

## UTILISATION DES PROBIOTIQUES EN NEONATOLOGIE

### Présentation



Proprems pdre orale DU (1 x 250 sachets)

- 1 sachet contient  $2 \times 10^{11}$  UFC :
  - Bifidobacterium lactis (BB-12®) min. 350 millions
  - Streptococcus thermophilus (TH-4®) min. 300 millions
  - Bifidobacterium infantis (BB-02™) min. 350 millions
  - Maltodextrine
- Complément alimentaire (NeoBiomics AB)
- Code article : 496608

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

Indication et Posologie	Préparation <i>Voir schéma détaillé en page 5 du protocole</i>	Mode d'administration	Particularités
<p>Traitement prophylactique de l'entérococolite nécrisante chez le nouveau-né prématuré &lt;32 SA ou &lt;1500g avec alimentation entérale même minimale (dès que le tube digestif est utilisé).</p> <p>Traitement à débiter dès 72h de vie si l'enfant est alimenté, indépendamment du volume d'alimentation.</p> <p><b>Dose :</b> 1 sachet (<math>&gt;2 \times 10^{11}</math> bactéries) par jour en 1 dose pendant 28 jours</p>	<p><b>Travailler de manière à éviter une contamination de l'environnement</b></p> <p>Diluer le contenu d'un sachet dans au moins 1 mL d'eau ppi - Mélanger la solution</p>	<p>Avec le repas. - Prélever la totalité de la suspension préparée - Administrer par la SNG la suspension puis le lait à l'enfant.</p>	<p>A remplacé PharmAlp Défense</p> <p><b>Stockage uniquement dans la Pyxis</b> pour assurer la traçabilité (produit onéreux)</p> <p>Proprems peut être administré de manière concomitante avec des antibiotiques.</p> <p>Pour des raisons de stabilité, préparer la suspension de ProPrems juste avant l'administration au patient. Ne pas utiliser la suspension au-delà de 30 minutes après reconstitution.</p>

➔ **Contre-indications : Patient à jeun ou NEC avérée**

## Indications et prescription dans Clinisoft:

**Indication aux HUG en Néonatalogie :** Traitement prophylactique de l'entérocolite nécrosante (NEC) chez le nouveau-né prématuré <32 SA ou <1500g avec alimentation entérale même minimale. Le traitement dure 28 jours.

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

PROBIOTIQUE NEO : Prescriptions régulières

Généralités groupes de patients

Nom : PROBIOTIQUE NEO

Préparation : PROBIOTIQUE NEO

\* Voie : PO

Programmer

Intervalle  Temps/quantité flexible

Fluide/volume : Pas dilution ml

Quantité : 1 sach Concentration : 1 sach/sach

Dosage :

\* Intervalle : 1 j

Nb de doses : 28

Remarque :  
=ProPremis remplace PHARMALP defense  
Prophylaxie NEC chez NN <32SA ou <1500g  
Diluer un sachet dans minimum 1mL d'EPPI selon protocole  
Posologie : 1 sachet / jours durant 28 jours

Enregistrer sou... OK Annuler

## Données de la littérature

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui ont un effet bénéfique chez l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate. Ils incluent des bactéries et des levures non pathogènes qui modulent la prolifération bactérienne de l'intestin<sup>1,2</sup>.

ProPremis n'est pas un médicament mais un complément alimentaire adapté spécifiquement aux besoins nutritionnels des nouveau-nés prématurés qui présentent physiologiquement une flore intestinale immature. Le produit est fabriqué au Danemark selon les normes BPF (bonnes pratiques de fabrication) américaines et européennes sur les compléments alimentaires et avec un contrôle spécifiquement orienté sur la prévention de la contamination microbienne (propremis.eu). L'association des trois souches bactériennes contenues dans le Propremis est recommandée par l'ESPGHAN<sup>3</sup>.

## Probiotiques en néonatalogie

L'incidence de l'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500g est de l'ordre de 7%, avec une mortalité élevée (15-30%). L'incidence et la mortalité sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel et au poids de naissance<sup>4,5</sup>. Bien que la grande majorité des cas de NEC surviennent chez le nouveau-né prématuré, cette pathologie peut survenir chez le nouveau-né à terme<sup>5</sup>. Elle survient après 7 à 32 jours de vie, le délai augmentant avec la prématurité de l'enfant<sup>6</sup>.

