

Traitement de la gastro-entérite aiguë chez l'enfant

Management of Acute Gastroenteritis in Children

M. Scaillon¹, Y. Vandenplas²

¹Service de Gastro-entérologie Pédiatrique, H.U.D.E.R.F., ²Service de Gastro-entérologie U.Z.-VUB, Kinderziekenhuis

RESUME

La gastro-entérite aiguë reste l'une des affections les plus fréquentes chez l'enfant. La pierre angulaire du traitement est la réhydratation orale mais elle ne réduit pas la durée de la gastro-entérite qui est le plus souvent de trois ou quatre jours. Cette affection relativement banale dans nos régions a par conséquent un impact socio-économique assez important. De récentes directives thérapeutiques européennes font dès lors une place aux médicaments qui réduisent la durée de la gastro-entérite.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 87-94

SUMMARY

Acute gastroenteritis remains one of the most frequent disorders in infants and children. The cornerstone of the treatment is oral rehydration, although the latter does not reduce the duration of the diarrhea, which is about four days. As a consequence, this quite benign condition of acute gastroenteritis in our countries still does have an important socio-economic impact. Therefore, recent European guidelines and recommendations consider the use of different medications and agents that reduce the duration of diarrhea.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 87-94

Key words : acute gastroenteritis, duration, socioeconomic impact, antisecretory

INTRODUCTION

Définition

La gastro-entérite aiguë est en général définie comme l'apparition soudaine de selles moins consistantes, qui deviennent molles ou liquides suite à une augmentation de leur teneur en eau, avec au moins 3 selles aqueuses par 24 heures. Il y a dès lors augmentation du volume total des selles. Chez le nourrisson, la fréquence est cependant un critère moins adéquat car, dans des conditions physiologiques, elle peut déjà être supérieure à 3 fois par jour. C'est donc essentiellement la modification de la consistance des selles qui semble importante chez le nourrisson¹. La gastro-entérite aiguë peut être associée ou non à des vomissements, des nausées, des maux de ventre, une flatulence avec distension abdominale, une perte d'appétit et/ou de la fièvre.

Etiologie

La plupart des cas de gastro-entérite aiguë sont d'origine infectieuse ; d'autres causes, beaucoup moins fréquentes, sont par exemple les intoxications alimentaires, la diarrhée consécutive à un traitement médicamenteux, une allergie, le début d'une maladie coeliaque. La liste des différents agents étiologiques infectieux (virus, bactéries ou parasites) impliqués dans le développement de la diarrhée aiguë est longue mais en Belgique, plus de 90 % des cas sont dus à des virus². Avant l'introduction du vaccin contre le rotavirus, ce virus était la principale cause de diarrhée aiguë chez le nourrisson et le jeune enfant. A l'heure actuelle, il est toujours à l'origine de la diarrhée dans 25 % des cas ; les autres causes sont les adénovirus, les astrovirus et/ou les norovirus³.

La diarrhée aiguë d'origine infectieuse est une affection qui, dans la majorité des cas, disparaît spontanément. La fréquence des selles diminue à partir du 3^e ou 4^e jour de la maladie ; ensuite, leur consistance se normalise graduellement. Plus de 90 % des patients sont asymptomatiques après 10 jours¹.

Dans nos régions, la gastro-entérite aiguë n'est habituellement pas grave chez les enfants en bon état général tant que l'on tente de prévenir ou de traiter la déshydratation et les troubles électrolytiques associés et qui sont parfois suffisamment sévères pour justifier une hospitalisation (tableau 1). Les complications possibles sont par exemple, l'acidose métabolique, des troubles de l'état de conscience, des convulsions, un choc circulatoire hypovolémique ou une urémie due à une insuffisance rénale fonctionnelle. Le risque de déshydratation est d'autant plus grand que l'enfant est jeune : chez le jeune nourrisson, les pertes liquidiennes peuvent être jusqu'à trois fois supérieures au volume sanguin⁴. Chez ce dernier, les reins ont encore un faible pouvoir de concentration, de sorte que " les pertes liquidiennes obligatoires via l'urine " restent importantes, qu'il y ait ou non déshydratation. Le risque de déshydratation est également augmenté chez les enfants ayant des antécédents connus de résection intestinale importante.

