (4.4) Route d'administration orale 103/137 (75.2) Intraveineux 34/137 (24.8)	Cefuroxime axetil 72/269 (27) Amoxicillin + clavulanate 46/269 (17) Amoxicilline 33/269 (12) Cefuroxime (intraveineux) 39/269 (14) Pénicilline 33/269 (12) Clarithromycine 20/269 (7) Roxithromycine 13/269 (5) Autres 13/269 (5) Route d'administration orale 202/269 (75) Intraveineux 67/269 (25)	Cefuroxime axetil 0.6 Amoxicilline + clavulanate 0.2 Amoxicilline 0.2 Cefuroxime (intraveineux) 0.6 Pénicilline Clarithromycine 0.6 Roxithromycine 0.4 Route d'administration orale 0.8 Intraveineux 0.9
2006	Can	Non mentionné	Non mentionné	Patients recevant Beta-lactames 125/151 (83) Patients avec diarrhée 8/8 recevant Beta-lactames. Patients sans diarrhée 117/151 recevant Beta-lactames.	p>0.05
2008	Kamhuber, Stockenhuber	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Klarin	Les antibiotiques utilisés sont principalement les céphalosporines et les carbapénèmes, et ils ont été administrés de manière similaire.	Les antibiotiques utilisés sont principalement les céphalosporines et les carbapénèmes, et ils ont été administrés de manière similaire.	Les antibiotiques utilisés sont principalement les céphalosporines et les carbapénèmes, et ils ont été administrés de manière similaire.	NAP
2008	Miller (dose élevée)	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Miller (dose faible)	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Ruszczynski	Pénicillines 10/120 (8) Pénicillines à large spectre 51/120 (43) Céphalosporines 55/120 (46) Macrolides 4/120 (3)	Penicillins 5/120 (4) Pénicillines à large spectre 68/120 (57) Céphalosporines 34/120 (28) Macrolides 11/120 (9)	Pénicillines 15/240 (6) Pénicillines à large spectre 119/240 (50) Céphalosporines 89/240 (37) Macrolides 15/240 (6)	Non mentionné

Année	Auteurs	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant les probiotiques (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant le placebo (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus au total (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Valeur P sur la prise d'antibiotiques
		Clindamycine - (-) Moyenne (s.d.) durée de traitement (jours) 8 (2) (min. 3–max. 15) Route d'administration orale 69 (58) Intraveineux 39 (32) Intraveineux, puis oral 12 (10) Intramusculaire –	Clindamycine 2/120 (2) Moyenne (s.d.) durée de traitement (jours) 8.2 (3.2) (min. 3– max. 30) Route d'administration orale 65 (54) Intraveineux 48 (40) Intraveineux, puis oral 5 (4) Intramusculaire 2 (2)	Clindamycine 2/240 (1)	
2010	Gao (1 dose)	Céphalosporines 35/85 (41) Pénicillines 19/85 (22) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 31/85 (36)	Céphalosporines 35/84 (42) Pénicillines 26/84 (31) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 23/84 (27)	Céphalosporines 70/169 (41) Pénicillines 45/169 (27) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 54/169 (32)	Toutes les valeurs de p >0.05
2010	Gao (2 doses)	Céphalosporines 28/86 (33) Pénicillines 30/86 (35) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 28/86 (33)	Céphalosporines 35/84 (42) Pénicillines 26/84 (31) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 23/84 (27)	Céphalosporines 63/170 (37) Pénicillines 56/170 (33) Lyncomycine (structure reliée à clindamycine) 51/170 (30)	Toutes les valeurs de p >0.05
2010	Morrow	Lactobacillus GG (N = 68) Antibiotique total-jours, moyenne ± SD 13.3 ± 10.4 Prescript pour VAP 5.6 ± 7.8 Prescript pour CD 0.5 ± 2.3	Placebo (n = 70) Antibiotique total-jours, moyenne ± SD 16.3 ± 14.4 Prescript pour VAP 8.6 ± 10.3 Prescript pour CD 2.1 ± 4.8	Non mentionné	Antibiotique total-jours, moyenne ± SD 0.16 Prescript pour VAP 0.05 Prescript pour CD 0.02
2012	Pozzoni	Ceftriaxone 39/141 (28) Levofloxacin 27/141 (19) Ceftriaxone+Azithromycine 21/141 (15) Ciprofloxacine 12/141 (9)	Ceftriaxone 38/134 (28) Levofloxacin 17/134 (13) Ceftriaxone+Azithromycine 21/134 (16) Ciprofloxacine 7/134 (5)	Ceftriaxone 77/275 (28) Levofloxacin 44/275 (16) Ceftriaxime+Azithromycine 42/275 (15) Ciprofloxacine 19/275 (7)	Non mentionné
2013	Allen	Pénicillines 1052/1470 (71,6) Céphalosporines 359/1470 (24,4) Autres: Doxycycline 199/1470 (13,5) Gentamicine 182/1470 (12,4) Macrolides 249/1470 (16,9) Sulphonamides et trimethoprim 228/1470 (15,5) Combinaison de thérapie d'ATB 1 classe seulement 310 (21,1%)	Pénicillines 1061/1471 (72,1) Céphalosporines 356/1471 (24,2) Autres: Doxycycline 213/1471(14,5) Gentamicine 195/1471 (13,3) Macrolides 251/1471 (17,1) Sulphonamides et trimethoprim 242/1471 (16,5) Combinaison de thérapie d'ATB 1 classe seulement 310 (21,1%)	Pénicillines 2113/2941 (71,8) Céphalosporines 715/2941 (24,3) Autres: Doxycycline 412/2941(14,0) Gentamicine 377/2941 (12,8) Macrolides 500/2941 (17,0) Sulphonamides et trimethoprim 470/2941(16,0)	Non mentionné

Année	Auteurs	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant les probiotiques (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant le placebo (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus au total (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Valeur P sur la prise d'antibiotiques
		2 classes 407 (27,7%) ≥3 classes 753 (51,2%) Durée de la thérapie d'ATB 1 dose 133 (9,5%) 1–6 jours de traitement 389 (27,7%) 7–13 jours de traitement 402 (28,6%) ≥14 jours de traitement 482 (34,3%)	2 classes 397 (27,0%) ≥3 classes 764 (51,9%) Durée de la thérapie d'ATB 1 dose 123 (8,8%) 1–6 jours de traitement 398 (28,5%) 7–13 jours de traitement 426 (30,5%) ≥14 jours de traitement 451 (32,3%)		
2013	Maziade	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2013	Shan	Amoxicilline+acide clavulanique 43/167 (26) Cefuroxime 37/167 (22) Cefepime 26/167 (16) Cefoperazone+sulbactame 24/167 (14) Erythromycine 22/167 (13) Autres 12/167 (7)	Amoxicilline+ acide clavulanique 45/166 (26) Cefuroxime 34/166 (22) Cefepime 24/166 (16) Cefoperazone+sulbactame 28/166 (14) Érythromycine 24/166 (13) Autres 11/166 (7)	Amoxicilline+ acide clavulanique 88/333 (26) Cefuroxime 71/333 (21) Cefepime 50/333 (15) Cefoperazone+sulbactame 52/333 (16) Érythromycine 46/333 (14) Autres 23/333 (7)	Non mentionné
2014	Ouwehand (dose faible)	Pénicilline à large spectre 47/168 (28.0%) Céphalosporine 90/168 (53.6%) Clindamycine 31/168 (18.5%) Jours sur antibiotiques 3–8 jours 84/168 (50.0%) 9–14 jours 84/168 (50.0%)	Pénicilline à large spectre 43/167 (25.8%) Céphalosporine 100/167 (59.9%) Clindamycine 24/167 (14.4%) Jours sur antibiotiques 3–8 jours 84/167 (50.3%) 9–14 jours 83/167 (49.7%)	Pénicilline à large spectre 90/335 (27%) Céphalosporine 190/335 (57%) Clindamycine 55/335 (16%) Jours sur antibiotiques 3–8 jours 168/335 (50%) 9–14 jours 167/335 (50%)	Non mentionné
2014	Ouwehand (dose élevée)	Pénicilline à large spectre 43/168 (25.6%) Céphalosporine 92/168 (54.8%) Clindamycine 33/168 (19.6%) Jours sur antibiotiques 3–8 days 84/168 (50.0%) 9–14 days 84/168 (50.0%)	Pénicilline à large spectre 43/167 (25.8%) Céphalosporine 100/167 (59.9%) Clindamycine 24/167 (14.4%) Jours sur antibiotiques 3–8 days 84/167 (50.3%) 9–14 days 83/167 (49.7%)	Pénicilline à large spectre 66/335 (20%) Céphalosporine 192/335 (57%) Clindamycine 57/335 (17%) Jours sur antibiotiques 3–8 days 168/335 (50%) 9–14 days 167/335 (50%)	Non mentionné
2014	Wong	Non mentionné	Non mentionné	La plupart des patients ont reçu un antibiotique (52,7%), mais 38,9% en ont reçu deux et 8,4% en ont reçu trois. Un total de 28 différents types d'antibiotiques ont été enregistrés dans l'étude: la voie orale a été utilisée dans 57,8% des patients et	NAP

Année	Auteurs	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant les probiotiques (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus dans le groupe recevant le placebo (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Principaux antibiotiques reçus au total (nombre de patients recevant l'antibiotique/nombre de patients total dans le groupe, %)	Valeur P sur la prise d'antibiotiques
				la voie intraveineuse a été utilisée dans 42,2% des patients. Les jours médians des antibiotiques étaient 21 jours (gamme 5-366); aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la prise d'antibiotiques n'a été observée entre le LcS et le groupe contrôle.	
2015	Trick	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2016	Ehrhardt	β-lactame 201/246 (81.7) macrolides 52/246 (21.4) inhibiteurs de gyrase 40/246 (16.3) Dérivés de nitroimidazole 38/246 (15.5) Durée de traitement d'ATB, jours (moyenne ± SD) 7.9 ± 7.8	β-lactame 181/231 (78.4) macrolides 55/231 (23.8) inhibiteurs de gyrase 41/231 (17.8) Dérivés de nitroimidazole 30/231 (13.0) Durée de traitement d'ATB, jours (moyenne ± SD) 7.2 ± 4.9	β-lactame 382/477 (80.1) macrolides 107/477 (22.4) inhibiteurs de gyrase 81/477 (17.0) Dérivés de nitroimidazole 68/477 (14.3) Durée de traitement d'ATB, jours (moyenne ± SD) 7.6 ± 6.5	Non mentionné

Tableau G5 Caractéristiques des patients enrôlés sur études

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
1989	Surawicz	212	48,6	106	45,4	Pas divisées par groupe	Pas divisées par groupe	NAP
1994	McFarland	57	56,8±20,4 (étendue: 18-95)	67	59,2±21,1 (étendue: 18-94)	Saccharomyces boulardii (n = 57) Historique de chirurgies, moyenne (± écart-type) * 0,72 (± 1,06) * Chirurgie dans l'année précédant l'inscription. Antibiotique en cause, nombre (%) (données manquantes de 11 patients traités avec <i>S. boulardii</i> et 8 patients traités avec le placebo) Céphalosporine 16 (34,8) Pénicilline 8 (17,4) Autre antibiotique unique 4 (8.7)	Placebo (n = 67) Historique de chirurgies, moyenne (± écart-type) * 1,34 (± 1,9) * Chirurgie dans l'année précédant l'inscription. Antibiotique en cause, nombre (%) (données manquantes de 11 patients traités avec <i>S. boulardii</i> et 8 patients traités avec le placebo) Céphalosporine 17 (28,8) Pénicilline 13 (22,0) Autre antibiotique unique 8 (13,6)	Historique de chirurgies, moyenne (± SD) P = .02 * Chirurgie en 1 année d'inscription. Historique de troubles médicaux, moyenne (± SD) P = .91 Nombre de médicaments, moyenne (± écart-type) P = .07

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Antibiotiques multiples 18 (39,1) Historique de troubles médicaux, moyenne ($\pm$ écart-type) 2,4 ($\pm$ 2,4) Nombre de médicaments, moyenne ($\pm$ écart-type) 3.1 ($\pm$ 2.7)	Antibiotiques multiples 21 (35,6) Historique de troubles médicaux, moyenne ($\pm$ écart-type) 2,3 ($\pm$ 2,09) Nombre de médicaments, moyenne ($\pm$ écart-type) 4.1 ($\pm$ 2.6)	
1995	McFarland	97	40.7 $\pm$ 16.0	96	42.3 $\pm$ 17.7	Historique de chirurgie récente: 16 (16,7%) APACHE (moyenne $\pm$ SD): 7,96 $\pm$ 4,11 Nombre de médications (moyenne $\pm$ SD): 6,9 $\pm$ 5,0	Historique de chirurgie récente: 23 (24,0%) APACHE (Mean $\pm$ SD): 7,97 $\pm$ 4,68 Nombre de médications (moyenne $\pm$ SD): 7,8 $\pm$ 5,8	Historique de chirurgie récente: 0,28 APACHE: 0,97 Nombres de médications: 0,24
1999	Arvola	61	4,7 (étendue: 2 sem-11,8 ans)	58	4,4 (étendue: 2 sem-12,8 ans)	Lactobacillus GG (n = 61) Diagnostic : Otite 45 Amygdalite 6 Pneumonie 5 Bronchite 4 Sinusite 1 Milieu de Garde : Maison 30 Garderie 12 Famille privée 4 École 13	Placebo (n = 58) Diagnostic : Otite 43 Amygdalite 6 Pneumonie 4 Bronchite 3 Sinusite 2 Milieu de Garde : Maison 29 Garderie 10 Famille privée 5 École 14	Non mentionné
2003	Wullt	12	64,5	9	62,9	Métronidazole et Lactobacillus plantarum 299v (n / 12) Patients hospitalisés à l'inscription 7 Patients ambulatoires à l'inscription 5 Épisodes précédents médiane (étendue) 1,0 (1-3) Durée de la diarrhée avant le traitement (d) médiane (étendue) 4,5 (2-15) Nombre de mouvements intestinaux 3-5 : 6 $\geq$ 5 : 6 Fièvre (> 37.98°C) 6	Le métronidazole et le placebo (n / 9) Patients hospitalisés à l'inscription 1 Patients ambulatoires à l'inscription 8 Épisodes précédents médiane (étendue) 1,0 (1-5) Durée de la diarrhée avant le traitement (d) médiane (étendue) 5,0 (2-42) Nombre de mouvements intestinaux 3-5 : 5 $\geq$ 5 : 4 Fièvre (> 37.98°C) 1	Non mentionné

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Douleur abdominale 6 Vomissements 2 Nausées 6 Maladies sous-jacentes Cardiovasculaire / hypertension 6 Diabète sucré 1 Maladie peptique acide 1 Maladie rénale 2 Maladie hépatique 1 Tumeur maligne 0 Maladie respiratoire chronique 0 Maladies intestinale inflammatoire 1 Opération 4 dernières semaines 1 Hospitalisation antérieure 7 Traitement antibiotique antérieur 0 En cours de traitement antibiotique 12	Douleur abdominale 6 Vomissements 1 Nausées 4 Maladies sous-jacentes Cardiovasculaire / hypertension 1 Diabète sucré 0 Maladie peptique acide 1 Maladie rénale 1 Maladie hépatique 0 Tumeur maligne 1 Maladies respiratoires chroniques 1 Maladie intestinale inflammatoire 0 Opération 4 dernières semaines 1 Hospitalisation antérieure 2 Traitement antibiotique antérieur 4 En cours de traitement antibiotique 5	
2004	Plummer	69	Non identifié	69	Non identifié	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2005	Kotowska	132	4.9±3,7 (6.2 mo–14.8 y)	137	4.7±3,6 (5.2 mo–15.2 y)	Bronchite 35/132 (26.5) Otite moyenne 36/132 (27.3) Pneumonie 35/132 (26,5) Amygdalite 24/132 (18.2) Autres 2/132 (1.5) Patients ambulatoires 95/132 (72.0) Hôpitalisés 37/132 (28.0)	Bronchite 29/137 (21.2) L'otite moyenne 43/137 (31.4) Pneumonie 27/137 (19.7) Amygdalite 34/137 (24.8) Autres 4/137 (2.9) Patients ambulatoires 102/137 (74.5) Hôpitalisés 35/137 (25.5)	Bronchite 0,4 otite moyenne 0.4 pneumonie 0,3 amygdalite 0,2 Autres 0,4 Patients ambulatoires 0,6 Hôpitalisés 0,8
2006	Can	73	ND	78	ND	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Kamhuber, Stockenhuber	340	Moyenne pour les 2 groupes ensemble : 71	338	Moyenne pour les 2 groupes ensemble : 71	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Klarin	22	65,5 (29-89)	22	64 (18-86)	APACHE II score 17 (7–29) Séjour à l'unité de soins intensifs en jours 5.5 (2.5–22.0) Jours sur ventilateur 4.4 (0–16.3) IMC 28.1 (18.5–47.7)	APACHE II score 20 (11–38) Séjour à l'unité de soins intensifs en jours 8.8 (1.1–67) Jours sur ventilateur 7.3 (0.9–20.5) IMC 24.9 (14.7–39.9)	Non disponible