Le rôle du microbiome intestinal est de plus en plus reconnu en tant que marqueur de l'état de santé des nouveau-nés prématurés. Des différences dans le microbiote intestinal entre les enfants nés à terme et ceux nés prématurément ont été démontrées. Ces derniers seraient porteurs de moins d'espèces bactériennes, moins de diversité et de proportions accrues en souches potentiellement pathogènes<sup>2</sup>. De plus, le microbiote des nouveau-nés prématurés est altéré par de nombreux facteurs tels que le mode d'accouchement, l'exposition aux antibiotiques ou l'alimentation. Des études chez des nouveau-nés prématurés ont montré un déséquilibre du microbiote (dysbiose) précédant une NEC. L'administration de probiotiques pourraient prévenir ce déséquilibre et aider au métabolisme de certains nutriments, favorisant ainsi un microbiote intestinal sain<sup>2</sup>.

Les probiotiques ont été largement étudiés dans le cadre de la prophylaxie de la NEC avec plus de 10'000 nouveau-nés prématurés inclus dans des études randomisées contrôlées<sup>7</sup>. La grande majorité des études a montré une efficacité des probiotiques dans la prévention de la NEC. Une réduction significative de la mortalité a également été montrée dans les méta-analyses<sup>8,9</sup>. La recherche sur les probiotiques souffre cependant d'une forte hétérogénéité dans la méthodologie des études, en particulier au niveau des produits utilisés et des populations ciblées. En effet, les méta-analyses regroupent différentes souches bactériennes comme si elles étaient un unique principe actif alors que chaque sous-espèce bactérienne peut avoir une efficacité et un profil de sécurité distincts<sup>7</sup>. La combinaison des 3 souches contenue dans le ProPrems® a été testée dans deux essais randomisés contrôlés, incluant au total 1244 nouveau-nés avec un poids de naissance moyen de 1050g. L'incidence des NECs de stade 2 et 3 a été réduite dans le groupe recevant les probiotiques par rapport au groupe placebo. Aucun effet du traitement probiotique sur la mortalité et le sepsis tardif n'a pu être démontré dans ces essais.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la durée de traitement par probiotiques. Dans la majorité des études la durée de traitement était de 4 à 6 semaines, voir jusqu'à la sortie de l'hôpital<sup>3</sup>.

Au niveau de la sécurité d'utilisation, deux facteurs freinent l'implémentation des probiotiques en routine : des préoccupations concernant un potentiel risque de sepsis associés aux probiotiques et l'absence de probiotiques enregistrés comme médicaments<sup>7</sup>. Des cas de sepsis associés aux probiotiques ont été documentés chez des nouveau-nés prématurés. Ils peuvent être issus d'une translocation intestinale ou d'une contamination de médicaments injectables par des probiotiques via l'environnement. Des sepsis liés aux probiotiques ont ainsi été rapportés chez des enfants qui n'était pas traités par des probiotiques<sup>3</sup>. Les sepsis liés aux probiotiques restent très rares (rapports de cas) et ne ressortaient pas dans les méta-analyses qui montraient plutôt un effet protecteur des probiotiques sur le sepsis tardif (toutes sources bactériennes confondues)<sup>9</sup>. Cela met tout de même en avant la nécessité de mettre en place des mesures de précaution lors de la préparation des probiotiques dans les unités de soins.

Les probiotiques utilisés en néonatalogie n'existent sur le marché que sous forme de compléments alimentaires. A ce titre, ces préparations ne sont pas réglementées et contrôlées de manière aussi stricte que pour les médicaments. L'assurance de la sécurité et de la qualité des produits est une préoccupation particulière chez le nouveau-né prématuré en raison de l'immaturation de son système immunitaire et du fait qu'il est souvent équipés d'accès vasculaires. Un cas de mycose gastro-



intestinale chez un enfant prématuré a notamment été décrit à la suite d'une contamination d'un produit contenant trois souches probiotiques<sup>3</sup>. Une récente étude au Canada a montré que sur 16 compléments alimentaires (comprenant des produits enregistrés spécifiquement pour des nourrissons), seul un produit contenait les bons probiotiques au niveau de la sous-espèce, comme indiqué sur l'étiquette du produit<sup>10</sup>. Une étude de phase Ib chez le nouveau-né prématuré a récemment été complétée aux Etats-Unis et laisse espérer l'arrivée de produits de qualité pharmaceutique contenant des probiotiques dans le futur<sup>2</sup>. Pour l'heure, le choix du produit utilisé dans une unité de néonatalogie doit à la fois porter sur les souches probiotiques contenues et sur les assurances de la qualité du produit fournies par le fabricant.

Ainsi, malgré l'étendue des preuves précliniques et cliniques soutenant l'utilisation des probiotiques chez le nouveau-né prématuré, son utilisation en routine reste controversée. De fait, l'American Academy of Pediatric s'est récemment positionnée contre l'utilisation en routine des probiotiques, alors que les sociétés européennes ESPGHAN et NASPGHAN se sont positionnées en faveur du traitement<sup>2,3</sup>.