Tableau 1 : Signes de déshydratation.

	Aucune (< 3 %)	Modérée (3-9 %)	Sévère (> 9 %)
En général	Alerte, vif	Irritable, apathique	Léthargique, inconscient
Yeux	Normaux	Enfoncés	Secs, enfoncés
Larmes	+	—	—
Bouche et langue	Humides	Sèches	Très sèches
Soif	Boit normalement	Boit avidement	Incapable de boire
Plis cutanés	Disparaît rapidement	Disparaît lentement	Persiste
Remplissage capillaire	2 sec	2-3 sec	> 3 sec

La gastro-entérite infectieuse aiguë est une affection fréquente qui, selon une enquête réalisée en Belgique entre 2008 et 2010, touchera un enfant sur 10 entre l'âge de 2 à 31 mois³. Le nombre de consultations chez le médecin et d'hospitalisations qui y sont associées représente un coût non négligeable pour la société¹. La vaccination contre le rotavirus, introduite en Belgique depuis octobre 2006, a fait baisser le nombre d'hospitalisations pour gastro-entérite aiguë causée par le rotavirus de 58 % à 16 %.

LES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Chez le jeune enfant, une gastro-entérite infectieuse aiguë guérit pratiquement toujours spontanément mais la sévérité de la déshydratation détermine le pronostic. L'OMS recommande un seul traitement : la réhydratation au moyen de solutions de réhydratation orale (SRO)⁵. Grâce à l'utilisation de SRO, la morbidité et la mortalité consécutives à la diarrhée ont sensiblement baissé. Selon les recommandations européennes publiées en 2008 par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) en collaboration avec l'*European Society of Paediatric Infectious Diseases* (ESPID)¹, les SRO sont l'option de premier choix et la pierre angulaire du traitement.

La réhydratation orale en pratique

L'usage de solutions de réhydratation hypo-osmotiques est recommandé chez les patients qui présentent des signes de déshydratation modérée à sévère afin de corriger la déshydratation.

Il est également conseillé chez les patients à haut risque de développer une déshydratation, soit du fait d'une pathologie chronique sous-jacente ou d'un poids inférieur à 7 kg, soit du fait d'une présentation particulièrement sérieuse comme la présence de plus de 8 selles par jour ou de plus de 4 vomissements par jour.

En pratique, la réhydratation doit être instaurée le plus rapidement possible et être administrée *ad libitum* mais par petites quantités répétées pendant 4 à 6 heures. Préventivement, on donnera 10 ml/kg après chaque selle diarrhéique¹. L'adjonction de glucose permet d'obtenir une meilleure absorption du sodium et l'adjonction d'alcali permet de corriger plus rapidement l'acidose métabolique⁴. La composition des produits disponibles en Belgique est renseignée dans le tableau 2, certains contiennent de l'aspartame (tableau 2). Les boissons fortement sucrées sont à éviter ; elles peuvent entretenir la diarrhée via un mécanisme osmotique, elles ne compensent pas suffisamment les pertes ioniques et suite à la fermentation des hydrates de carbone, elles abaissent le pH intestinal¹. Les vomissements ne constituent pas une contre-indication à l'administration d'une SRO, qui doit être proposée, comme déjà dit, en petites doses répétées. L'administration d'antiémétiques doit, en raison de leurs effets secondaires potentiels, être réservée aux enfants chez qui les vomissements sont importants et sévères. En outre, il n'existe pas de preuves d'une quelconque efficacité que pour l'ondansétron^{1,6}. La réalimentation commence immédiatement après les 4 à 6 heures de réhydratation. Cette réalimentation rapide est le plus souvent très bien tolérée, réduit de quelques heures la durée de la diarrhée et augmente la prise de poids. Lorsque l'enfant est nourri au sein, l'allaitement doit être poursuivi, même pendant l'utilisation de solutions de

Tableau 2 : Composition des sels de réhydratation orale disponibles en Belgique (par 1.000 ml de solution reconstituée).