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Décès à l'unité des soins intensifs 2 Décès à l'hôpital 1 Décès en dedans de 6 mois 0	Décès à l'unité des soins intensifs 2 Décès à l'hôpital 0 Décès en dedans de 6 mois 4	
2008	Miller (dose élevée)	157	Adultes	159	Adultes	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Miller (dose faible)	95	Adultes	94	Adultes	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2008	Ruszczynski	120	4.57±3.78	120	4.46±3,69	Diagnostic Infections des voies respiratoires supérieures 19/120 (16) Otite moyenne 18/120 (15) Infections des voies respiratoires inférieures 49/120 (41) Infection des voies urinaires 24/120 (20) Autre (lymphadénite, ostéomyélite, infection de la peau, la stomatite, la scarlatine, l'érythème noueux) 10/120 (8) Contexte Patients ambulatoires 56/120 (47) Hôpital 64/120 (53)	Diagnostic Infections des voies respiratoires supérieures 13/120 (11) Otite moyenne 27/120 (23) Infections des voies respiratoires inférieures 53/120 (44) Infection des voies urinaires 20/120 (17) Autre (lymphadénite, ostéomyélite, infection de la peau, la stomatite, la scarlatine, l'érythème noueux) 7/120 (6) Contexte Patients ambulatoires 50/120 (42) Hôpital 70/120 (58)	Non mentionné
2010	Gao (1 dose)	85	60,0±6,0	84	60.0±6.0	Jours sur antibiotique (moyenne ± e.t.) 8.4 ± 3.3 Comorbidités (pas. (%)) MPOC 18 (21) Bronchite chronique 13 (15) Hypertension 14 (17) Diabète sucré 8 (9) Maladies du coeur 12 (14) Trachéite 6 (7) Ulcère digestif 4 (5) Pneumonie 1 (1) Gastrite 0 (0)	Jours sur antibiotique (moyenne ± e.t.) 8.4 ± 3.2 Comorbidités (pas. (%)) MPOC 23 (27) Bronchite chronique 12 (14) Hypertension 5 (6) Diabète sucré 6 (7) Maladies du coeur 6 (7) Trachéite 6 (7) Ulcère digestif 1 (1) Pneumopathie 0 (0) Gastrite 0 (0)	Toutes les valeurs de p >0.05
2010	Gao (2 doses)	86	60,0±6,0	84	60,0±6,0	Jours sur antibiotique (moyenne ± e.t.) 8.2 ± 3.6 Comorbidités (pas. (%)) MPOC 14 (16)	Jours sur antibiotique (moyenne ± e.t.) 8.4 ± 3.2 Comorbidités (pas. (%)) MPOC 23 (27)	Toutes les valeurs de p >0.05

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Bronchite chronique 14 (16) Hypertension 10 (12) Diabète sucré 12 (14) Maladies du coeur 7 (8) Trachéite 8 (9) ulcère digestif 1 (1) Pneumonies 2 (2) Gastrite 1 (1)	Bronchite chronique 12 (14) Hypertension 5 (6) Diabète sucré 6 (7) Maladies du coeur 6 (7) Trachéite 6 (7) Ulcère digestif 1 (1) Pneumopathie 0 (0) Gastrite 0 (0)	
2010	Morrow	68	52,5±19,3 (étendue: 19-88)	70	54,6±16,3 (étendue: 21-91)	Score APACHE II, moyenne ± écart type (étendue) 22,7 ±7,5 (8-38) Race Caucasien 57/73 (78,1%) Afro-américaine 10/73 (13,7%) Hispanique 6/73 (8,2%) Facteurs de risque VAP Fumeur 20/73 (27,4%) MPOC 11/73 (15,1%) Traumatisme thoracique 13/73 (17,8%) Résidents en maison de retraite 10/73 (13,7%) Abus d'alcool 17/73 (23,3%) Motif de l'admission à l'unité de soins intensifs Trauma 31/73 (42,4%) Insuffisance respiratoire 16/73 (21,9%) Infection 2/73 (2,7%) Cardiologie 6/73 (8,2%) Neurologie / neurochirurgie 13/73 (17,8%) Gastro-intestinal 3/73 (4,1%) Rénal 0/73 (0,0%) Endocrine 2/73 (2,7%)	Score APACHE II, moyenne ± écart type (étendue) 23,7 ± 8,0 (8-41) Race Caucasien 58/73 (79,5%) African American 9/73 (12,3%) Hispanique 6/73 (8,2%) Facteurs de risque VAP Fumeur 17/73 (23,3%) MPOC 12/73 (16,4%) Traumatisme thoracique 2/73 (2,7%) Résidents en maison de retraite 4/73 (5,5%) Abus d'alcool 12/73 (16,4%) Motif de l'admission à l'unité de soins intensifs Trauma 23/73 (31,5%) Insuffisance respiratoire 20/73 (27,4%) Infection 5/73 (6,8%) Cardiologie 8/73 (11,0%) Neurologie / neurochirurgie 12/73 (16,5%) Gastro-intestinal 4/73 (5,5%) Rénal 1/73 (1,4%) Endocrine 0/73 (0,0%)	Score APACHE II, moyenne ± écart type (étendue) 0,45 Race 0,97 Facteurs de risque VAP Fumeur 0,52 MPOC 0,82 Traumatisme thoracique 0,003 Résidents en maison de retraite 0,09 Abus d'alcool 0.30 Raison de l'admission à l'USI 0,30
2012	Pozzoni	141	79,9±9,9	134	78,5±9,7	Comorbidités (n (%)) Diabète sucré 46/141 (33,8) Insuffisance cardiaque congestive 52/141 (37,4) Cardiopathie ischémique 28/141 (20,4) Maladie valvulaire cardiaque 7/141 (5.2)	Comorbidités (n (%)) Diabète sucré 35/134 (27,8) Insuffisance cardiaque congestive 43/134 (33,9) Cardiopathie ischémique 37/134 (29,6) Maladie valvulaire cardiaque 9/134 (7.1)	Comorbidités (n (%)) Le diabète sucré 0,35 L'insuffisance cardiaque congestive 0,61 les maladies cardiaques

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Valves prothétiques 1/141 (0,7) MPOC 49/141 (36,0) Maladies chroniques du rein 43/141 (31,4) Maladie vasculaire périphérique 12/141 (8,8) Déficience cognitive 34/141 (25,0) Cirrhose 9/141 (6,7) Malignités 20/141 (14,8) Maladie hématologique 11/141 (8.1) Maladie intestinale inflammatoire 0/141 (0,0) IPP en cours (n (%)) 50/141 (37,3) Immunosuppression en cours (n (%)) 5/141 (3,7) Alimentation entérale (n (%)) 1/141 (0,7) Antibiothérapie antérieure (n (%)) 11/141 (8.1) Patients recevant un antibiotique (n (%)) 103/141 (75,2) Patients avec ≥ 2 antibiotiques (n (%)) 34/141 (24,8) Durée de l'antibiothérapie (jours) 9.7 ± 5.0 Risque de diarrhée causée par les antibiotiques (basse/moyenne/élevée) (n (%)) 0/40/97 (0,0/29,2/70,8)	Valves prothétiques 6/134 (4,8) MPOC 35/134 (28,0) Maladies chroniques du rein 44/134 (35,2) Maladie vasculaire périphérique 13/134 (10,3) Déficience cognitive 27/134 (21,4) Cirrhose 10/134 (7,9) Malignités 21/134 (16,8) Maladie hématologique 8/134 (6,3) Maladie intestinale inflammatoire 1/134 (0,8) IPP en cours (n (%)) 35/134 (28,0) Immunosuppression en cours (n (%)) 2/134 (1,6) Alimentation entérale (n (%)) 3/134 (2,4) Antibiothérapie antérieure (n (%)) 4/134 (3,2) Patients étant donné un antibiotique (n (%)) 87/134 (68,5) Patients avec ≥ 2 antibiotiques (n (%)) 40/134 (31,5) Durée de l'antibiothérapie (jours) 9,5 ± 4,5 Risque de diarrhée causée par les antibiotiques (basse/moyenne/élevée) (n (%)) 0/28/99 (0,0/22,0/78,0)	ischémiques 0,11 Valvulaire maladie cardiaque 0,61 valves prothétiques 0,06 MPOC 0,19 Maladies chroniques du rein 0.60 Maladie vasculaire périphérique 0,83 Déficience cognitive 0,56 Cirrhose 0,81 Cancers 0,73 Maladie hématologique 0,64 Maladie intestinale inflammatoire 0,48 IPP en cours (n (%)) 0,11 Immunosuppression en cours (n (%) 0,45 Alimentation entérale (n (%)) 0,35 Antibiothérapie antérieure (n (%)) 0,11 Patients étant donné un antibiotique (n (%)) 0,27 Patients donnés ≥ 2 antibiotiques (n (%)) 0,27 Durée du cours d'antibiotiques (jours) 0,64 Risque de diarrhée causée par les antibiotiques (faible/moyenne/élevée) (n (%)) 0,21
2013	Allen	1470	77,2 (70,8-83,6)	1471	77,0 (71,3-83,5)	Ethnicité blanche 1459/1461 (99,9%) Recrutés en hiver (octobre à mars) 845/1470 (57,5%) Admis de la maison 1345/1469 (91,6%)	Ethnicité blanche 1461/1464 (99,8%) Recrutés en hiver (octobre à Mars) 845/1471 (57,4%) Admis de la maison 1334/1468 (90,9%)	Non mentionné

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Soins résidentiels 58/1469 (3,9%) Autre hôpital 37/1469 (2,5%) Autres 29/1469 (2,0%) Fumeur de cigarettes 140/1470 (9,5%) Boissons alcool 459/1470 (31,2%) Maladies comorbides Hypertension 779/1455 (53,5%) MPOC 350/1459 (24,0%) Diabète 357/1465 (24,4%) Asthme 237/1462 (16,2%) Maladie rénale 127/1455 (8,7%) Démence ou la maladie d'Alzheimer 61/1449 (4,2%) Syndrome du colon irritable 28/1465 (1,9%) Autres 978/1452 (67,4%) Chirurgie gastro-intestinale antérieure 203/1448 (14,0%) Sonde naso-gastrique in situ 5/1469 (0,3%) Admission à l'hôpital au cours des 8 semaines 488/1470 (33,2%) Bactéries vivantes consommées au cours des 2 semaines 72/1470 (4,9%)	Soins résidentiels 67/1468 (4,6%) Autre hôpital 39/1468 (2,7%) Autres 28/1468 (1,9%) Fumeur de cigarettes 120/1471 (8,2%) Boissons alcool 482/1471 (32,8%) Maladies comorbides Hypertension 812/1457 (55,7%) MPOC 354/1462 (24,2%) Diabète 314/1468 (21,4%) Asthme 232/1465 (15,8%) Maladie rénale 139/1461 (9,5%) Démence ou la maladie d'Alzheimer 80/1459 (5,5%) Syndrome du colon irritable 26/1465 (1,8%) Autre 1010/1458 (69,3%) Chirurgie gastro-intestinale antérieure 212/1449 (14,6%) Sonde naso-gastrique in situ 2/1464 (0,1%) Admission à l'hôpital au cours des 8 semaines 448/1471 (30,5%) Bactéries vivantes consommées au cours des 2 semaines 45/1471 (3,1%)	
2013	Maziade	4968	≥18 ans	1580	≥18 ans	Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
2013	Shan	167	4,15±3 (6.2 mois – 13.2 ans)	166	4,06±2,8 (6.1 mois – 13.4 ans)	n = 167 Diagnostic Bronchite 36 (53,7) Pneumonie 70 (48,6) Asthme + LRT infection 39 (48,1) Autres 22 (53,6)	n = 166 Diagnostic Bronchites 31 (46,3) Pneumonie 74 (51,4) Asthme + LRT infection 42 (51,9) Autres 19 (46,3)	Non mentionné
2014	Ouwehand (dose faible)	168	49,3±11,4	167	50,0±11,0	Sexe masculin 84 (50,0%) Fumeur actuel 53 (31,5%) Pression diastolique; mm Hg 76,6 ± 6,6 Pression systolique; mm Hg 125,9 ± 10,6 IMC; kg / m2 23,4 ± 2,5	Homme sexes 84/167 (50,3%) Fumeur actuel 56/167 (33,5%) Pression diastolique; mm Hg 77,5 ± 8,1 Pression systolique; mm Hg 127,0 ± 10,9 IMC; kg / m2 23,3 ± 2,5	Non mentionné

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Maladie sous-jacente Infection des voies respiratoires 67 (39,9%) Infection des voies urinaires 54 (32,1%) Prophylaxie avant / après la chirurgie 47 (28,0%)	Maladie sous-jacente infection des voies respiratoires 75/167 (44,9%) infection des voies urinaires 53/167 (31,7%) Prophylaxie avant / après la chirurgie 39/167 (23,4%)	
2014	Ouwehand (dose élevée)	168	50,5±11,0	167	50,0±11,0	Sexe masculin 84 (50,0%) Fumeur actuel 50 (29,8%) Pression diastolique; mm Hg 77,0 ± 6,5 Pression systolique; mm Hg 127,5 ± 10,5 IMC; kg / m2 23,3 ± 2,4 Maladie sous-jacente Infection des voies respiratoires 71 (42,3%) Infection des voies urinaires 66 (39,3%) Prophylaxie avant / après la chirurgie 31 (18,5%)	Homme sexes 84/167 (50,3%) Fumeur actuel 56/167 (33,5%) Pression diastolique; mm Hg 77,5 ± 8,1 Pression systolique; mm Hg 127,0 ± 10,9 IMC; kg / m2 23,3 ± 2,5 Maladie sous-jacente Infection des voies respiratoires 75/167 (44,9%) Infection des voies urinaires 53/167 (31,7%) Prophylaxie avant / après la chirurgie 39/167 (23,4%)	Non mentionné
2014	Wong	76	52,5	82	51	N (%) Diagnostic primaire sur le recrutement Début de la SCI (jours) 71 Tétraplégie 48/76 (63,2) SCI complète 27/76 (35,5) Nombre médian de laxatifs 2 Nombre médian de médicaments 12 Nombre médian d'antibiotiques 1 Route d'administration des ATB: oral 26/76 (34,2) Risque d'antibiotiques causant la diarrhée Faible 5/76 (6,6) Moyen 25/76 (32,9) Haut 48/76 (63,2) Indication des antibiotiques Infection des voies urinaires 32/76 (42,1) Infection des voies respiratoires 20/76 (26,3) Utilisation d'IPP 14/76 18,9)	N (%) Diagnostic primaire sur le recrutement Début de la SCI (jours) 60 Tétraplégie 52/82 (63,4) SCI complète 35/82 (42,7) Nombre médian de laxatifs 2 Nombre médian de médicaments 12 Nombre médian d'antibiotiques 1 Route d'administration des ATB: oral 24/82 (29,3) Risque d'antibiotiques causant la diarrhée Faible 19/82 (23,1) Moyen 24/82 (29,3) Haut 39/82 (47,6) Indication des antibiotiques Infection des voies urinaires 42/82 (50,0) Infection des voies respiratoires 26/82 (31,7)	Diagnostic primaire sur le recrutement Début de SCI (jours) 0,474 Tétraplégie 0,631 SCI complète 0,502 Nombre médian de laxatifs 0,735 Nombre médian de médicaments 0,537 Nombre médian d'antibiotiques 0,949 Route d'administration des ATB: orale 0,126 Risque d'antibiotiques causant la diarrhée Faible 0,004 Moyen 0,622 Haut 0,049

Année	Auteurs	Groupe avec probiotiques		Groupe contrôle		Caractéristiques des patients dans le groupe de probiotiques	Caractéristiques des patients dans le groupe de placebo	Valeur P sur les caractéristiques des patients
		Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)	Participants, n	Âge Moyen (SD ou Étendue) (ans)			
						Risque de dénutrition 51/76 (68) Apport des éléments nutritifs Énergie (kJ) 5777,7 Fibres alimentaires (g) 12,4 IMC (kg/m2) 24,2 Utilisation du tube d'alimentation entérale 9/76 (11.8)	Utilisation d'IPP 17/82 (21,8) Risque de dénutrition 53/82 (62,4) Apport des éléments nutritifs Énergie (kJ) 5442,8 Fibres alimentaires (g) 11,6 IMC (kg/m2) 23,7 Utilisation du tube d'alimentation entérale 13/82 (15,2)	Indication des antibiotiques Infection des voies urinaires 0,320 Infection respiratoire des voies 0,456 Utilisation d'IPP 0,532 Risque de dénutrition 0,759 Apport des éléments nutritifs Énergie (kJ) 0,536 Fibres alimentaires (g) 0,606 IMC (kg/m2) 0,589 Utilisation du tube d'alimentation entérale 0,589
2015	Trick	8457	ND	4297	ND	Tous les récipiendaires indépendamment du fait que la première dose était à l'heure et toutes les doses administrées	Le groupe sans probiotique incluait : • Recevant des antibiotiques à l'admission • Dose probiotic manqué par la pharmacie • Refus du médecin ou du patient • Dose probiotique qui aurait été trop tard • Cliniquement exclus	Non applicable
2016	Ehrhardt	246 assignés, 242 ont reçu les probiotiques	60,1±16,5	231 assignés, 222 ont reçu le placebo	56,5±17,8	Groupe Probiotic (n = 246) IMC (moyenne ± écart-type) 28.1 ± 5.2 CRP (mg / L, moyenne ± écart type) 71,0 ± 89,3 Compte de globules blancs (109 / L, moyenne ± écart-type) 10,3 ± 4,6 Temps en observation, jours (moyenne ± écart-type) 44,1 ± 22,5	Groupe placebo (n = 231) IMC (moyenne ± écart-type) 28,1 ± 5,6 CRP (mg / L, moyenne ± écart type) 72,2 ± 98,9 Compte de globules blancs (109 / L, moyenne ± écart-type) 11,4 ± 6,7 Temps en observation, jours (moyenne ± écart-type) 44,0 ± 22,3	Non mentionné