Suivant les recommandations européennes, un traitement de probiotiques (*Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium infantis*) peut être recommandé dans la prévention de la NEC sous réserve que toutes les mesures de précautions (qualité du produit, préparation des doses, etc.) soient appliquées. Une décision commune a été prise entre les HUG et le CHUV sur le choix du produit et le schéma posologique dans les deux institutions, de façon à assurer un suivi du traitement (efficacité, sécurité) et de pouvoir détecter plus rapidement tout problème d'utilisation du produit.

### **Effets indésirables :**

Quelques rares cas de bactériémies à probiotiques ont été décrits.

### **Monitoring recommandé**

Aucun

### **Mode de préparation**

Voir page 5.

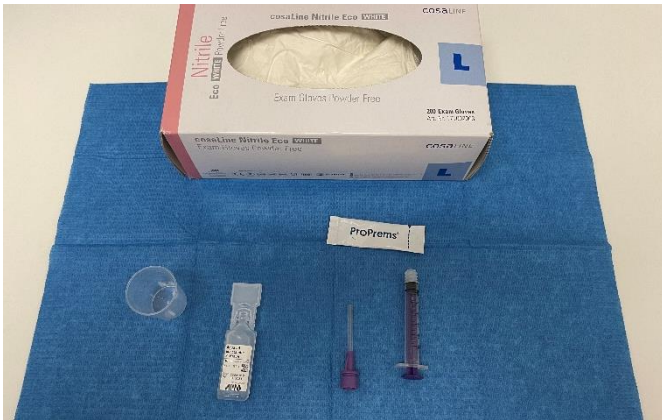
## PREPARATION DES PROBIOTIQUES (ProPremS)

→ Travailler de manière à éviter de contaminer l'environnement, à l'emplacement dédié à la préparation des probiotiques. Se désinfecter les mains (Hopirub) et désinfecter le plan de travail (Des-sur) après chaque préparation de probiotique.

### Etape 1

#### Préparation du matériel

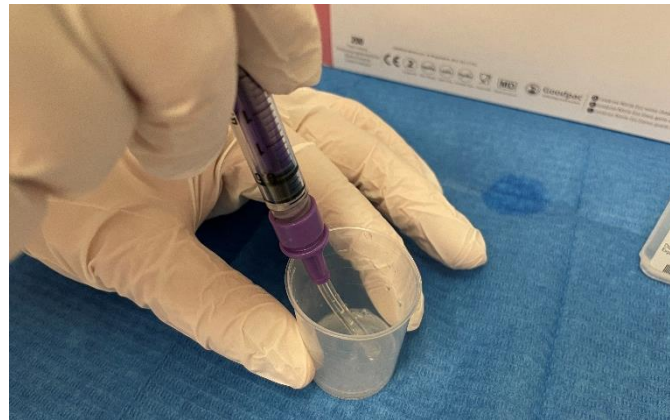
- Gants + champ non stérile
- 1 seringue orale/entérale ENFIT 3 mL + bouchon
- 1 paille de prélèvement/administration NeoMed DoseMate DL
- 1 sachet ProPremS
- Eau PPI + godet



### Etape 2

#### Préparation de la solution

- Fixer la paille de prélèvement sur la seringue
- Prélever 1 mL d'eau PPI (il faut forcer un peu pour passer la paille dans le miniplasco)
- Verser le contenu d'un sachet de PropremS dans un godet
- Ajouter l'eau et mélanger avec la paille jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux



### Etape 3

#### Mise en seringue

- Prélever l'entièreté de la suspension dans la même seringue à l'aide de la paille.
- Etiqueter la seringue

Pour des raisons de stabilité, préparer la suspension de ProPremS juste avant l'administration au patient. Ne pas utiliser la suspension au-delà de 30 minutes après reconstitution.





1. Graf, C. & Sarasin, F. P. Probiotiques : efficacité et dangerosité. *Rev. Médicale Suisse* (2007).
2. Poindexter, B. *et al.* Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics* **147**, e2021051485 (2021).
3. van den Akker, C. H. P. *et al.* Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Pr. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **70**, 664–680 (2020).
4. Alsaied, A., Islam, N. & Thalib, L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr.* **20**, 344 (2020).
5. Kim, J. H. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical features and diagnosis. *UpToDate* <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-necrotizing-enterocolitis-clinical-features-and-diagnosis> (2020).
6. Yee, W. H. *et al.* Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics* **129**, e298–e304 (2012).
7. Barbian, M. E. & Patel, R. M. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis: Where do we stand? *Semin. Perinatol.* **47**, 151689 (2023).
8. Wang, H. *et al.* Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **102**, e32932 (2023).
9. Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X. & McGuire, W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **10**, CD005496 (2020).
10. Lewis, Z. T. *et al.* Validating bifidobacterial species and subspecies identity in commercial probiotic products. *Pediatr. Res.* **79**, 445–452 (2016).