Nom	Energie (Kcal)	H de C Carbone (g)	Na (mEq)	K (mEq)	Cl (mEq)	Alcali (mEq)	Osmolarité (mOsmol)
Milupa GES 45®	158	40	40	49	25	32	298
Orisel Junior ORS®	90	22	60	20	50	30 = citrates	240
Serolyte®	142	35,7	48,5	25	40	33,5	296,7
Soparyx®	120	28	60	20	50	10	140
Gastrolyte®	72	15	72	16	64	8	280
Viatol®	84	20	50	24,5	50	12	< 270

H de C : hydrates de carbone.

réhydratation¹.

Selon les recommandations, si l'on respecte les directives en matière de réhydratation, il y a peu de bénéfices à prescrire un lait particulier lors de la réalimentation (hydrolysate de protéines, protéines végétales, formule sans lactose ou pauvre en graisses). Une méta-analyse publiée en 2013⁷ signalait des preuves de qualité modérée en faveur d'une réalimentation sans lactose (diminuant les risques d'aggravation ou de prolongation de la diarrhée). Les autres propositions d'intervention diététique n'ont qu'un niveau de preuve de faible qualité. Toutefois, la question reste d'actualité et un protocole d'analyse de la littérature, accessible en ligne, vient d'être enregistré auprès du *PROSPERO international prospective register of systematic reviews* (CRD42015023778)⁸.

Différences par rapport à la pratique clinique

La réhydratation n'a aucun effet sur la consistance des selles et ne normalise pas la flore intestinale. La réhydratation ne réduit pas la durée de la maladie et ne soulage pas non plus les symptômes associés¹. C'est pourquoi on constate que, dans la pratique quotidienne, des traitements adjuvants sont souvent prescrits afin de favoriser un rétablissement plus rapide du patient : probiotiques, antibiotiques, freinateurs du transit intestinal, protecteurs de la muqueuse intestinale et, depuis peu en Belgique, antisécrétoire.

La pertinence de plusieurs de ces possibilités est nuancée par les recommandations évoquées plus haut, en raison de l'efficacité limitée de ces médicaments et/ou de leurs effets secondaires et de leur coût. Ces recommandations mentionnent cependant que l'adjonction d'un médicament à la réhydratation orale standard peut être intéressante tant qu'elle ne présente aucun risque, que le risque de déshydratation ou le volume de SRO utilisé est réduit et que le retour à l'état normal, tant général que fécal, est accéléré¹. Il est dans l'intérêt de l'enfant et de ses parents de pouvoir reprendre le plus rapidement possible un rythme de vie normal (travail, crèche ou école)⁹.

Les traitements

Bien qu'il soit pertinent de viser à réduire la mortalité de la gastro-entérite aiguë (GEA) au niveau mondial, il y a, dans nos pays occidentaux, d'autres priorités. Des facteurs pharmaco-économiques et la qualité de vie des enfants et de leurs parents sont ici essentiels. A ce point de vue, l'étude *Reveal*¹⁰, menée de 2004 à 2005 dans 7 pays européens dont la Belgique, apporte des notions importantes. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective menée sur des enfants de moins de 5 ans souffrant de gastro-entérite aiguë. Elle montre le coût élevé des soins de santé suite au nombre d'hospitalisations et de visites aux services des urgences ou encore suite aux consultations répétées chez le généraliste ou le pédiatre⁹. Le coût social est encore plus élevé puisque cette affection débouche sur l'absentéisme d'un des parents (dans 39 % des cas s'il y a hospitalisation de l'enfant et dans 64 % des cas s'il y a traitement à domicile), avec, en moyenne, perte de 4 à 4,8 jours de travail. Il faut noter que l'étude *Reveal* date d'avant l'introduction de la vaccination contre le rotavirus mais elle a le mérite de mettre en évidence le stress qu'une GEA génère chez les parents. Ce niveau de stress est de 6,4 à 7,44 sur une échelle visuelle analogique de 1 à 10¹¹. Dans notre société occidentale, réduire d'un seul jour la durée de la diarrhée ne doit dès lors pas être considéré comme banal. Il est dans l'intérêt de l'enfant et de ses parents de pouvoir reprendre le plus rapidement possible un rythme de vie normal (travail, crèche ou école).