Tableau G6 Traitement de probiotiques ou placebo

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l’administration des probiotiques
1989	Surawicz	Sur enrôlement, les patients ont été randomisées en blocs 2:1 pour recevoir <i>S. boulardii</i> (capsule de 250 mg bid) ou le placebo deux fois par jour	<i>Saccharomyces boulardii</i>	1000	Le placebo était de composition inerte formulée pour être indiscernable des capsules de levure.	Capsules	Florastor produit par Biocodex Même souche, même dose, même formulation Équivalent	Le régime d'administration du médicament à l'étude était l'initiation dans les 48h de l'antibiothérapie et la continuité pendant 2 semaines après la dernière dose d'antibiotiques.
1994	McFarland	Le médicament d'étude a été administré par voie orale à une dose de 1 g (3x10E10 CFU) par jour (2 capsules de 250 mg, 2 fois par jour) pendant 4 semaines. Capsules de levure lyophilisée ont été préparées à partir de bouillons de cultures de croissance active de <i>S boulardii</i> et emballés dans des bouteilles hermétiques.	<i>Saccharomyces boulardii</i>	1000 mg ou 3x10E10	L'apparence et l'odeur des capsules de poudre lyophilisée brevetée <i>S boulardii</i> et le placebo étaient identiques.	Capsules	Florastor produit par Biocodex Même souche, même dose, même formulation Équivalent	Le probiotique ou le placebo été administré le plus tôt possible suivant le début du traitement d’antibiotique (avec au moins 4 jours de traitement concomitant)
1995	McFarland	<i>S. boulardii</i> lyophilisé, 30x10E9 CFU/d (2 capsules de 250 mg, 2 fois par jour) en dedans de 72 h du début de la thérapie d’antibiotique jusqu’à 3 jours après l’arrêt (Biocodex)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	1g ou 3x10E10	L’appearance et l’odeur des capsules de la poudre lyophilisée brevetée de <i>S boulardii</i> et le placebo étaient identiques.	Capsules	Florastor était fait par Biocodex Même souche, même dose (250mg), même forme (capsule) Équivalent	L’adminstration du médicament d’étude a été commencée dans les 72h de l'antibiotique B-lactame et poursuivie pendant 3 jours après que l'antibiotique ait été interrompu. La durée maximale de traitement de médicament d’étude était de 28 jours.
1999	Arvola	Les patients ont reçu un placebo en capsule ou 2x10E10 CFU de <i>Lactobacillus GG</i> (en capsules données 2 fois par jour) pendant le traitement antimicrobien. <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (<i>Lactobacillus GG</i> ; American Type Culture Collection 53103)	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	2x10E10	Capsule de cellulose microcristalline. Les capsules de <i>Lactobacillus GG</i> et placebo étaient également impossibles à distinguer en apparence et au goût lorsqu'elles sont ouvertes	Capsules	Équivalent commercial non connu	Pendant toute la durée du traitement aux antibiotiques.
2003	Wullt	Les patients ont été randomisés pour recevoir du métronidazole (400 mg tid) par voie orale pendant 10 jours en combinaison avec, soit une boisson aux fruits contenant de l'avoine fermentée avec <i>L. plantarum</i> 299v (5x10E10 CFU/j) ou un placebo (boisson de fruits avec de l'avoine acidifiée chimiquement) une fois par jour pour 38 jours.	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	5x10E10	Boisson aux fruits avec de l'avoine acidifiés chimiquement	Breuvage fruité	GoodBelly BigShot50: Breuvage avec gruau 2.7-oz. incluant 50 milliards UFC de <i>Lp299v</i> par portion	Une fois par jour pendant 38 jours

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l'administration des probiotiques
2004	Plummer	Le produit probiotique (fourni par CulTech, Swansea) comprend 2 × 10E10 CFU Lactobacillus acidophilus et Bifidobacterium bifidum/capsule. Chaque patient a reçu une gélule/jour pendant 20 jours	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	2x10E10	Le placebo comprenait le support inactif	Capsules	Équivalent commercial non connu	Les traitements ont commencé dans les 36 h de la prescription d'antibiotiques (1,12 jour pour les patients prenant des probiotiques et 1,10 jour pour les patients recevant le placebo).
2008	Kamhuber, Stockenhuber	Une boisson lactée de probiotiques contenant 6,5 x 10E9 Lactobacillus casei Shirota (Yakult)	<i>Lactobacillus casei</i> (Shirota)	6,5x10E9	Aucun placebo, le groupe de 338 patients de contrôle n'a pas reçu une boisson contenant Lactobacillus casei Shirota.	Breuvage laitier	Yakult de la compagnie du même nom Même souche Nombre de CFU : 8 milliards	1 fois par jour durant le traitement d'antibiotiques et pendant 3 jours après que le traitement soit terminé
2008	Klarin	Le produit actif de l'étude consistait en une bouillie d'avoine fermentée contenant 8x10E8 UFC/ml de Lp299v (Probi AB).	Lactobacillus plantarum 299v	24x10E10 for 3 days puis 8x10E10 aussi longtemps que le patient demeure à l'unité de soins intensifs	La même bouillie sans bactérie Lp299v mais avec de l'acide lactique ajoutée pour atteindre le même pH	Gruau	GoodBelly StraightShot: breuvage avec gruu- 2.7-oz. avec 20 milliards UFC de Lp299v Par portion	Les produits ont été donnés sous forme de doses de bolus: initialement, six doses de 100 ml de bouillie à 12 heures d'intervalle et par la suite 50 ml deux fois par jour aussi longtemps que le patient est resté dans l'unité de soins intensifs.
2008	Miller (dose élevée)	Les capsules de LGG (Conagra) (2x10E10 bactéries BID dans LGG1; 6x10E10 bactéries BID dans LGG2) ou un placebo identique (Plac) BID pour la durée du traitement d'antibiotique au maximum 14 jours.	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	6x10E10	Placebo correspondant	Capsules	Culturelle de la compagnie ConAgra Disponible à 1x10E10 au lieu de 6x10E10 Même forme et même souche	Pendant la durée du traitement d'antibiotique au maximum 14 jours
2008	Miller (dose faible)	Les capsules de LGG (Conagra) (2x10E10 bactéries BID dans LGG1; 6x10E10 bactéries BID dans LGG2) ou un placebo identique (Plac) BID pour la durée du traitement d'antibiotique au maximum 14 jours.	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	2x10E10	Placebo correspondant	Capsules	Culturelle de la compagnie ConAgra Disponible à 1x10E10 au lieu de 2x10E10 Même forme et même souche	Pendant la durée du traitement d'antibiotique au maximum 14 jours
2008	Ruszczynski	Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'antibiotique, le cas échéant, plus soit 2x10E9 CFU de L. rhamnosus. Le traitement actif et le placebo ont été administrés par voie orale 2 fois par jour pendant toute la durée du traitement d'antibiotique. La combinaison probiotique utilisée	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2x10E9	Placebo comparable (lait non gras et saccharose)	Breuvage laitier	Lakcid Fort de Biomed Lublin Même souche Dose= 10 milliards de CFU Poudre de lait à	Le traitement actif et le placebo ont été administrés par voie orale 2 fois par jour pendant toute la durée du traitement d'antibiotique

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l'administration des probiotiques
		dans cette étude est disponible commercialement sous Lakcid Forte. Les souches sont déposées à l'Institute of Biochemistry and Biophysics, The Polish Academy of Sciences, sous les numéros 2593 (L. rhamnosus Pen), 2594 (L. rhamnosus E /N) et 2595 (L. rhamnosus Oxy).					resuspendre	
2010	Gao (1 dose)	Pro1: L. acidophilus CL1285 et L. casei LBC80R, 50x10E9 CFU/jour + une capsule placebo/jour, dans les 36 heures suivant le début du traitement antibiotique jusqu'à 5 jours après l'arrêt	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	50x10E9	2 capsules de placebo par jour (n = 84)	Capsules	Bio-K+ 50 milliards de bactéries Équivalent	Les patients ont reçu la dose initiale de l'intervention attribuée dans les 36 h de leur thérapie d'antibiotique prescrit, et ont continué l'utilisation quotidienne du produit pendant 5 jours supplémentaires après la fin du traitement d'antibiotiques
2010	Gao (2 doses)	Pro2: L. acidophilus CL1285 et L. casei LBC80R, 100x10E9 CFU/jour, dans les 36 h après le début du traitement d'antibiotique jusqu'à 5 jours après l'arrêt	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	100x10E9	2 capsules de placebo par jour (n = 84)	Capsules	Bio-K+ 50 milliards de bactéries Équivalent à 2 doses	Les patients ont reçu la dose initiale de l'intervention attribuée dans les 36 h de leur thérapie d'antibiotique prescrit, et ont continué l'utilisation quotidienne du produit pendant 5 jours supplémentaires après la fin du traitement d'antibiotiques
2010	Morrow	Les patients randomisés pour le traitement probiotique ont reçu 2x10E9 CFU de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (par administration 2 fois/jour). Le contenu d'une capsule contenant 10E9 CFU de <i>Lactobacillus</i> a été mis en suspension dans un lubrifiant chirurgical stérile à base d'eau et administré sous la forme d'une suspension à l'oropharynx; le contenu d'une seconde capsule contenant 10E9 CFU de <i>Lactobacillus</i> a été mis en suspension dans de l'eau stérile et administré à travers le tube naso-gastrique.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	2x10E9	Les mêmes méthodes ont été utilisées pour administrer le contenu de capsules apparaissant identiques contenant l'inuline d'amidon végétal inerte aux patients randomisés au placebo.	Capsules	Équivalent commercial non connu	Les patients ont continué à recevoir une intervention active ou le placebo jusqu'au retrait du tube, le placement de trachéotomie, ou le décès.
2012	Pozzoni	Le groupe de traitement a reçu une capsule probiotique (Codex, Biocodex, France, distribuée par	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg ou 10x10E9	Les comprimés de S. boulardii et placebo	Capsules	Florastor produit par Biocodex	L'administration de l'intervention attribuée (S. boulardii ou placebo) a commencé dans les 48

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l'administration des probiotiques
		Zambon, Italie) constituée d'une préparation lyophilisée contenant 5x10E9 CFU de <i>S. boulardii</i> dans des conditions de jeûne (à savoir, au moins 2 heures après les repas) 2 fois par jour.			étaient identiques quant à la forme, la taille, le goût, l'odeur et la couleur. Le groupe contrôle a reçu des capsules de placebo qui ont été préparées par la pharmacie de l'hôpital, qui contenait de la farine de riz et avait un aspect, le goût et l'odrat identiques aux capsules de probiotiques, selon le même calendrier.		Même souche, même dose, même formulation Équivalent	heures après le début du traitement d'antibiotique et a continué 7 jours après l'arrêt des antibiotiques.
2013	Allen	Des capsules végétariennes contenant 6×10^{10} bactéries vivantes: 2 souches de <i>Lactobacillus acidophilus</i> (CUL60, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria [NCIMB] 30157; and CUL21, NCIMB 30156) et 2 souches de <i>bifidobacterium</i> (<i>Bifi dobacterium bifi dum</i> CUL20, NCIMB 30153; et <i>B lactis</i> CUL34, NCIMB 30172).	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	6x10E10	Les capsules de placebo identiques aux capsules de probiotiques contenaient de la poudre de maltodextrine inerte.	Capsules	Peut-être Seroyal Formulation non confirmée	1 capsule par jour pendant 21 jours avec de la nourriture et, si possible, entre les doses d'antibiotiques.
2013	Maziade	Formule probiotique <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 et <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R (Bio-K +). Pendant les phases d'intervention, 2 formulations différentes du même probiotique ont été utilisées. Dans un premier temps, une formulation liquide contenant 50x10E9 CFU de lactobacilles a été administrée. À partir de la phase III dans le nouvel hôpital, 2 capsules par jour, dont chacune contenait 30x10E9 CFU de bactéries lyophilisées ont été administrées. Ce changement de formulation a été entrepris pour faciliter le stockage et la distribution du produit à l'hôpital et d'améliorer l'acceptation du patient.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	Initialement: 50x10E9 CFU Phase III: 60x10E9	Aucun placebo	Lait fermenté (Phases I et II) ou capsules (Phase III)	Phase II: Bio-K+ 50 milliards Équivalent Phase III: Bio-K+ 30 milliards de bactéries Équivalent à 2 doses	La formule probiotique a été administrée dans les 2 à 12 heures après le début de toute prescription d'antibiotiques et a continué pendant un minimum de 30 jours ou jusqu'à la fin de la prescription d'antibiotiques.
2013	Shan	<i>S. boulardii</i> tous les jours 2x250 mg (Bioflor; CMS Shenzhen Kangzhe Pharmaceutical Co. Ltd.,	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500	Aucun placebo	Non mentionné	Bioflor Formulations	Le groupe de traitement a reçu <i>S. boulardii</i> pendant toute la durée du traitement

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l'administration des probiotiques
		Shenzhen, China)					disponibles: capsules ou poudre, même dose et même souche	d'antibiotique (n = 167)
2014	Ouwehand (dose faible)	HOWARU® Restore, consistent en des quantités égales de Lactobacillus acidophilus NCFM® (ATCC 700396), Lactobacillus paracasei LPC-37 (ATCC SD5275), Bifidobacterium lactis BI-07 (ATCC SD5220) et Bifidobacterium lactis BI-04 (ATCC SD5219) et étaient fournis en taille 0, capsules V-caps (Capsugel, Peapack, NJ, USA) par Danisco USA, Inc. (Madison, Wisconsin, USA). Les gélules contenaient la combinaison probiotique à une faible dose: 4,17 × 10E9 CFU ou le placebo.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	4,17x10E9	L'excipient utilisé pour ajuster le nombre de bactéries et servir de placebo était la cellulose microcristalline (Tabulose type 132, Blanver, Taboão da Serra, São Paulo, Brésil) contenant 0,5% (p/p) Syloid 63FP dioxyde de silicium A (WR Grace & Co., Columbia, MD, USA) en tant qu'aide d'écoulement.	Capsules	HOWARU® Restore de Danisco Pas les mêmes souches (Bif. bifidum ajouté) 20 milliards/capsule Non équivalent	Le produit de l'étude a été administré tous les jours, environ 2 h après le petit déjeuner et l'antibiotique, pour 10-21 jours, selon la durée de l'administration d'antibiotiques (le produit de l'étude a été consommé jusqu'à 7 jours après le dernier antibiotique)
2014	Ouwehand (dose élevée)	HOWARU® Restore, consistent en des quantités égales de Lactobacillus acidophilus NCFM® (ATCC 700396), Lactobacillus paracasei LPC-37 (ATCC SD5275), Bifidobacterium lactis BI-07 (ATCC SD5220) et Bifidobacterium lactis BI-04 (ATCC SD5219) et étaient fournis en taille 0, capsules V-caps (Capsugel, Peapack, NJ, USA) par Danisco USA, Inc. (Madison, Wisconsin, USA). Les capsules contiennent la combinaison probiotique à une dose élevée: 1,70 × 10E10 CFU ou un placebo.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	1,70x10E10	L'excipient utilisé pour ajuster le nombre de bactéries et servir de placebo était la cellulose microcristalline (Tabulose type 132, Blanver, Taboão da Serra, São Paulo, Brésil) contenant 0,5% (p/p) Syloid 63FP dioxyde de silicium A (WR Grace & Co., Columbia, MD, USA) en tant qu'aide d'écoulement.	Capsules	HOWARU® Restore de Danisco Pas les mêmes souches (Bif. bifidum ajouté) 20 milliards/capsule Non équivalent	Le produit de l'étude a été administré tous les jours, environ 2 h après le petit déjeuner et l'antibiotique, pour 10-21 jours, selon la durée de l'administration d'antibiotiques (le produit de l'étude a été consommé jusqu'à 7 jours après le dernier antibiotique)
2014	Wong	Une boisson de probiotiques (Yakult Light®: 65ml) contenant un minimum de 6,5x10E9 CFU LcS/bouteille et de lait écrémé, ou sans probiotique (soins courants) pour la durée de l'antibiothérapie	<i>Lactobacillus casei</i> (Shirota)	6,5x10E9	Aucun Lactobacillus casei Shirota/Seulement des soins de routine	Breuvage laitier	Yakult de la compagnie du même nom Même souche Nombre de CFU : 8 milliards	LcS a été administré 1 fois par jour pendant toute la durée du traitement d'antibiotique et a continué pendant 7 jours par la suite
2015	Trick	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , et <i>L. rhamnosus</i>	<i>Lactobacillus</i>	100x10E9	Aucun placebo	Capsules	Bio-K+	Notre protocole était d'administrer les