L'*European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* (ESPGHAN) a, en 2008, défini des recommandations¹ concernant l'utilisation des médicaments (tableau 3), directives établies selon des normes d'analyse précises (tableau 4). Certains de ces produits, catalogués médicaments ou pas, sont disponibles sur le marché belge (tableau 5).

Les probiotiques :

Mécanisme d'action

Les probiotiques sont définis par l'OMS comme

Tableau 3 : Recommandations de l'ESPGHAN concernant l'utilisation des médicaments.

Substance	Recommandation
Probiotiques	Peuvent être envisagés (avec les souches dont l'efficacité a été démontrée)
Lopéramide	Ne pas utiliser
Racécadotril	Peut être envisagé
Zinc	Pas d'avantage démontré en Europe
Diosmectite	Peut être envisagée
Antibiotiques	Inutiles pour la plupart des enfants qui n'ont pas de pathologie chronique débilite
Antémétiques	Ne pas utiliser systématiquement
Selon ces directives, le niveau de preuve pour l'utilisation des probiotiques et du racécadotril est identique (IIb). ESPGHAN : " European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition "1.	

résister aux sécrétions gastro-intestinales ; ils colonisent temporairement le tractus digestif sans s'intégrer dans la microflore permanente.

Des études réalisées avec certains de ces micro-organismes ont mis en évidence un effet antitoxines qui se manifeste par une réduction significative des sécrétions d'eau et de sodium dans le jéjunum ainsi qu'un effet immunoprotecteur ultérieur sur le tractus digestif via la stimulation de la production d'immunoglobulines A sécrétoires. Par ailleurs, il y a une action bactériostatique directe, une augmentation de l'activité des disaccharidases intestinales de la bordure en brosse et un effet sur l'intégrité de la barrière muqueuse du tractus digestif (augmentation de la production de mucus, prévention de l'apoptose et stimulation de la réparation tissulaire)^{13,14}. Le mécanisme d'action a principalement été étudié pour la levure *S. boulardii* et, dans une moindre mesure, pour *Lactobacillus rhamnosus*. Des méta-analyses ont confirmé l'efficacité de certaines souches (et produits) probiotiques. Ces observations ne peuvent cependant pas être extrapolées à tous les probiotiques. En outre, il est important que des études cliniques soient menées avec le produit commercialisé^{1,15,16}.

Résultats des études cliniques

En résumé, on peut affirmer que la plupart des méta-analyses arrivent à la conclusion que certains micro-organismes sont fortement recommandés (*S. boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG et dans une moindre mesure *Lactobacillus reuteri* DSM 17938) mais avec faible niveau d'évidence¹⁶ et qu'ils réduisent la durée d'une gastro-entérite aiguë d'environ 24 heures.

Quelques études suggèrent une plus grande efficacité lorsque les produits sont administrés dès le départ et dans la gastro-entérite virale. Les études n'ont, la plupart du temps, pas rapporté d'effets secondaires ; ils sont d'ailleurs extrêmement rares^{1,17}.

Une récente étude pharmaco-économique prospective randomisée menée en Belgique suggère que le surcoût du produit est largement compensé par la diminution des coûts médicaux (moins de visites de contrôle, moins de médicaments complémentaires) et ce, sans tenir compte de l'important gain socio-économique dû à la réduction d'un jour de la durée de la diarrhée⁹.

Conclusion

Certaines préparations probiotiques peuvent être un traitement complémentaire utile. Pour beaucoup de produits cependant, l'efficacité n'a pas été démontrée. Seuls peuvent être recommandés les probiotiques pour lesquels on dispose de preuves d'efficacité suffisantes.

Tableau 4 : Normes d'analyse des traitements utilisées pour établir les recommandations de l'ESPGHAN.

Puissance du matériel probant	Grade de recommandation
I Preuves solides en provenance de ≥ 1 revue systématique d'étude(s) contrôlée(s), randomisée(s), bien conçue(s)	A Fortement recommandé (soutenu par des preuves de niveau I)
II Preuves solides en provenance de ≥ 1 étude(s) contrôlée(s), randomisée(s), de taille suffisante, bien conçue(s)	B Recommandé (soutenu par des preuves de niveau II)
III Preuves en provenance d'études non randomisées, bien conçues avec comparaison avant/après d'un seul groupe ou études de cohorte ou études cas-témoins	C Certaines actions cliniques peuvent être indiquées (soutenu par des preuves de niveau III)
IV Preuves en provenance d'études bien conçues menées dans > 1 centre	D A envisager s'il existe un consensus (soutenu par des preuves de niveau IV ou V)
Va Opinions d'autorités de renom	
Vb Preuves cliniques, études descriptives ou rapports de commissions d'experts	
ESPGHAN : " European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition "1.	

des " micro-organismes vivants " qui, administrés en quantités suffisantes, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte¹². Il s'agit principalement de bactéries Gram-positives et/ou de levures. L'administration de probiotiques a pour but de compenser une perturbation dans l'écosystème intestinal. Les probiotiques doivent

Tableau 5 : Traitements disponibles pour les enfants en Belgique.

Substance	Enregistrement	Vente libre ou sur prescription	Indications(s)	Catégories d'âge
Probiotiques	Supplément alimentaire ou médicament	Vente libre	- Prévention de la diarrhée au cours de traitements par antibiotiques à large spectre - Traitement complémentaire en cas de diarrhée aiguë	Toutes
Tannate de gélatine	Adjuvant médical	Vente libre	- Traitement symptomatique de la diarrhée d'origines diverses	Toutes
Lopéramide	Médicament	Sur prescription	- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et chronique	Sol buvable à partir de 2 ans C° à partir de 6 ans
Racécadotril	Médicament	Sur prescription	- Traitement symptomatique adjuvant complémentaire de la réhydratation orale en cas de diarrhée aiguë (enfants) - Traitement symptomatique de la diarrhée (adultes)	Poudre à partir de 3 mois Gélules pour adultes

C° : comprimé.

Le lopéramide :*Mécanisme d'action*

Le lopéramide est en premier lieu un agoniste des récepteurs opioïdes μ . Il ralentit le transit intestinal en réduisant le péristaltisme propulsif. Les liquides (comme les SRO) peuvent ainsi rester plus longtemps en contact avec la muqueuse intestinale, ce qui favorise une meilleure absorption de l'eau et des électrolytes. Il augmente également le tonus du sphincter anal et a une certaine activité anti sécrétoire.

Ses effets secondaires sont liés à son mécanisme d'action : constipation, dilatation de l'intestin grêle et du côlon. La stase intestinale peut stimuler une prolifération bactérienne excessive dans la lumière intestinale et prolonger ainsi le contact de ces bactéries et leurs toxines avec la muqueuse intestinale, ce qui peut donner lieu à une exacerbation de l'infection, un iléus paralytique ou un mégacôlon toxique¹⁷. Chez le nourrisson et le jeune enfant, chez qui la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore complètement développée, le passage du lopéramide vers le cerveau peut être à l'origine d'une neurotoxicité qui se manifeste par des convulsions, une léthargie, un coma et une dépression respiratoire¹⁸. Les contre-indications et précautions à respecter lors de la prescription d'Imodium 1 mg/5 ml solution orale sont consultables sur le site eMC mis à jour récemment.