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l'administration des probiotiques
		(BioK+) probiotiques	<i>acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)				50 milliards de bactéries Équivalent à 2 doses	probiotiques <12 heures après la réception de l'antibiotique initial, continuer à chaque jour et pendant cinq jours après la dernière dose d'antibiotique.
2016	Ehrhardt	Le médicament d'essai était des capsules de Perenterol forte de 250 mg (contenant au moins 1,8×10E10 cellules vivantes / g de lyophilisat) ou un placebo correspondant, administré par voie orale 2 fois par jour. 1 gélule contient 250 mg de levure sèche de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926 (Also appelée <i>Saccharomyces boulardii</i> dans le jargon médical) soit au moins 1,8x10E10 cellules viables / g de lyophilisat.	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg ou 9x10E9	Placebo correspondant	Capsules	Perenterol forte Même souche, même forme, même dose	Dans le traitement de la phase I, qui était de durée variable, le médicament d'essai a été administré en même temps qu'un antibiotique systémique. Le médicament d'essai a été commencé immédiatement après la première administration d'un antibiotique. Le temps moyen jusqu'au début du médicament à l'étude était une demi-journée (étendue, 0-2 jours, écart type = .5 jours). Lorsque le traitement d'antibiotique était interrompu, le participant commençait la phase II de traitement et prenait le médicament à l'essai pendant 7 jours. Toutefois, la durée maximale de traitement a été de 8 semaines. Lorsque, au cours de la phase II de traitement, un nouvel antibiotique a été prescrit, le participant est retourné à la phase de traitement I. Ceci est arrivé à 44 participants, 23 (9,4%) dans le groupe S. <i>boulardii</i> et 21 (9,1%) dans le groupe placebo. Après la deuxième phase de traitement, le participant a été observé pendant 6 semaines.
2006	Can	Le placebo ou S. <i>boulardii</i> ont été administrés aux patients 48 heures après l'initiation de l'antibiothérapie. L'administration de 2 × 1 par jour et une demi-heure avant ou 2 heures après les repas. (Johston 2012 identifié 20x10E9 CFU/jour) (Ref: Biocodex : Chaque dose = 250 mg = 5x10E9 de cellules S. <i>boulardii</i>)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg or 10x10E9	Placebo utilisé non identifié	Forme non identifiée de <i>Saccharomyces boulardii</i> , provenant des Laboratoires Biocodex	Florastor produit par Biocodex Même souche, même dose, même formulation Équivalent	Le placebo ou S. <i>boulardii</i> ont été administrés aux patients 48 heures après que traitement antibiotique ait été initié. Ils ont été administrés 2 × 1 par jour et une demi-heure avant ou 2 heures après les repas.
2005	Kotowska	Les enfants admissibles ont été randomisés pour recevoir un traitement d'antibiotique plus, soit 250 mg de S. <i>boulardii</i> ou un placebo comparable. Le traitement actif et le placebo ont été administrés par	<i>Saccharomyces boulardii</i>	500	Le placebo contenait <i>Saccharum lactis</i> (250 mg).	Non mentionné	Équivalent commercial non connu	Les patients ont reçu les médicaments de l'étude pendant toute la durée du traitement antibiotique.

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés (détaillé)	Probiotiques utilisés	Concentration (Bactérie: UFC/jour; levure: mg)	Placebo utilisé	Forme	Produit sur le marché	Durée de l’administration des probiotiques
		voie orale 2 fois par jour pendant toute la durée du traitement d’antibiotique. (Nombre de CFU non disponible)						

Tableau G7 Incidence de DACD

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Diagnostic de CD	Patients avec DACD avec probiotiques	Total Patients avec probiotiques	Patient avec DACD avec placebo	Total Patients avec placebo	Grand total	Taux d’incidence avec probiotiques (%)	Taux d’incidence avec placebo (%)
2008	Imase (1 dose)	<i>Clostridium butyricum</i> (CBM588)	La toxine A, l'entérotoxine produite par CD a été détectée par une analyse immuno-chromatographique en utilisant un kit de détection de la toxine (Oxoid, Basingstoke, Royaume-Uni)	1	7	2	7	14	14,3	28,6
2008	Imase (2 doses)	<i>Clostridium butyricum</i> (CBM588)	La toxine A, l'entérotoxine produite par CD a été détectée par une analyse immuno-chromatographique en utilisant un kit de détection de la toxine (Oxoid, Basingstoke, Royaume-Uni)	0	5	2	7	12	0,0	28,6
1997	Nord	<i>L. acidophilus</i> La-CH5 <i>B. bijidurn</i> Bb-12 <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> Lb-Y27 <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> St-Y31	Non identifié	2	11	5	12	23	18,2	41,7
2008	Safdar ¹	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	La DACD a été considérée comme présente si la diarrhée (tel que déterminé par un score de 1,2 ou 3 pour 2 jours consécutifs ou plus) était présente et les selles étaient positives pour la toxine de CD.	0	22	1	14	36	0,0	6,3
2010	Sampalis	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	Le test de CDAD a été effectué à la discrétion du médecin traitant et selon le protocole en place dans les centres d'études. La DACD a été définie comme un épisode de diarrhée et des résultats positifs pour la toxine A ou B de CD.	1	216	4	221	4376	6,3	13,3
2010	Gao (1 dose)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	If diarrhea occurred while hospitalized, patients provided a stool sample for CD analysis of Si la diarrhée est survenue lors d'une hospitalisation, les patients fournissent un échantillon de selles pour analyse des toxines A et/ou B de CD. Les selles de patients présentant deux ou plusieurs selles liquides ont été testées pour CD par un panel de triage et le test de cytotoxines de culture	8	85	20	84	169	0,0	23,8

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Diagnostic de CD	Patients avec DACD avec probiotiques	Total Patients avec probiotiques	Patient avec DACD avec placebo	Total Patients avec placebo	Grand total	Taux d'incidence avec probiotiques (%)	Taux d'incidence avec placebo (%)
			cellulaire, effectué sur tous les échantillons testés par le triage, qui ont été positifs à l'antigène et négatifs à la toxine A. En outre, toutes les selles ont été testées pour CD pour le 2e épisode diarrhéique et considérées positives à CD quand l'antigène et la toxine A et/ou B étaient positifs.							
2010	Gao (2 doses)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	Si la diarrhée est survenue lors d'une hospitalisation, les patients fournissent un échantillon de selles pour analyse des toxines A et/ou B de CD. Les selles de patients présentant deux ou plusieurs selles liquides ont été testées pour CD par un panel de triage et le test de cytotoxines de culture cellulaire, effectué sur tous les échantillons testés par le triage, qui ont été positifs à l'antigène et négatifs à la toxine A. En outre, toutes les selles ont été testées pour CD pour le 2e épisode diarrhéique et considérées positives à CD quand l'antigène et la toxine A et/ou B étaient positifs.	1	86	20	84	170	1,2	23,8
2007	Beausoleil	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	En cas de diarrhée, une enquête médicale a été effectuée, y compris un test de cytotoxine de CD pour éliminer d'autres causes possibles.	1	44	7	45	89	2,3	15,6
2013	Maziade	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	L'ICD a été définie par: (1) la présence d'un épisode de diarrhée (au moins trois selles liquides dans les 24 heures) ou (2) l'apparition soudaine de selles liquides durant plus de 24 heures sans autre explication et un antigène EIA positif pour les toxines A et B de CD; ou un diagnostic de colite pseudomembraneuse, sur la base de l'endoscopie ou par histologie. Chaque diagnostic de patient a été confirmé par un test Elisa Ridascreen (R-Biopharm, Darmstadt, Allemagne) pour la détection de toxines A et B de CD.	77	4968	91	1580	6548	1,5	5,8
2015	Trick	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)	Détection de <i>C. difficile</i> : PCR pendant les périodes de référence et d'intervention ICD définie par la définition de la surveillance des infections	50	8457	42	4297	92	0,6	1,0
2013	Allen	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	Dans ABMUHB, la détection des toxines de CD a été par un essai de culture de tissu avec la confirmation par immunoessai enzymatique. Dans les deux hôpitaux dans le nord de L'Angleterre, le test VIDAS <i>C. difficile</i> A & B a été utilisé jusqu'en juin 2010, lorsque la détection de la glutamate déshydrogénase a été utilisée en conjonction avec le dosage de la toxine.	12	1470	17	1471	2941	0,8	1,2
2004	Plummer	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	La culture suivie par la détection de la toxine. Mais pas nécessaire d'avoir la diarrhée.	2	69	5	69	138	0,0	7,2

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Diagnostic de CD	Patients avec DACD avec probiotiques	Total Patients avec probiotiques	Patient avec DACD avec placebo	Total Patients avec placebo	Grand total	Taux d'incidence avec probiotiques (%)	Taux d'incidence avec placebo (%)
2007	Rafiq	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>S. thermophilus</i>	Les patients ont été suivis pour la fièvre, la leucocytose, le développement de la diarrhée, la distension abdominale, la constipation et des douleurs abdominales. Les échantillons de selles de patients présentant ces symptômes ont été envoyés pour dosage de toxine de CD.	5	45	22	55	100	0,0	40,0
2014	Ouwehand (dose faible)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	Le test de CD a été réalisé en utilisant un échantillon de selles à partir du second tabouret de la diarrhée. Des échantillons de selles ont été testés pour la présence de CD. Les tests de cytotoxicité ont été effectués sur tous les échantillons testés par le triage qui étaient l'antigène positif et la toxine A négative. La détection de la cytotoxine (Tox B) a été effectuée par culture cellulaire. Un échantillon de selles a été considéré comme positif à CD si l'antigène était positif soit avec la toxine A et/ou la toxine B.	3	168	8	167	335	0,0	4,8
2014	Ouwehand (dose élevée)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04	Le test de CD a été réalisé en utilisant un échantillon de selles à partir du second tabouret de la diarrhée. Des échantillons de selles ont été testés pour la présence de CD. Les tests de cytotoxicité ont été effectués sur tous les échantillons testés par le triage qui étaient l'antigène positif et la toxine A négative. La détection de la cytotoxine (Tox B) a été effectuée par culture cellulaire. Un échantillon de selles a été considéré comme positif à CD si l'antigène était positif soit avec la toxine A et/ou la toxine B.	3	168	8	167	335	1,8	4,8
2008	Kamhuber, Stockenhuber	<i>Lactobacillus casei</i>	L'apparition d'une diarrhée associée aux antibiotiques et à la présence de toxines de Clostridium difficile.	0	340	21	338	678		
2014	Wong	<i>Lactobacillus casei</i>	Quand il y avait des évidences de diarrhée, un échantillon de selles a été recueilli et envoyé au laboratoire de microbiologie pour la détection de la toxine A de CD et l'analyse de la glutamate déshydrogénase.	0	76	1	82	158	0,0	1,2
2007	Hickson	<i>Lactobacillus casei</i> immunitas DN-114 001 <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	Une ICD définie comme un épisode de diarrhée associée à la détection des toxines A ou B, ou les deux	0	56	9	53	109	0,0	17,0
2001	Thomas	<i>Lactobacillus GG</i>	Déterminer le nombre de patients qui ont été diagnostiqués comme ayant une DAA due à CD	2	133	3	134	267	1,5	0,0
2010	Lönnermark	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	En cas de symptômes de la diarrhée, les patients ont reçu l'ordre de fournir un échantillon de selles supplémentaire, qui a été analysé pour la toxine de CD	3	74	3	76	163	3,8	3,6
2003	Wullt	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Un essai positif à la toxine de CD dans les 6 jours de l'inscription (les toxines A et B; dosage immuno-enzymatique, Premier EIA, Meridian Diagnostics, USA), la diarrhée continue (diarrhée définie comme 3 selles liquides ou plus par jour pendant au moins 2 jours) et au moins 1 épisode préalable de la	0	3	1	4	7	0,0	25,0

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Diagnostic de CD	Patients avec DACD avec probiotiques	Total Patients avec probiotiques	Patient avec DACD avec placebo	Total Patients avec placebo	Grand total	Taux d'incidence avec probiotiques (%)	Taux d'incidence avec placebo (%)
			DACD dans les 2 derniers mois.							
2008	Klarin	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	L'identification de CD et les essais pour les toxines ont été effectués dans les départements de microbiologie clinique dans les hôpitaux.	0	71	4	80	151		
2015	Georgieva	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Des échantillons de selles obtenus lors de l'admission, ainsi que le dernier jour de la période d'étude (21 jours après le traitement d'antibiotique) et pendant un épisode de diarrhée ont été analysés pour les toxines A et B de CD	14	49	15	48	97	28,6	31,3
2008	Ruszczynski	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Dans tous les échantillons de selles diarrhéiques, les toxines A et B de CD ont été identifiées par analyse immunologique enzymatique.	3	120	7	120	240	2,5	5,8
2008	Miller (dose élevée)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Les selles en diarrhée ont été testées pour la toxine de CD	2	157	0	159	316	1,3	0,0
2008	Miller (dose faible)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Les selles en diarrhée ont été testées pour la toxine de CD	4	95	7	94	189	4,2	7,4
2010	Morrow	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Tous les patients atteints de diarrhée (3 selles molles ou plus en 24 h ou un placement d'un système de gestion de matières fécales pour selles liquide en continu) avaient un test de cytotoxine de CD fait.	4	68	13	70	138	5,9	18,6
1999	Arvola	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	La toxine A de CD a été analysée par test immunoenzymatique. Ces analyses ont été faites à partir d'échantillons de matières fécales fraîches.	1	61	1	58	119	1,6	1,7
2016	Ehrhardt	<i>Saccharomyces boulardii</i>	La DACD a été définie comme DAA ainsi que la détection toxine A et/ou B de CD dans les selles, ou de CD produisant la toxine dans les selles en utilisant la réaction en chaîne par polymérase, ou des membranes typiques en coloscopie ou sigmoïdoscopie.	2	246	2	231	477	0,8	0,9
2013	Shan	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Les auteurs ont vérifié la diarrhée était causée par CD.	1	139	8	144	283	0,7	5,6
2013	Kyriakos	<i>Saccharomyces boulardii</i>	La toxine A de CD a été isolée dans les selles de deux des 7 patients du groupe B qui ont été retirés à cause de la diarrhée et ont été traités en conséquence.	1	36	7	34	70	0,0	5,9
2012	Pozzoni	<i>Saccharomyces boulardii</i>	En cas de diarrhée survenant au cours de l'hospitalisation, un échantillon de selles a été recueilli pour tester la présence de toxines A et/ou B de CD.	3	106	2	98	204	2,8	2,0
2006	Can	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Les patients ont été interrogés sur la DAA pendant 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie. La toxine A de CD a été dosée par ELISA.	0	73	2	78	151	0,0	2,6
2005	Kotowska	<i>Saccharomyces boulardii</i>	En cas de selles molles ou liquides, les toxines A et B de CD ont été identifiées par analyse immunologique enzymatique.	3	119	10	127	246	2,5	7,9
2005	Duman	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Dans le cas de la diarrhée, les selles étaient testées pour la présence de toxine A et B de CD par un kit de dosage immunologique enzymatique commerciale.	0	195	1	168	16	0,0	9,1
1998	Lewis	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Si les sujets développaient de la diarrhée (3 selles molles ou plus en 24 h)	5	33	3	36	69	15,2	8,3

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Diagnostic de CD	Patients avec DACD avec probiotiques	Total Patients avec probiotiques	Patient avec DACD avec placebo	Total Patients avec placebo	Grand total	Taux d'incidence avec probiotiques (%)	Taux d'incidence avec placebo (%)
			au cours de l'étude, un échantillon de selles était envoyé en laboratoire pour la détermination de la toxine de CD							
1989	Surawicz	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Parce que le moment de l'apparition de l'infection CD après l'administration d'antibiotiques est variable, un minimum de trois selles a été jugé nécessaire pour déterminer si un patient a été infecté par CD. Le protocole demandait des échantillons de selles supplémentaires provenant de patients qui ont développé une diarrhée. La diarrhée a été définie comme un changement dans les habitudes intestinales avec 3 ou plusieurs selles molles ou liquides par jour pendant au moins 2 jours. Seules les selles positives à CD ont été testées pour la cytotoxine.	3	116	5	64	180	2,6	7,8
1994	McFarland	<i>Saccharomyces boulardii</i>	La diarrhée à CD a été définie comme la diarrhée d'aucune autre cause connue (autre agent pathogène des selles, affection gastro-intestinale chronique ou médicaments) associée à au moins un essai positif à CD (culture, toxine A ou toxine B)	15	57	30	67	124	26,3	44,8
1995	McFarland	<i>Saccharomyces boulardii</i>	La diarrhée a été définie comme un changement dans les habitudes intestinales avec au moins 3 selles molles/jour pendant au moins 2 jours consécutifs. CD a été identifié en utilisant des procédures standards.	3	97	4	96		3,1	4,2

1. Trois patients avec DAA (2 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe probiotique) n'ont pas été testés pour CD et ont donc été exclus du compte total.