Conclusion

Le lopéramide n'est pas indiqué pour le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant. Son efficacité ne compense pas le risque d'effets secondaires dangereux.

Le tannate de gélatine :*Mécanisme d'action*

Le tannate de gélatine est transformé en gel en présence d'un pH basique. Au niveau de la deuxième partie du duodénum, il forme un film muco-adhésif protecteur qui isole les entérocytes des molécules pro-inflammatoires et des produits de fermentation et de putréfaction bactérienne. Outre cette protection mécanique de la gélatine, la présence de tannins neutralise les molécules inflammatoires produites par la muqueuse intestinale et renforce les protéines structurelles (jonctions occlusives)¹⁹. Le tannate de gélatine n'est pas résorbé et est éliminé dans les selles. Il ne freine pas la motilité intestinale²⁰.

Résultats des études cliniques

Jusqu'à présent, une seule étude observationnelle a comparé, chez l'enfant, la réhydratation orale à la réhydratation orale associée au tannate de gélatine. Chez les 221 enfants de 3 mois à 12 ans observés (dont > 50 % avaient moins de 2 ans), il y a eu diminution significative ($p < 0,0001$) du nombre moyen de selles après 12 heures dans le groupe tannate de gélatine sans qu'il y ait d'amélioration significative de la consistance des selles. Aucun cas de constipation ou d'effets secondaires centraux n'a été rapporté.

Conclusion

En dépit de la sécurité probable de ce produit, les données d'efficacité dont on dispose sont très limitées²¹.

Le racécadotril :

Mécanisme d'action

Le racécadotril est un inhibiteur spécifique des enképhalines du tractus digestif. Il empêche la dégradation des enképhalines endogènes et prolonge leur effet anti sécrétoire physiologique. À ce point de vue, il possède une puissante action anti diarrhéique qui est réversible par la naloxone. Le racécadotril est une substance active qui réduit l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il agit rapidement sur la diarrhée sans modifier la durée du transit intestinal^{22,23}. Le racécadotril est un pro médicament qui est rapidement hydrolysé en produit actif, le thiorphan. Ce métabolite ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Chez l'adulte en bonne santé, il induit une inhibition significative ($p < 0,01$) des enképhalines plasmatiques dans les 30 minutes suivant l'administration (administration orale unique de 100 mg). L'inhibition maximale est observée après 60 minutes^{18,22}.

Résultats des études cliniques

Les principaux résultats des études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo menées chez l'enfant sont repris au tableau 6. Dans ces études, le racécadotril a été bien toléré²⁴⁻²⁷. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques menées chez l'enfant étaient d'intensité légère à modérée, les plus fréquents étaient une éruption cutanée, un érythème et une tonsillite ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Une étude pharmaco-économique réalisée en Angleterre a montré que l'adjonction de racécadotril était plus efficace et moins coûteuse que l'utilisation

d'une solution de réhydratation orale seule dans le traitement des enfants souffrant de diarrhée aiguë. Le résultat le plus significatif au plan clinique et économique se situe au niveau de la durée de la diarrhée : après 48 heures de traitement, la diarrhée avait disparu chez 58 % des sujets du groupe racécadotril contre 26 % des sujets du groupe ayant uniquement reçu une réhydratation orale. La réduction des coûts est attribuable à la diminution des consultations supplémentaires et des références à un spécialiste ou à un hôpital. Après 48 heures de traitement, le taux de deuxième consultation était de 34 % pour la réhydratation orale dans le groupe SRO seule et de 18 % pour le racécadotril ($p < 0,05$) dans le groupe SRO + racécadotril. Les hospitalisations étaient également moins nombreuses sous racécadotril après 24 heures ($p < 0,005$) et après 48 heures ($p < 0,0001$)²⁸.

Conclusion

Selon diverses directives (*World Gastroenterology Association* (2008)²⁹, *ESPGHAN* (2008)¹, *Iberic-Latin American Guideline* (2010)³⁰ et un panel international d'experts³¹, le racécadotril peut être administré dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant à partir de 3 mois, en complément d'une SRO.

Les antibiotiques

Les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement des infections virales. Ils doivent être réservés à des pathogènes bactériens spécifiques¹. En cas de shigellose, rare en Belgique, les antibiotiques réduisent la durée de la fièvre, de la diarrhée et de l'excrétion fécale ainsi que le risque de complications. En cas d'infections à *Campylobacter jejuni*, les antibiotiques réduisent la durée des symptômes

Tableau 6 : Etudes cliniques en rapport avec l'efficacité du racécadotril chez l'enfant.

Auteur	N =	Âges (mois)	Résultats principaux
Cézard ²⁴	121	3-48	<ul style="list-style-type: none">diminution du poids des selles de 35 % après 24 h ($p < 0,03$) et de 40 % après 48 h ($p < 0,01$)besoin de SRO le 2^e jour : 19 % des patients sous racécadotril contre 35 % des patients sous placebochez 50 % des patients présentant une infection à rotavirus, la guérison de la diarrhée a été obtenue en 6,9 h sous racécadotril et en 36 h sous placebo ($p = 0,02$)
Salazar-Lindo ²⁵	135	3-35	<ul style="list-style-type: none">réduction de > 50 % de la production totale de sellesdiminution significative du poids des selles au cours des premières 48 h ($p < 0,001$)diminution significative de la durée de la diarrhée et du volume de SRO administréchez les patients présentant une infection à rotavirus, la guérison a été obtenue en 1 jour sous racécadotril et en 3 jours sous placebo
Turck ²⁶	102	24-120	<ul style="list-style-type: none">le racécadotril et le loperamide ont une efficacité comparable au plan de la diminution de la fréquence et de la durée de la diarrhée11,5 % d'effets secondaires sous racécadotril contre 22 % sous loperamide
Lehert ²⁷ *	1.384	3-180	<ul style="list-style-type: none">diminution de 43 % du poids total des selles ($p < 0,001$)diminution de 38 % du nombre d'épisodes diarrhéiques ($p < 0,001$)durée de la diarrhée : 1,75 jour sous racécadotril contre 2,81 jours sous placebol'arrêt rapide de la diarrhée (< 2 jours) est deux fois plus fréquent sous racécadotril que sous placebo ($p < 0,001$)

*méta-analyse de 9 études randomisées, contrôlées contre placebo, menées en double aveugle.

intestinaux et le patient est contagieux moins longtemps lorsque le traitement est administré dès le début des symptômes. Par contre, en cas d'infection à *Salmonella*, les antibiotiques ont une influence négative sur le décours de la maladie et créent des porteurs sains. L'administration d'antibiotiques doit donc être réservée à certaines catégories de malades chroniques, aux enfants gravement malades, qui présentent une diarrhée sanglante et une fièvre élevée et chez qui l'hospitalisation se révèle nécessaire.

Autres traitements

Le zinc n'est utile qu'en cas de carence en zinc. L'administration systématique de zinc aux enfants européens ne présente, selon l'ESPGHAN, aucun intérêt¹.

L'administration de diosmectite réduit significativement la durée de la diarrhée par rapport à un placebo mais les études disponibles sont de mauvaise qualité. L'usage systématique d'antiémétiques n'est pas conseillé¹.