Tableau G8 Récidives des infections à *C. difficile*

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Récidives de DACD			
			Taux d'incidence	Patients avec probiotiques	Patient avec placebo	Valeur P
2003	Wullt	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Jours 37-41: 36% pour le traitement vs 44% pour le placebo Jours 37-75: 36% pour le traitement vs 67% pour le placebo	Jours 37-41: 4/11 Jours 37-75: 4/11	Jours 37-41: 4/9 Jours 37-75: 6/9	
1995	McFarland	<i>Saccharomyces boulardii</i>	3,1% pour le traitement vs 4,2% pour le groupe contrôle	3/97	4/96	
2013	Maziade	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Bio-K + International	23,4% pour le traitement vs 38,5% pour le placebo	18/77	35/91	<0,001

Tableau G9 Autres paramètres analysés dans les publications

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Autres paramètres				
			Taux d'incidence	Patients avec probiotiques	Patient avec placebo	RC (95%CI)	Valeur P
1994	McFarland	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Test positif à CD: 8,6% pour probiotiques vs 26,8% pour placebo	3/35	11/41		
2004	Plummer	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>		Post-thérapie: Positivité à CD: 11/69 Positivité de la toxine: 5/69 Symptômes de diarrhée: 2/69	Post-thérapie: Positivité à CD: 9/69 Positivité de la toxine: 7/69 Symptômes de diarrhée: 6/69		
2005	Kotowska	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Délai d'apparition de la diarrhée (jours, min-max)	4,8±2,5 (2-8)	4,9±3 (1-11)		<0,9
2008	Miller (dose élevée)	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Décès de patient: 2,6% dans le groupe probiotique vs 0% pour le placebo	4/157	0/159		p = 0.34
2008	Miller (dose faible)	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Décès de patient: 2,1% dans le groupe probiotique vs 4,3% pour le placebo	2/95	4/94		p = 0.06
2008	Ruszczynski	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Temps jusqu'à l'apparition de la diarrhée (jours±SD) : 5.8±5.2 Durée du traitement d'antibiotique (jours±SD) : 8±1.3	Temps jusqu'à l'apparition de la diarrhée (jours±SD) : 6.2±4.2 Durée du traitement d'antibiotique (jours±SD) : 8.7±5.4		Temps jusqu'à l'apparition de la diarrhée : 0.4 Durée du traitement d'antibiotiques : 0.5
2010	Gao (1 dose)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)		Douleur abdominale: 24.7% Distension abdominale: 21.2% Selles molles : 44.7% Constipation : 11.8%	Douleur abdominale: 40.5% Distension abdominale: 35.7% Selles molles: 58.3% Constipation : 14.3%		
2010	Gao (2 doses)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Bio-K + International)		Douleur abdominale: 12.8% Distension abdominale: 9.3% Selles molles: 31.4% Constipation : 8.1%	Douleur abdominale: 40.5% Distension abdominale: 35.7% Selles molles: 58.3% Constipation : 14.3%		p < 0.05
2010	Morrow	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>		Durée d'hospitalisation (moyenne): 21,4±14,9	Durée d'hospitalisation		p = 0,90

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Autres paramètres				
			Taux d'incidence	Patients avec probiotiques	Patient avec placebo	RC (95%CI)	Valeur P
				jours	(moyenne): 21,7±17,4 jours		
2012	Pozzoni	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Début des DAA (jours après l'enrôlement)	36 (étendue: 15-67)	16 (étendue: 6-60)		p = 0,17
2013	Allen	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>		Diarrhée 189/1460 (12,9%) Diarrhée nocturne 55/1459 (3,8%) Incontinence fécale 46/1460 (3,2%) Ténesme 22/1458 (1,5%) Douleur abdominale 200/1458 (13,7%) Nausées 228/1458 (15,6%) Vomissements 124/1459 (8,5%) Ballonnements 155/1457 (10,6%) Flatulence 183/1459 (12,5%) Sonde naso-gastrique in situ 8/1460 (0,5%) Autre morbidité 442/1462 (30,2%) Consultation pour nouveau problème de santé 238/1469 (16,2%)	Diarrhée 172/1464 (11,7%) Diarrhée nocturne 51/1464 (3,5%) Incontinence fécale 53/1463 (3,6%) Ténesme 22/1464 (1,5%) Douleur abdominale 193/1464 (13,2%) Nausées 207/1462 (14,2%) Vomissements 110/1463 (7,5%) Ballonnements 143/1464 (9,8%) Flatulence 149/1462 (10,2%) Sonde naso-gastrique in situ 1/1463 (<0,1%) Autre morbidité 463/1468 (31,5%) Consultation pour nouveau problème de santé 257/1471 (17,5%)	Diarrhée 1,12 (0,90-1,39) Diarrhée nocturne 1,09 (0,74-1,60) Incontinence fécale 0,87 (0,58-1,29) Ténesme 1,00 (0,55-1,82) Douleur abdominale 1,05 (0,85-1,29) Nausées 1,12 (0,92-1,38) Vomissements 1,14 (0,87-1,49) Ballonnement 1,10 (0,87-1,40) Flatulence 1,26 (1,00-1,59) Sonde naso-gastrique in situ 8,06 (1,01-64,48) Autre morbidité 0,94 (0,80-1,10) Consultation pour nouveau problème de santé 0,91 (0,75-1,11)	Diarrhée 0,33 Diarrhée nocturne 0,68 Incontinence fécale 0,48 Ténesme 0,99 Douleur abdominale 0,67 Nausées 0,26 Vomissements 0,33 Ballonnements 0,44 Flatulence 0,045 Sonde naso-gastrique in situ 0,019 Autre morbidité 0,44 Consultation pour nouveau problème de santé 0,36
2013	Maziade	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Bio-K + International	23,4% pour le traitement vs 38,5% pour le placebo	18/77	35/91		<0,001
2014	Ouwehand (dose faible)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04		Douleur abdominale: 20 (13.89%) Nombre de selles liquides (moyenne±SD) : 1.97±0.86	Douleur abdominale: 28 (19,18%) Nombre de selles liquides (moyenne±SD) :		Abdominal pain : <0.001 Number of liquid stools (mean±SD) : <0.001

Année	Auteurs	Probiotiques utilisés	Autres paramètres				
			Taux d'incidence	Patients avec probiotiques	Patient avec placebo	RC (95%CI)	Valeur P
					2,24±1.07		
2014	Ouwehand (dose élevée)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04		Douleur abdominale: 4 (2.50%) Nombre de selles liquides (moyenne±SD):1.71±0.64	Douleur abdominale: 28 (19,18%) Nombre de selles liquides : (moyenne±SD) 2,24±1.07		Abdominal pain : <0.001 Number of liquid stools (mean±SD) : <0.001
2016	Ehrhardt	<i>Saccharomyces boulardii</i>		Fréquence moyenne des selles molles ou liquides par jour de DAA : 4,48 Délai moyen d'apparition des DAA: 18.4 jours	Fréquence moyenne des selles molles ou liquides par jour de DAA: 4,07 Délai moyen d'apparition des DAA : 18.9 jours		Fréquence moyenne des selles molles ou liquides par jour de DAA: p = 0.18 Délai moyen d'apparition des DAA: p = 0.87

Tableau G10 Données extraites des GPC

GPC							
CdM 2009	SHEA et IDSA 2010	Surawicz 2013	WILCOX 2013	ESCMID 2014	Tissot 2014	NCEC 2014	WSES 2015 (Sartelli <i>et al.</i>)
Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser des probiotiques (<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus GG</i> , yogourt, etc.) dans la prévention primaire de la colite à CD ou comme traitement adjuvant.	<u>L'administration des probiotiques actuellement disponibles n'est pas recommandée</u> pour éviter une ICD primaire, car il n'existe que peu de données pour soutenir cette approche et <u>il y a un risque potentiel d'infection du sang</u> .	Plusieurs probiotiques ont été testés chez des patients atteints de RICD, toujours en tant que complément aux antibiotiques. Dans une étude, la levure <i>Saccharomyces boulardii</i> a résulté <u>en moins de récides dans un groupe de patients atteints de RICD (35% contre 65%) [105]</u>; <u>cependant, l'étude avait une randomisation inadéquate par le type d'antibiotique auxiliaire pour une ICD</u>. Recommandation: • Bien qu'il y ait des preuves modérées que deux probiotiques diminuent l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques, <u>la preuve que les probiotiques empêchent l'infection de CD est insuffisante</u>. (recommandation forte, évidence de basse qualité) <u>Il y a peu de preuves sur l'utilisation des probiotiques auxiliaires pour diminuer les récides chez les patients avec RICD</u>.	Les méta-analyses ont généralement échoué à démontrer une efficacité statistiquement significative dans le traitement ou la prévention d'ICD (Dendukuri et al., 2005; Pillai et Nelson, 2008). Un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo a démontré un effet bénéfique d'utiliser un yaourt propriétaire en prophylaxie chez les patients recevant des antibiotiques (Hickson et al., 2007), mais a souffert de grandes lacunes méthodologiques menaçant la validité et la généralisation de l'étude (Wilcox et Sandoe, 2007). Fondamentalement, seulement 7% des personnes dépistées pour l'inclusion ont été recrutées pour l'étude, et les contrôles ont reçu un milk-shake comme placebo, ce qui peut avoir augmenté le risque de diarrhée à cause de l'intolérance au lactose (Wilcox et Sandoe, 2007). Une étude récente (Johnson et al., 2012) a conclu que des études de taille suffisante et avec un design rigoureux sont nécessaires pour déterminer si les résultats des études plus petites et/ou erronées sur les probiotiques pour la prévention de l'ICD sont robustes. De même, une revue systématique et une méta-analyse ont révélé que, bien que les probiotiques peuvent être associés à une réduction de la DAA, plus de recherche est nécessaire pour déterminer quels probiotiques sont les plus efficaces, pour lesquels les patients recevant et en relation avec quels antibiotiques particuliers (Hempel et al., 2012). Ainsi, <u>nous ne pouvons pas à l'heure actuelle recommander l'utilisation de probiotiques pour la prévention de DAA ou ICD</u>. Le rôle des prébiotiques dans la prévention de l'ICD a été sous-exploré et de nouvelles recherches sont souhaitables (Novak et al., 2006; Kondepudi et al 2012).	Une analyse Cochrane a conclu qu'il n'y avait <u>pas suffisamment de preuves pour recommander les probiotiques</u>, en général, en tant que complément aux antibiotiques dans le traitement de la diarrhée à CD [133]. Les probiotiques <u>doivent être utilisés avec prudence</u>. Plusieurs études de la maladie invasive ont été reportées, résultant de l'utilisation des probiotiques chez les patients débilisés ou immunodéprimés [134, 135]. De plus, les probiotiques ont été associés à une mortalité accrue, en partie due à une ischémie mésentérique non occlusive, dans un essai contrôlé randomisé sur la pancréatite aiguë [136].	Une revue Cochrane n'a pas montré de bénéfice des probiotiques dans le traitement des diarrhées associées à CD. À l'heure actuelle, <u>il n'y a donc pas de données scientifiques suffisantes</u> pour recommander des probiotiques comme traitement adjuvant. Actuellement, la recherche dans ce domaine vise à mieux comprendre quels composants du microbiote sont bénéfiques dans la colite à CD. À terme, des extraits de cultures bactériennes prédéfinies pourraient même remplacer la transplantation de flore fécale et fournir ainsi un traitement plus simple, plus standardisé et mieux accepté.	Des preuves actuelles, les probiotiques ne peuvent pas être recommandés pour le traitement ou la prévention d'ICD. (Grade C)	<u>Les probiotiques peuvent être considérés comme un traitement d'appoint aux antibiotiques pour les patients immunocompétents avec RICD (2 B)</u>.

Revue systématique s		Documents canadiens
NIH 2014 (O’Horo <i>et al.</i>)	AHRQ 2016 (Butler <i>et al.</i>)	Colombie-Britannique 2013 - Saskatchewan 2015
La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), une condition dans laquelle le microbiote est fortement perturbé, permet la prolifération de bactéries virulentes tels que les CD. Les probiotiques tentent de remédier à cela en fournissant des microbes hôtes normaux servant à recoloniser le côlon et prévenir l'invasion par des agents pathogènes. La majorité des études de probiotiques dans DAA ont été préventives et ont indiqué certains avantages [51], tandis qu'un nombre croissant d'études ont évalué son utilité dans le traitement de l'ICD. Les formulations communes de probiotiques sont dérivées de <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Enterococcus faecium</i>, <i>Bifidobacterium spp.</i> et <i>Saccharomyces boulardii</i>. Huit études ont évalué les probiotiques dans les RICD, quatre en utilisant <i>S. boulardii</i> [17, 52-54], trois <i>Lactobacillus spp.</i> [26, 55, 56], et une en utilisant une souche non toxigène de CD [57]. Toutes les études ont utilisé des symptômes cliniques comme critère principal. Trois ont été considérées comme des études de grande qualité [17, 26, 54]. Dans les RICD, <i>S. boulardii</i> démontre l'évidence la plus forte, dans deux ECRA contrôlés	Probiotiques pour ICD : Dix-neuf études sur l'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint pour l'ICD: 10 ECRA et 2 études d'observation ont été nouvellement identifiées, tandis que 7 ECRA ont été incluses dans la revue précédente. Avec 17 ECRA pour fournir une meilleure base de données probantes, les études d'observation ne seront pas discutées plus loin. Dans toutes les études, les probiotiques ont été administrés en tant que complément au traitement antibiotique standard pour prévenir l'ICD. Toutes les études incluait des patients adultes hospitalisés ou ambulatoires avec un âge moyen de 50 à 77 ans. Les études enrôlaient de 40 à 2981 sujets. Les probiotiques testés étaient des espèces de lactobacilles dans 6 études, des espèces de saccharomyces (<i>S. boulardii</i>) dans 6 études, et de multiorganismes dans 5 études: les 2 espèces de <i>Lactobacillus</i> et <i>Saccharomyces</i> dans une étude, <i>Lactobacillus</i> et <i>bifidobacterium</i> dans 2 études, une préparation de 4 souches de 3 lactobacilles et bifidobactéries dans une étude, et VSL # 3 dans une étude. Pour l'analyse quantitative, les probiotiques ont été classés comme organisme unique (organismes <i>Lactobacillus</i> seulement), <i>S.boulardii</i> ou multiorganisme (ex. la préparation multisouches de lactobacilles et bifidobactéries). Dans l'ensemble, nous avons trouvé des évidences de faible force que les probiotiques ne contenant que des organismes de lactobacilles sont plus efficaces que le placebo dans la prévention d'un épisode aigu d'ICD, principalement conduit par un risque modéré de biais d'étude qui a également démontré une dose-réponse. Nous avons trouvé des évidences de faible force que les probiotiques contenant <i>S.boulardii</i> donnés à titre d'adjuvant au traitement antimicrobien standard sont comparables à un placebo dans la prévention d'un épisode d'ICD. Nous avons également trouvé des évidences de faible force que les multiorganismes sont plus efficaces que le placebo. Seize des 19 études de probiotiques comme traitement d'appoint pour l'ICD ont rapporté des données sur les événements indésirables. Le traitement avec des probiotiques n'a pas été associé à un risque accru d'événements indésirables dans l'une des études. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé comme attribué à un traitement probiotique, bien que le suivi était généralement 4 semaines ou moins, avec 2 ECRA étendant leur suivi à 12 semaines. Compte tenu de l'importance du préjudice potentiel dû aux probiotiques, nous réitérons comme dans le rapport original qu'une fongémie peut être un danger potentiel grave associé à l'administration de probiotiques pour l'ICD chez les patients ayant un état critique. [66] Comme autre traitement: Les probiotiques, prébiotiques, lactosérum immunitaire CD et colestipol, ne sont pas plus efficaces dans le traitement de l'ICD que le traitement antibiotique standard avec VC orale ou MT. (Faible niveau d'évidence) Prévention de récurrence à ICD: Les probiotiques en utilisant des souches de lactobacilles ou de multiorganismes sont plus efficaces que le placebo pour réduire l'ICD récurrente. (Faible niveau d'évidence) Les probiotiques utilisant <i>S. boulardii</i> ne sont pas plus efficaces que le placebo pour réduire l'ICD récurrente. (Faible niveau d'évidence) Les anticorps monoclonaux sont efficaces dans la prévention des récurrences de l'ICD. (Niveau modéré d'évidence) L'évidence de faible force supportant l'utilisation des probiotiques pour la prévention de l'ICD est diversifiée. Les préparations contenant <i>S. boulardii</i> seul ne semblent pas affecter de manière significative les taux d'ICD, alors que les préparations contenant des souches de lactobacilles ou des mélanges de multiorganismes ne réduisent pas de	Les données disponibles ne supportent pas l'utilisation systématique de probiotiques pour le traitement d'une ICD, mais ils peuvent être considérés comme un complément à la thérapie antimicrobienne chez les patients présentant une récurrence. Il n'y a eu aucun effet néfaste documenté des probiotiques, sauf un risque pour les personnes gravement immunodéprimés. Ils ne devraient pas être prescrits pour les patients immunodéprimés, aux patients dans les établissements de soins intensifs, les patients avec une ligne centrale en place, ni aux

avec placebo où il a démontré des bénéfices [17, 52], bien que le premier ECRA n'a pas contrôlé une antibiothérapie précédente, et le deuxième ECRA a constaté des avantages seulement lorsqu'il est utilisé comme adjuvant à haute dose de VC [58]. Un troisième essai a noté un taux de récurrences élevé (66%), bien que cette étude ait révélé des concentrations plus élevées de <i>S. boulardii</i> dans les selles en corrélation avec une diminution du risque de récurrence [53]. <i>Lactobacillus spp.</i> n'a pas été bien évalué, avec deux séries de cas soutenant l'utilisation de <i>Lactobacillus GG</i> et un essai randomisé avec un pouvoir insuffisant qui a échoué à démontrer des avantages significatifs de <i>L. plantarum 299v</i> [26]. L'évidence de l'utilisation d'autres organismes est limitée aux rapports de cas. Dans l'ensemble, les éléments de preuve pour l'utilisation adjuvante de <i>S. boulardii</i> dans le traitement des RICD sont modérés. D'autres formulations de probiotiques doivent être étudiées pour leur efficacité.	manière significative les taux d'ICD. Notamment, les études visant à examiner les probiotiques pour la prévention primaire de l'ICD chez les patients sans épisode préalable d'ICD. Que les observations soient applicables aux patients avec une histoire d'ICD (dans le but de prévenir la récurrence d'ICD) est inconnue. Nos résultats sont généralement conformes à une autre revue systématique, même si nous différons sur la constatation de <i>S. boulardii</i> dû au fait que notre revue inclue une étude additionnelle. [71] Administrer un traitement de probiotiques à tous les patients prenant des antibiotiques serait également un changement assez substantiel dans la pratique médicale. Le rapport coût/bénéfice d'une telle politique n'est pas clair, sur la base des résultats mitigés et à faible force de ce rapport, c'est de savoir si les avantages pourraient être conférés par l'ingestion de probiotiques sous forme de yaourt, kéfir, et d'autres aliments similaires. Compte tenu de la multitude de ces aliments offerts aux consommateurs, la perspective d'obtenir des données rigoureuses sur chacun semble peu probable. Les essais de probiotiques, d'autre part, examinent la prévention primaire de l'ICD. Des recherches supplémentaires sont également nécessaires pour les probiotiques. Ceci est un sujet difficile, car l'écologie de l'intestin humain est un système complexe. Comme la nourriture et les boissons peuvent également être des sources importantes de probiotiques, établir des groupes de comparaison clairs peut être difficile. La série de cas de Bakken suggère la préférence des patients pour les probiotiques (dans ce cas, les boissons de kéfir) et des antibiotiques avant de recourir à (ou être en mesure de payer) une FMT pour les patients atteints d'ICD récurrente suggère une compréhension plus nuancée des préférences des patients et des cibles appropriées pour soutenir des systèmes digestif et immunitaire sains seraient utiles. [72] Des informations complémentaires générées par l'initiative de recherche sur le biome humain peuvent contribuer à éclairer ce domaine. À l'inverse, des méta-analyses d'études de probiotiques rassemblées ont démontré une hétérogénéité faible, même si nous avons regroupé librement sur la base de la (des) souche(s) de probiotique inclus dans chaque étude. Le regroupement utilisait une base conceptuelle, représentant une seule façon possible de catégoriser les interventions probiotiques. En raison du manque d'information de sous-groupe, nous avons été incapables de mener une analyse de sous-groupe sur les populations à risque différent pour l'ICD, en particulier les patients de plus de 65 ans. Conclusion: La FMT et les probiotiques à lactobacilles pour restaurer la biodiversité colonique et améliorer la résistance du patient à l'ICD ou la récurrence ont une faible force, mais des évidences positives relativement consistantes existent pour l'efficacité. Il existe de nombreuses voies possibles pour la recherche future afin d'améliorer notre compréhension des tests efficaces de diagnostic, la prévention et le traitement de l'ICD.	patients souffrant de diarrhée sanglante ou de douleurs abdominales sévères comme il y a eu des rapports de bactériémie et de fongémie associées aux probiotiques dans de tels contextes.
--	---	--

Références GPC

CdM 2009

Conseil du médicament (CdM). Traitement de la diarrhée ou de la colite associée au Clostridium difficile. Québec, Qc : 2009. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-ClostridiumDifficile-fr.pdf>.

SHEA et IDSA, 2010

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55.

Surawicz 2013

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.

Wilcox 2013

Wilcox MH. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. Londres, Angleterre : Public Health England; 2013. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/Clostridium_difficile_management_and_treatment.pdf.

ESCMID 2014

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.

NCEC 2014

National Clinical Effectiveness Committee (NCEC). Surveillance, diagnosis and management of Clostridium difficile infection in Ireland: National Clinical Guideline No. 3. Dublin, Irlande : Department of Health; 2014. Disponible à : <http://health.gov.ie/wp-content/uploads/2015/01/National-Clinical-Guideline-No.-3-Clostridium-difficile.pdf>.

Tissot 2014

Tissot F et Maillard MH. Colite à Clostridium difficile : nouvelles recommandations de prise en charge. Rev Med Suisse 2014;10(427):913-6, 8-9.

WSES 2015

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.

NIH 2014

O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent Clostridium difficile infection: A systematic review. Infection 2014;42(1):43-59.

AHRQ 2016

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>.

Colombie-Britannique 2013

Provincial Infection Control Network of British Columbia (PICNet). British Columbia Clostridium difficile infection (CDI) toolkit and clinical management algorithm. Vancouver, BC : PICNet; 2013. Disponible à : <https://www.picnet.ca/wp-content/uploads/Toolkit-for-Management-of-CDI-in-Acute-Care-Settings-2013.pdf>.

Saskatchewan 2015

Saskatchewan Infection Prevention and Control Program. Guidelines for the management of Clostridium difficile infection (CDI) in all healthcare settings. Regina, SK : Saskatchewan Ministry of Health; 2015. Disponible à : https://www.saskatchewan.ca/~media/cdi_management_guidelines_final_01sep2015.pdf.

Références utilisées dans le tableau G10

SHEA et IDSA, 2010

Aucune référence conservée.

Surawicz 2013

105. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271 :1913-8

Wilcox 2013

Dendukuri N, Costa V, McGregor M and Brophy JM (2005). Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 19: 167-70.

Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG (2012). Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 307: 1959-69.

Hickson M, D'Souza AL, Muthu N et al. (2007). Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 335: 80.

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

Kondepudi KK, Ambalam P, Nilsson I, Wadström T, Ljungh A (2012). Prebiotic-non-digestible oligosaccharides preference of probiotic bifidobacteria and antimicrobial activity against *Clostridium difficile*. *Anaerobe* 18:489-97.

Novak J, Katz JA (2006). Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections. *Curr Infect Dis Rep* 8: 103-9.

Wilcox MH and Sandoe JA (2007). Probiotics and diarrhea: data are not widely applicable. *BMJ* 335: 171.

ESCMID 2014

133. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004611. doi: 10.1002/14651858.CD004611.pub2

134. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1559–1568.

135. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1625–1634.

136. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659.

NCEC 2014

Aucune référence conservée.

Tissot 2014

Aucune référence conservée.

WSES 2015

Aucune référence conservée.

NIH 2014

17. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:1012–7. doi:10.1086/318130. [PubMed: 11049785]
26. Wullt M, Hagslatt MLJ, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35:365–7. doi:10.1080/00365540310010985. [PubMed: 12953945]
51. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002; 324:1361. [PubMed: 12052801]
52. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994; 271:1913–8. [PubMed: 8201735]
53. Elmer GW, McFarland LV, Surawicz CM, Danko L, Greenberg RN. Behaviour of *Saccharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13:1663–8. [PubMed: 10594402]
54. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84:1285–7. [PubMed: 2679049]
55. Gorbach SL, Chang TW, Goldin B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *Lancet*. 1987; 2:1519. [PubMed: 2892070]
56. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, Buie TM, Gorbach SL. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 21:224–6. [PubMed: 7472911]
58. Miller M. The fascination with probiotics for *Clostridium difficile* infection: lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy. *Anaerobe*. 2009; 15:281–4. [PubMed: 19699309]

AHRQ 2016

66. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005 Jun 1;40(11):1625-34. PMID: 15889360
71. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 Dec 18;157(12):878-88. PMID: 23362517.
72. Bakken JS. Staggered and tapered antibiotic withdrawal with administration of kefir for recurrent *clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(6):858-61. PMID: 24917658

DOCUMENTS CANADIENS :

Colombie-Britannique 2013

Aucune référence conservée.

Saskatchewan 2015

Aucune référence conservée.

Tableau G11 Effets indésirables répertoriés dans les ECRA (incluant ceux exclus pour la dimension efficacité)

Year	Authors	Probiotics Used	Concentration *	Probiotic Group	Control Group	Probiotics Adverse Events										Placebo Adverse Events										Total in probiotics group	Total in placebo group	Comments
				Participants, n	Participants, n	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other			
2010	Morrow	Lactobacillus rhamnosus GG	2x10E9	68	70																						No adverse events attributable to probiotic administration	
2014	Wong	Lactobacillus casei	6,5x10E9	76	82																						No adverse events were reported.	
2003	Wullt	Lactobacillus plantarum 299v	50x10E9	12	9																						No adverse events were reported.	
2008	Ruszczynski	Lactobacillus rhamnosus	2x10E9	120	120																						No adverse events were reported.	
1999	Arvola	Lactobacillus rhamnosus GG	20x10E9	61	58																						No adverse events were reported.	
2013	Shan	Saccharomyces boulardii	500	167	166																						No adverse events were reported.	
2005	Kotowska	Saccharomyces boulardii	500	132	137																						No adverse events were reported.	
2004	Plummer	Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium bifidum	20x10E9	69	69																						No mention about adverse events	
2008	Kamhuber, Stockenhuber	Lactobacillus casei	6,5x10E9	340	338																						No mention about adverse events	
2008	Miller	Lactobacillus rhamnosus GG	60x10E9	157	159																						No mention about adverse events	
2008	Miller	Lactobacillus rhamnosus GG	20x10E9	95	94																						No mention about adverse events	
2006	Can	Saccharomyces boulardii	500 or 10x10E9	73	78																						No mention about adverse events	
1989	Surawicz	Saccharomyces	1000	212	106																						No mention about	

Year	Authors	Probiotics Used	Concentration *	Probiotic Group	Control Group	Probiotics Adverse Events										Placebo Adverse Events										Total in probiotics group	Total in placebo group	Comments
				Participants, n	Participants, n	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other			
	(Prevention)	boulardii																										adverse events
1994	McFarland	Saccharomyces boulardii	500 or 30x10E9	57	67																							No mention about adverse events
Adverse events reported																												
2010	Gao (1 dose)	L. acidophilus CL1285 L. casei L. rhamnosus	50x10E9	85	84																			2	0	2		
2010	Gao (2 doses)	L. acidophilus CL1285 L. casei L. rhamnosus	100x10E9	86	84							1									1			1	1	2		
2013	Allen	Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium bifidum	60x10E9	1470	1471	312			183	228	124		200	155	688				149	207	110		193	143	1019	1890	1821	
2014	Ouwehand	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus paracasei Lpc-37 Bifidobacterium lactis Bi-07 Bifidobacterium lactis BI-04	4,17x10E9	168	167										7										12	7	12	**
2014	Ouwehand	Lactobacillus acidophilus Lactobacillus paracasei Lpc-37	17,0x10E9	168	167										7										12	7	12	**

Year	Authors	Probiotics Used	Concentration *	Probiotic Group	Control Group	Probiotics Adverse Events										Placebo Adverse Events										Total in probiotics group	Total in placebo group	Comments
				Participants, n	Participants, n	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other	Gastrointestinal disorder	Taste disorder	Constipation	Flatulence	Nausea	Vomiting	Fever	Abdominal cramping	Bloating	Other			
		Bifidobacterium lactis Bi-07 Bifidobacterium lactis BI-04																										
2016	Ehrhardt	Saccharomyces boulardii	500 or 9x10E9	242	222	4			1				1		18						2	1	1		8	24	12	
2012	Pozzoni	Saccharomyces boulardii	500 or 10x10E9	141	134			13				3	9		27			10				4	7		21	52	42	
1994	McFarland	Saccharomyces boulardii	500 or 30x10E9	57	67			8							5			2							13	2		

Notes :

* Bacteria: UFC/day; yeast: mg

** The adverse event rate in the placebo, high-dose, and low-dose group was 7.2%, 4.2%, and 4.2%, respectively. Adverse events reported included: allergy to seafood (2), arrhythmia (2), fever (10), headache (2), left upper arm fracture (1), runny nose (4), and vomiting (4). One serious adverse event was reported during the study. A 38-year-old male with a history of coronary heart disease died of a myocardial infarction. No adverse events were judged by the investigators to be related to the study product.

Tableau G12 Résumé des revues systématiques rapportant des effets indésirables

Auteur, année	Nombre de publications recensées	Nombre de patients	Nombre de publications sans mention d'effets indésirable	Nombre de publications sans effet indésirable rapportés	Nombre de publications qui ont rapportés des effets indésirables	Effets indésirables rapportés	Taux d'effets indésirables	Effets indésirables sérieux
Goldenberg 2013		3964	7	14	26	Les groupes de traitement et contrôle inclus, dans les plus communs, des crampes abdominales, des nausées, de la fièvre, des selles molles, des flatulences et des troubles du goût.	13.7% compare à 18.7% dans le placebo	4 études avec des effets indésirables sérieux <u>non</u> reliés aux probiotiques
Hempel 2012	82	Non identifié	4	59	19	Aucun relié aux probiotiques		Dans de rares cas, les probiotiques ont été reliés à des effets indésirables graves telles qu'une fongémie et une septicémie bactérienne. Des cas de ces infections soupçonnés d'être associés à des organismes administrés ont été signalés il y a des décennies.
Johnston 2012	20	3421	4	3	17	Les effets indésirables les plus fréquents étaient des crampes abdominales, des nausées, de la fièvre, des selles molles, des flatulences et des troubles du goût.	9.3% (étendue, 0% à 47.7%) dans le groupe de probiotique versus 12.6% (étendue, 0% à 44.7%) dans le groupe contrôle.	Les événements indésirables les plus graves se sont produits dans le groupe contrôle dans chaque essai, avec les investigateurs signalant qu'aucun de ces effets n'étaient reliés aux probiotiques.
Lau 2016	26	7957				La plupart des études incluses dans cette méta-analyse fournissaient une liste minimale non spécifique à propos des effets indésirables, bien que certaines études ont rapporté aucune		

Auteur, année	Nombre de publications recensées	Nombre de patients	Nombre de publications sans mention d'effets indésirable	Nombre de publications sans effet indésirable rapportés	Nombre de publications qui ont rapportés des effets indésirables	Effets indésirables rapportés	Taux d'effets indésirables	Effets indésirables sérieux
						signification statistique entre les patients recevant des probiotiques et le groupe contrôle par rapport à des nausées, des crampes abdominales, la constipation, et urticaire. Plusieurs études ont même noté que les probiotiques ont été associés à une diminution de la durée du séjour, de la fièvre, des nausées et des vomissements.		
McFarland 2010	31	2963					Pour un total de 2963 patients adultes et les seuls effets indésirables associés à <i>S. boulardii</i> étaient la soif (chez 5 patients) et la constipation (chez 8 patients) dans un essai de patients avec infections à <i>C. difficile</i>	De rares cas de fongémie ont été rapportés. Même si fongémie avec <i>S. boulardii</i> est rare, il peut être prudent de suivre de près les patients hospitalisés adultes qui sont gravement malades ou en unités de soins intensifs et ont cathéter central pour les épisodes de fièvre inexpliquée. Certaines études ont recommandé de ne pas donner de <i>S. boulardii</i> à des patients immunodéprimés ou ceux avec des cathéters centraux pour réduire ce risque.
Whelan 2010	72	4131			20 rapports de cas + 52 articles	La plupart des essais n'ont démontré aucun effet ou un effet positif sur les résultats liés à la sécurité (par exemple, la mortalité et des		20 rapports de cas d'effets indésirables de l'administration de probiotiques dans 32 patients recevant un soutien nutritionnel ont été inclus Selon le micro-organisme, les effets

Auteur, année	Nombre de publications recensées	Nombre de patients	Nombre de publications sans mention d'effets indésirable	Nombre de publications sans effet indésirable rapportés	Nombre de publications qui ont rapportés des effets indésirables	Effets indésirables rapportés	Taux d'effets indésirables	Effets indésirables sérieux
						infections).		indésirables survenus étaient bactériémie (n = 5) ou fongémie (n = 27), qui ont reçu un diagnostic basé sur les signes cliniques et la confirmation du probiotique comme la source de l'infection en utilisant une analyse de la culture (n = 32), parfois en association avec d'autres analyses phénotypiques (par exemple, des bandes de l'API, la morphologie, n = 14) ou des analyses génotypiques comme la digestion de restriction et l'électrophorèse sur gel (RD-GE, n = 14), la réaction en chaîne par polymérase et l'électrophorèse sur gel (PCR -GE; n = 5) ou de l'ADN / ARN de séquençage (n = 2). Chez 12 patients, les analyses phénotypiques seules ont été utilisées pour confirmer le probiotique comme le micro-organisme infectieux. Deux patients ont également développé une endocardite, l'un après L. rhamnosus GG [20] et l'un après S. boulardii [35]. Chez un patient, la végétation a été attachée à une valve mitrale prothétique [35] et dans l'autre entre une pointe CVC et l'oreillette droite [20].
Wu 2013	6				Seulement 2 ont rapportés des effets indésirables reliés aux Lactobacillus.	Des nausées, des crampes abdominales, de la fièvre et des rectorragies.		Aucune infection de Lactobacillus, ni d'effets indésirables graves liés au Lactobacillus, ni d'intolérances menant à l'arrêt de l'étude n'a été rapporté.

Tableau G13 Avis concernant les probiotiques répertoriés du site de Santé Canada

(Mots-clés recherchés : Probiotique ou probiotic sur le site de Rappels et Avis de Santé Canada)

Date de la parution	Avis	Problème	Produits
5 avril 2011	D'autres produits de santé naturels contenant des probiotiques peuvent poser un risque grave aux Canadiens allergiques au lait	Renseignements importants en matière d'innocuité, Renseignements sur les allergies	À la suite de la communication sur les produits de santé naturels contenant des probiotiques, Santé Canada tient à informer les Canadiens de la présence sur le marché canadien de deux autres produits de santé naturels contenant des probiotiques (cités ci-après) dont l'étiquette indique qu'ils sont végétaliens et qu'ils ne contiennent pas de produit laitier, mais qui peuvent contenir des traces de protéines du lait provenant d'ingrédients utilisés durant le processus de production. <u>Produits :</u> « Friendly Flora », Avena Originals, Gélules de 360 mg (dans des flacons de 60, de 120 et de 240 unités) « Healthy Skin with Greens+ », Genuine Health, Poudre (contenants de 156 g et de 469 g)
8 août 2008	Certaines marques de produits « non laitiers » contenant de l'acidophile peuvent causer une réaction chez les personnes allergiques au lait	Renseignements sur les allergies, Étiquetage et l'emballage	Santé Canada avise les Canadiens allergiques au lait d'éviter certaines marques de produits non autorisés contenant de l'acidophile et étiquetés <i>non laitiers</i> , car ils contiennent des traces de protéines du lait provenant d'ingrédients laitiers utilisés dans le processus de production. <u>Produits :</u> « Truly Premium All Naturals Acidophilus with Bifidus » (50 capsules) « London Naturals Acidophilus with Bifidus » (90 capsules) « London Naturals Acidophilus with Bifidus » (180 capsules) « London Naturals Acidophilus with Bifidus » (30 capsules) « Acidophilus with Bifidus & FOS – Webber Naturals » (180 capsules) « Acidophilus with Bifidus & FOS – Webber Naturals » (60 capsules) « Rexall ProBiotic » (60 capsules)
21 décembre 2012	iFlora Kids MultiProbiotic florAlign PREBIOTIC FORMULA Wellesse Digestive 3in1 Health	Contamination, Renseignements importants en matière d'innocuité	<u>Source de l'alerte</u> Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques (FDA) <u>Produits</u> iFlora Kids MultiProbiotic, florAlign PREBIOTIC FORMULA, Wellesse Digestive 3in1 Health <u>Fabricant / Lieu d'origine</u> iFlora Kids MultiProbiotic est fabriqué par Sedona Labs florAlign PREBIOTIC FORMULA est fabriqué par Northridge Labs et distribué par Eco Health,

Date de la parution	Avis	Problème	Produits
			Inc. Wellesse Digestive 3in1 Health est fabriqué par Botanical Laboratories <u>Description du produit</u> Ces produits se vendent pour favoriser la digestion.
24 juillet 2009	Le produit de santé naturel « Acidophilus à croquer » peut causer une réaction chez les personnes allergiques au lait	Renseignements sur les allergies, Produits non autorisés	Santé Canada avise le consommateur allergique aux produits laitiers de ne pas consommer le produit de santé non homologué, « Acidophilus à croquer » (90 comprimés), qui porte la mention « origine non laitière », car il contient des traces de protéine du lait provenant d'ingrédients laitiers utilisés dans le processus de production. En conséquence, ce produit est incorrectement étiqueté à titre de source non laitière de bactérie probiotique. Santé Canada a reçu un signalement de réactions allergiques possiblement associées à l'utilisation du produit « Acidophilus à croquer ». Le fabricant, S.I.S.U. Inc., a procédé au rappel volontaire du produit Acidophilus à croquer. Santé Canada prend des mesures pour s'assurer que ce produit a été retiré du marché canadien.
6 décembre 2010	Les produits « Probiophilus » et « Cultures de Yogourt 5 milliards » présentent un risque élevé pour les Canadiens allergiques aux produits laitiers	Sécurité des produits, Retrait du produit, Substance non déclarée	Deux produits de santé naturels étiquetés d'origine non laitière, Probiophilus et Cultures de Yogourt 5 milliards, font l'objet d'un rappel volontaire du marché canadien par les entreprises Les Importations Herbasanté Inc. et BioDis Inc. respectivement, car ils peuvent contenir des traces de protéines du lait provenant d'ingrédients laitiers utilisés dans le procédé de production. Les personnes allergiques au lait peuvent présenter divers symptômes lorsqu'elles sont exposées à des protéines du lait, même en petites quantités, notamment des difficultés respiratoires qui peuvent entraîner le décès dans certains cas. Il est important de noter qu'aucun effet indésirable associé à la consommation de ces produits n'a été signalé à Santé Canada. <u>Personnes touchées</u> Les Canadiens allergiques au lait qui ont acheté ou consommé les produits Probiophilus (NPN 80016388) ou Cultures de Yogourt, 5 milliards (NPN 80013135). <u>Ce que fait Santé Canada</u> Santé Canada surveillera les rappels par Les Importations Herbasanté Inc. (Probiophilus) et par BioDis Inc. (Cultures de Yogourt 5 milliards).
24 décembre	MISE À JOUR : Quatre produits de	Renseignements sur les allergies, Retrait	Santé Canada informe les consommateurs allergiques au lait ou au soya que quatre produits de santé naturels contenant des probiotiques font l'objet d'un rappel volontaire, car leur

Date de la parution	Avis	Problème	Produits
2010	santé naturels contenant des probiotiques peuvent poser un risque grave aux Canadiens allergiques au lait ou au soya	du produit, Étiquetage et l'emballage	étiquette indique qu'ils ne contiennent pas de produit laitier et/ou de soya, mais ils peuvent contenir des traces de protéines du lait ou du soya provenant d'ingrédients utilisés dans le processus de production. A. <i>Saccharomyces Boulardii</i>, Comprimé Le produit prétend ne pas contenir de soya, mais est entré en contact avec du soya pendant sa fabrication. NPN 80013551, « Advanced Orthomolecular Research Inc. » (AOR) B. « Herbasaur's Bifidophilus for Kids », Comprimé Le produit prétend ne pas contenir de produit laitier, mais est entré en contact avec des produits laitiers pendant sa fabrication. NPN 80015508, « Nature's Sunshine Products of Canada Ltd. » C. <i>Acidophilus Bifidobacterium</i>, Comprimé Le produit prétend ne pas contenir de produit laitier, mais est entré en contact avec des produits laitiers pendant sa fabrication. NPN 80015336, « Nature's Sunshine Products of Canada Ltd. »
2 février 2011	Rappel des produits Exact™ Multi Greens Powder et Capsules qui peuvent poser des risques graves pour les Canadiens allergiques au lait	Renseignements importants en matière d'innocuité, Renseignements sur les allergies	Pharmetics Inc. procède au rappel volontaire des produits « Exact™ Multi Greens Powder » et « Exact™ Multi Greens Capsule », en raison du risque d'allergie chez les personnes intolérantes au lait. Bien que l'étiquette de ces produits indique qu'ils ne contiennent pas de produit laitier, ils peuvent contenir des traces de protéines du lait provenant d'ingrédients utilisés dans le procédé de production. Exact™ est la marque maison de la chaîne de magasins d'alimentation Loblaw. <u>Produits touchés</u> « Exact™ Multi Greens Powder » et « Exact™ Multi Greens Capsule » sont des produits de santé naturels contenant des bactéries vivantes (probiotiques) à des fins thérapeutiques. « Exact™ Multi Greens Powder » se vend en flacons de 225 g et 510 g, alors que « Exact™ Multi Greens Capsule » se vend en flacons de 360 gélules.
23 décembre 2010	Trois produits de santé naturels contenant des probiotiques peuvent poser un	Renseignements sur les allergies, Retrait du produit, Étiquetage et l'emballage	Santé Canada informe les consommateurs allergiques au lait ou au soya que trois produits de santé naturels contenant des probiotiques font l'objet d'un rappel volontaire, car leur étiquette indique qu'ils ne contiennent pas de produit laitier et/ou de soya, mais ils peuvent contenir des traces de protéines du lait ou du soya provenant d'ingrédients utilisés dans le processus de production.

Date de la parution	Avis	Problème	Produits
	risque grave aux Canadiens allergiques au lait ou au soya		A. Saccharomyces Boulardii Comprimé, le produit prétend ne pas contenir de soya, mais est entré en contact avec du soya pendant sa fabrication. NPN 80013551, « Advanced Orthomolecular Research Inc. (AOR) » B. « Herbasaur Bifidophilus for Kids » Comprimé, le produit prétend ne pas contenir de produit laitier, mais est entré en contact avec des produits laitiers pendant sa fabrication. NPN 80015508, « Nature's Sunshine Products of Canada Ltd. » C. Acidophilus Bifidobacterium Comprimé, le produit prétend ne pas contenir de produit laitier, mais est entré en contact avec des produits laitiers pendant sa fabrication. NPN 80015336, « Nature's Sunshine Products of Canada Ltd. »

Tableau G14 Précautions et mises en garde

Si vous souffrez de fièvre, de vomissements, de diarrhée sanglante ou de douleurs abdominales intenses, consulter un praticien de soins de santé avant d'en faire l'usage (APhA 2006; OMS 2005; CPA 2002).

Si des symptômes de troubles digestifs (p. ex. diarrhée) se manifestent, s'aggravent et/ou persistent au-delà de 3 jours, cesser l'utilisation et consulter un praticien de soins de santé (APhA 2006; OMS 2005).

Note

Si des souches de bactéries ou de levures constitutives du produit ont été en contact avec des allergènes prioritaires ou avec un de leurs produits dérivés (p. ex. le soya, le gluten, le lait ou le poisson, par l'entremise du milieu de culture) (liste disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/allerg/fa-aa/index-fra.php>) et que ces allergènes ne sont pas mentionnés sur la liste des ingrédients médicinaux ou non-médicinaux, un des énoncés de risques suivant doit être inscrit sur l'étiquette du produit :

Si vous êtes allergique à XXX, ne pas utiliser ce produit (CG 2011; SC 2009);

OU

(Peut) contenir XXX (SC 2012a; SC 2012b; CG 2011; SC2009; SC 2003)

Tableau G15 Contre-indications extraites de la monographie de Santé Canada sur les produits de santé naturels concernant les probiotiques

- Si vous souffrez d'un déficit immunitaire (p. ex. sida, lymphome, patients subissant un traitement prolongé aux corticostéroïdes), ne pas utiliser ce produit (APhA 2006; Cukovic-Cavka et al. 2006; Ledoux et al. 2006; Riquelme et al. 2003; Lherm et al. 2002).
- Si des souches de bactéries ou de levures faisant partie du produit présentent une résistance atypique inexpliquée à un ou plusieurs antibiotiques (Mathur et Singh 2005), le(s) nom(s) de(s) l'antibiotique ou des antibiotiques doit/doivent être indiqué(s) sur l'étiquette en tant que contre-indication de la façon suivante :
Si vous prenez xxxx, ne pas utiliser ce produit. (Par exemple : Si vous prenez de l'ampicilline, ne pas utiliser ce produit).

ANNEXE H

Graphiques supplémentaires des méta-analyses

Tableau H1 Retrait des études individuelles sur l'effet de *S. boulardii* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

Influential analysis (Random effects model)

	RR	95%-CI	p-value	tau ²	I ²
Omitting Ehrhardt, 2016	0.4209	[0.2165; 0.8183]	0.0107	0.0000	0.0%
Omitting Shan, 2013	0.5206	[0.2688; 1.0079]	0.0528	0.0000	0.0%
Omitting Pozzoni, 2012	0.3895	[0.1986; 0.7638]	0.0061	0.0000	0.0%
Omitting Can, 2006	0.4736	[0.2488; 0.9013]	0.0228	0.0000	0.0%
Omitting Kotowska, 2005	0.5144	[0.2490; 1.0625]	0.0725	0.0000	0.0%
Omitting McFarland, 1995	0.4104	[0.2045; 0.8235]	0.0122	0.0000	0.0%
Omitting Surawicz, 1989	0.4967	[0.2455; 1.0049]	0.0516	0.0000	0.0%
Pooled estimate	0.4575	[0.2438; 0.8584]	0.0149	0.0000	0.0%

Tableau H2 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet *S. boulardii* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

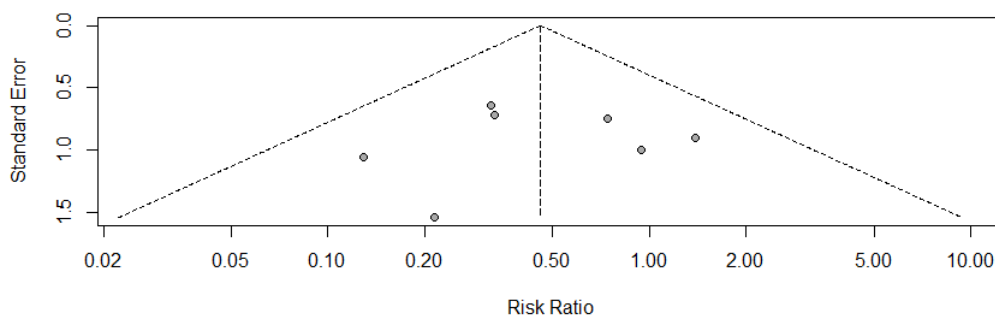


Tableau H3 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de *S. boulardii* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

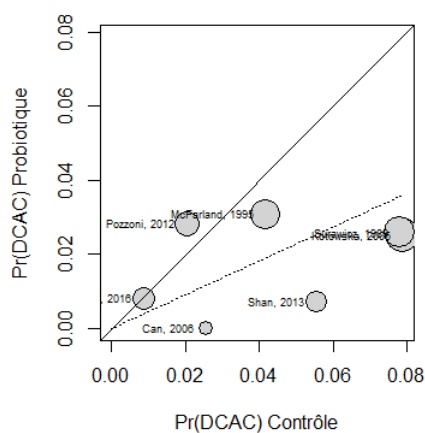


Tableau H4 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de *L. casei Shiromota* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

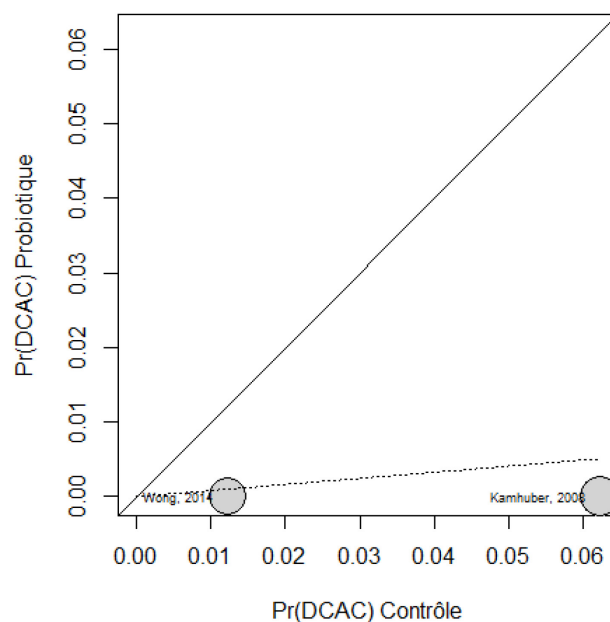


Tableau H5 Retrait des études individuelles sur l'effet de *L. rhamnosus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

Influential analysis (Random effects model)

	RR	95%-CI	p-value	tau ²	I ²
Omitting Morrow, 2010	0.7840	[0.2798; 2.1971]	0.6435	0.0000	0.0%
Omitting Miller (dose 1), 2008	0.6914	[0.1509; 3.1680]	0.6347	0.7354	36.3%
Omitting Arvola, 1999	0.5368	[0.1932; 1.4918]	0.2329	0.2732	32.8%
Omitting Miller (dose 2), 2008	0.4375	[0.2035; 0.9408]	0.0343	0.0000	0.0%
Pooled estimate	0.5194	[0.2366; 1.1401]	0.1024	0.0456	6.1%

Tableau H6 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet de *L. rhamnosus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

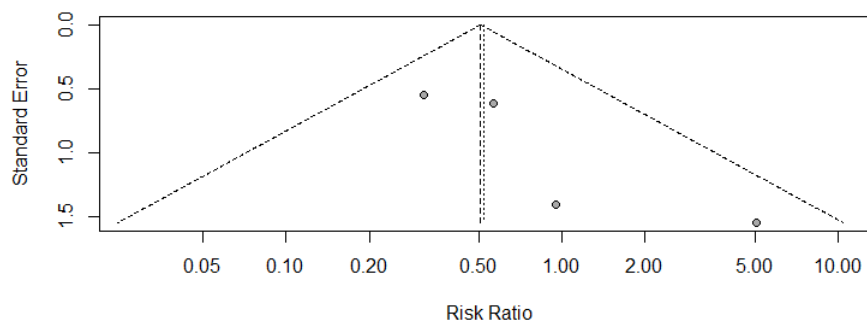


Tableau H7 Graphique de l'Abbé des études sur l'effet de *L. rhamnosus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

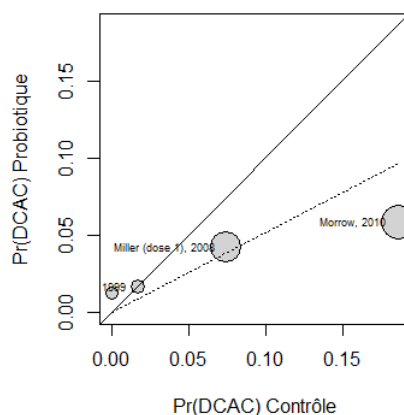


Tableau H8 Retrait des études individuelles sur l'effet de *Lactobacillus acidophilus* CL1285MD, *Lactobacillus casei* LBC80RMD et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2MD sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

Influential analysis (Random effects model)

	RR	95%-CI	p-value	tau ²	I ²
Omitting Gao (dose 1), 2010	0.3065	[0.1347; 0.6972]	0.0048	0.3695	85.3%
Omitting Maziade, 2013	0.3591	[0.1492; 0.8641]	0.0223	0.3771	69.0%
Omitting Gao (dose 2), 2010	0.3962	[0.2216; 0.7083]	0.0018	0.2012	79.8%
Omitting Trick, 2015	0.2658	[0.1455; 0.4854]	< 0.0001	0.1368	47.4%
Pooled estimate	0.3372	[0.1810; 0.6283]	0.0006	0.2639	78.2%

Tableau H9 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet de *Lactobacillus acidophilus* CL1285MD, *Lactobacillus casei* LBC80RMD et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2MD sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

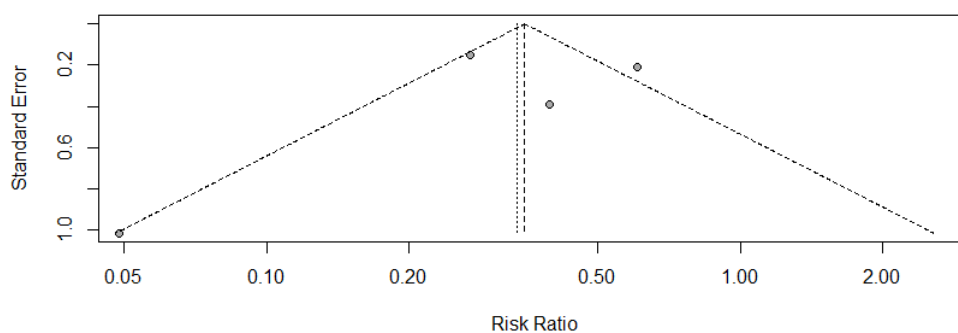


Tableau H10 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet de *Lactobacillus acidophilus* CL1285MD, *Lactobacillus casei* LBC80RMD et *Lactobacillus rhamnosus* CLR2MD sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

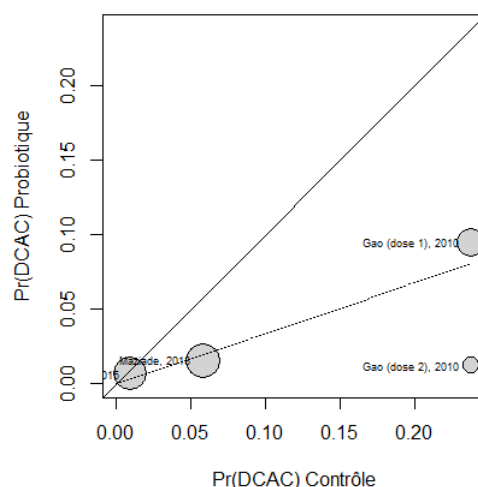


Tableau H11 Retrait des études individuelles sur l'effet du genre *Lactobacillus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

Influential analysis (Random effects model)

	RR	95%-CI	p-value	tau ²	I ²
Omitting Gao (dose 1), 2010	0.3497	[0.2084; 0.5868]	< 0.0001	0.2618	54.9%
Omitting Gao (dose 2), 2010	0.3921	[0.2574; 0.5972]	< 0.0001	0.1559	45.6%
Omitting Maziade, 2013	0.3913	[0.2358; 0.6494]	0.0003	0.2042	35.1%
Omitting Trick, 2015	0.3121	[0.2026; 0.4808]	< 0.0001	0.1109	24.8%
Omitting Kamhuber, 2008	0.3838	[0.2526; 0.5831]	< 0.0001	0.1577	46.2%
Omitting Wong, 2014	0.3581	[0.2256; 0.5685]	< 0.0001	0.2247	55.1%
Omitting Klarin, 2008	0.3691	[0.2340; 0.5822]	< 0.0001	0.2126	53.6%
Omitting Arvola, 1999	0.3500	[0.2213; 0.5535]	< 0.0001	0.2163	54.0%
Omitting Miller (dose 1), 2008	0.3419	[0.2113; 0.5533]	< 0.0001	0.2264	53.8%
Omitting Miller (dose 2), 2008	0.3443	[0.2246; 0.5278]	< 0.0001	0.1704	48.1%
Omitting Morrow, 2010	0.3622	[0.2210; 0.5938]	< 0.0001	0.2412	55.0%
Omitting Ruszczynski, 2008	0.3520	[0.2172; 0.5704]	< 0.0001	0.2335	54.9%
Pooled estimate	0.3594	[0.2302; 0.5611]	< 0.0001	0.2045	50.6%

Tableau H12 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet du genre *Lactobacillus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

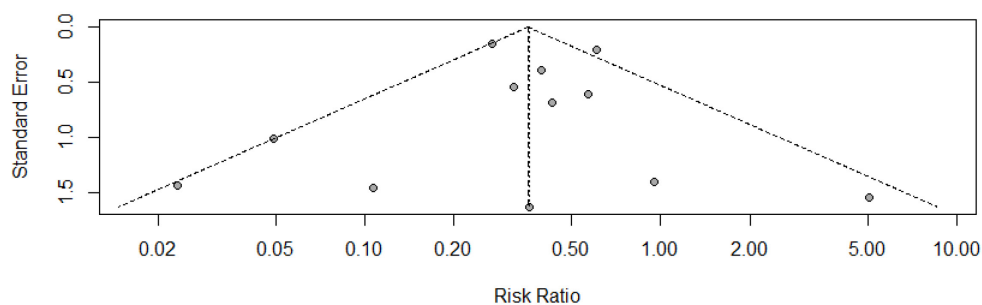


Tableau H13 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet du genre *Lactobacillus* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

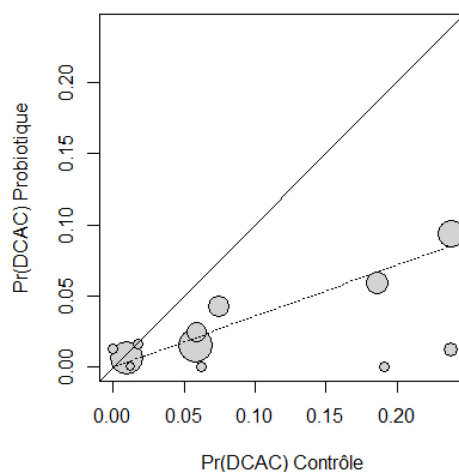


Tableau H14 Retrait des études individuelles sur l'effet du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

Influential analysis (Random effects model)

	RR	95%-CI	p-value	tau ²	I ²
Omitting Allen, 2013	0.3794	[0.1701; 0.8461]	0.0179	0.0000	0.0%
Omitting Plummer, 2004	0.5516	[0.3101; 0.9812]	0.0429	0.0000	0.0%
Omitting Ouwehand (dose 1), 2014	0.5723	[0.3155; 1.0382]	0.0663	0.0000	0.0%
Omitting Ouwehand (dose 2), 2014	0.5723	[0.3155; 1.0382]	0.0663	0.0000	0.0%
Pooled estimate	0.5318	[0.3093; 0.9145]	0.0224	0.0000	0.0%

Details on meta-analytical method:

- Inverse variance method
- DerSimonian-Laird estimator for tau²

Tableau H15 Biais de publication (graphique en entonnoir) des études sur l'effet du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*

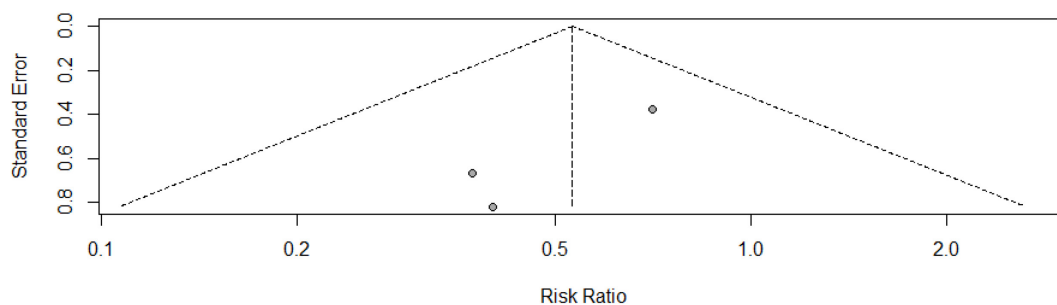
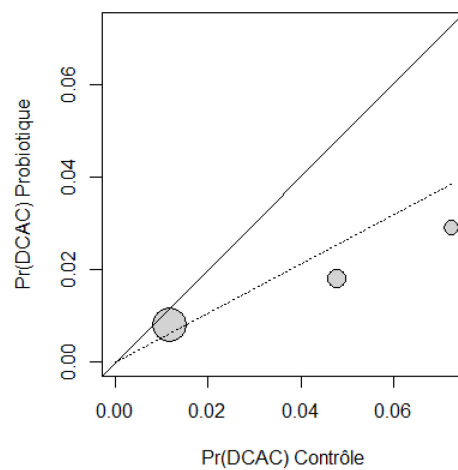


Tableau H16 Graphique de L'Abbé des études sur l'effet du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sur la prévention des diarrhées associées à *C. difficile*



ANNEXE I

Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Tableau I1 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. <u>Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée</u> 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. <u>Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée</u> 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 <u>fortement affectée par les résultats d'études futures</u>.
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 I2 Appréciation globale de la preuve scientifique par type de formulation de probiotiques

Probiotiques	<i>Saccharomyces boulardii</i> - adulte	<i>Saccharomyces boulardii</i> - enfant	<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> E/N (2594), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Oxy(2595) et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Pen(2593)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 ^{MD} , <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R ^{MD} et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2 ^{MD}	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 ^{MD} , <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R ^{MD} et <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CLR2 ^{MD} (avec ajustement étude Maziade et al.)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60, <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL21, <i>Bifidobacterium lactis</i> CUL34 et <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 et <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04
Efficacité en prévention des DACD											
RR [IC95%]	0.62 [0.29-1.36]	0.25 [0.08-0.74]	0,08 [0,01-1,19]	0,11 [0.01-1.86]	0.52 [0.24-1,14]	0.43 [0.11-1.62]	0.34 [0.18-0.63]	0.50 [0.29 à 0.87]	0,4 [0.08-1.99]	0.71 [0.34-1.47]	0.37 [0.10-1.38]
Limites méthodologiques et scientifiques	Modérées	Modérées	Élevées	Élevées	Élevées	Élevées	Élevées		Élevées	Modérées	Modérées
Quantité d’études	5 ECRA	2 ECRA n > 100 par groupe	1 ECRA n < 100 par groupe et 1 résumé de conférence d’un ECRA n> 300 par groupe	1 ECRA n < 25 par groupe	2 ECRA n < 100 par groupe et 1 résumé de conférence n> 100 ou 200 par groupe selon la dose testée dans un ECRA	1 ECRA	1 ECRA n < 100 par groupe et 2 études quasi-expérimentales dont 1 résumé (n > 500 et n> 4000 par groupe)		1 ECRA pilote n<70 par groupe	1 ECRA pilote n> 1400 par groupe	1 ECRA pilote n < 200 par groupe
Plan optimal	Oui mais 4 ECRA avec outcome primaire DAA	Oui mais outcome primaire DAA	Oui	Oui	Oui mais outcome primaire DAA pour les 2 ECRA	Oui mais outcome primaire DAA	Oui mais deux études avec devis acceptable mais avec biais plus important qu’un ECRA		Oui	Oui	Oui mais outcome primaire DAA
Risque de biais	possible	possible	possible	possible	possible	possible	Fortement possible	possible	possible	possible	possible
précision	Largeur de l’IC=1.07	Largeur de l’IC = 0.66	Largeur de l’IC = 1.18	Largeur de l’IC = 1.85	Largeur de l’IC = 0.9	Largeur de l’IC = 1.19	Largeur de l’IC = 0.58	Largeur de l’IC = 0.58	Largeur de l’IC = 1.92	Largeur de l’IC = 1.13	Largeur de l’IC = 1.28
Cohérence (à partir d’un résultat statistiquement significatif et en présence de plus d’une étude)	N/A	Cohérent	N/A	N/A	N/A	N/A	Cohérent		N/A	N/A	N/A
Impact clinique et crédibilité	N/A	Un NST de 267 avec un risque attendu	N/A	N/A	N/A	N/A	Un NST de 303 avec un risque	Un NST de 400 avec un risque	N/A	N/A	N/A

Probiotiques	<i>Saccharomyces boulardii</i> - adulte	<i>Saccharomyces boulardii</i> - enfant	<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus E/N (2594), Lactobacillus rhamnosus Oxy(2595) et Lactobacillus rhamnosus Pen(2593)</i>	<i>Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, Lactobacillus casei LBC80R^{MD} et Lactobacillus rhamnosus CLR2^{MD}</i>	<i>Lactobacillus acidophilus CL1285^{MD}, Lactobacillus casei LBC80R^{MD} et Lactobacillus rhamnosus CLR2^{MD}</i> (avec ajustement étude Maziade et al.)	<i>Lactobacillus acidophilus et Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus CUL60, Lactobacillus acidophilus CUL21, Bifidobacterium lactis CUL34 et Bifidobacterium bifidum CUL20</i>	<i>Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc37, Bifidobacterium lactis Bi-07 et Bifidobacterium lactis BI-04</i>
(à partir d'un résultat statistiquement significatif)		de 0.5% et 53 pour un risque de 2.5% Modéré à élevé si risque > 2.5%					attendu de 0.5% et 61 pour un risque de 2.5% Modéré si risque > 4%	attendu de 0.5% et 80 pour un risque de 2.5% Modéré si risque > 4%			
Généralisabilité et transférabilité (à partir d'un résultat statistiquement significatif)	N/A	Les études ont été réalisées en Chine et en Pologne. Les taux de DACD dans les groupes contrôles sont > à 5%. Adaptable selon le contexte épidémiologique	N/A	N/A	N/A	N/A	L'ECRA réalisé en Chine a un fort taux d'incidence de DACD comparativement à ce que l'on retrouve en Amérique du Nord généralement. Adaptable selon le contexte épidémiologique		N/A	N/A	N/A
Niveau de preuve scientifique	Insatisfaisant	Faible	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Faible	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant	
Innocuité (effets indésirables majeurs)											
Cas répertoriés		0					0				
Limites méthodologiques	N/A	Élevé car les études n'ont pas la puissance statistique pour apprécier cette dimension	N/A	N/A	N/A	N/A	Faible car la puissance statistique des études quasi-expérimentales est adéquate pour apprécier cette dimension, à l'exception des populations particulières comme les sujets immunosupprimés	N/A	N/A	N/A	
Niveau de preuve scientifique que les probiotiques sont sécuritaires	N/A	Faible	N/A	N/A	N/A	N/A	Élevé (majorité) Faible (population particulière comme les immunosupprimés)	N/A	N/A	N/A	