DISCUSSION

Parmi les traitements disponibles contre la diarrhée infectieuse aiguë du nourrisson et de l'enfant qui sont abordés dans cet article, deux approches peuvent immédiatement être éliminées : les antibiotiques qui sont réservés à des cas rares et spécifiques et le lopéramide, dont l'efficacité ne compense pas les effets secondaires potentiels spécifiques chez l'enfant.

Les autres modalités thérapeutiques adjuvantes de la réhydratation orale représentent trois approches différentes et peut-être complémentaires de la diarrhée infectieuse aiguë. Les différences qui existent au plan de la qualité des études disponibles, des paramètres mesurés, du moment des mesures et, surtout, le manque d'études comparatives en double aveugle rendent impossible toute évaluation comparative fondée. Les probiotiques, le tannate de gélatine et le racécadotril sont trois méthodes de traitement efficaces et bien tolérées.

A priori, on peut penser que les probiotiques agissent un peu plus lentement et on souhaiterait mieux comprendre leur mécanisme d'action dans la diarrhée virale. Des études doivent être menées avec le produit commercialisé et non avec les souches isolées car il est fréquent que les souches ne survivent que partiellement dans les produits commercialisés^{1,14,15}. Le tannate de gélatine semble agir plus rapidement que les probiotiques mais cette conclusion est basée sur une seule étude pédiatrique observationnelle non randomisée²⁰. Le racécadotril a l'avantage d'agir sur le principal mécanisme de la diarrhée infectieuse aqueuse sur base d'un mécanisme d'action physiologique mais on manque encore d'études prospectives de meilleure qualité chez les enfants non hospitalisés¹. On ne dispose pas non plus de mesures après 12 heures

alors qu'on sait que l'activité protectrice des enképhalines est déjà maximale après 60 minutes²². Certains probiotiques et le racécadotril ont le même niveau de preuve et le même grade de recommandation dans les recommandations publiées par l'ESPGHAN : un niveau II, B attribué pour preuves solides en provenance de ≥ 1 étude randomisée contrôlée de taille suffisante et recommandation dans le traitement de la gastro-entérite aiguë chez l'enfant. Une évaluation pharmaco-économique n'a de sens que pour ces deux modalités thérapeutiques. Les caractéristiques idéales d'un médicament destiné au traitement de la diarrhée infectieuse sont : inhibition des sécrétions liquidiennes et stimulation de l'absorption des liquides par la muqueuse intestinale, début d'action endéans quelques minutes, effet constipant limité, absence d'interférence avec le rétablissement du fonctionnement intestinal (par ex. constipation post-thérapeutique), coefficient thérapeutique élevé, effet minime sur le SNC et absence de dépendance³². Ces exigences sont toujours d'actualité. Seul le racécadotril répond à tous ces critères. En outre, contrairement aux probiotiques, seul le racécadotril réduit le volume total des selles ($> 50\%$)^{1,23}, ce qui est confirmé par la diminution du volume de solution requis et de la durée de la réhydratation orale^{1,25}. Il satisfait ainsi aux critères de l'OMS qui définit comme seul critère d'efficacité d'un anti diarrhéique la diminution d'au moins 30 % de la production de selles³³.

CONCLUSION

La réhydratation orale reste le traitement de premier choix de la diarrhée infectieuse aiguë. Son action est cependant limitée à la réduction ou à la prévention de la déshydratation associée à la diarrhée. Dans nos pays industrialisés, cet objectif est insuffisant. Il faut cibler une réduction de la durée de la diarrhée afin d'abaisser les multiples coûts associés à cette maladie et de permettre un retour aussi rapide que possible à la vie normale, tant pour l'enfant que pour ses parents. Ces objectifs peuvent être atteints en prescrivant simultanément d'autres molécules qui se sont révélées utiles pour contribuer au rétablissement du patient. Quelques produits seulement ont été suffisamment étudiés de manière approfondie, tant au plan clinique que pharmaco-économique, en vue d'apporter la preuve de leur innocuité et de leur efficacité.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement le Dr J. Imschoot de Takeda Belgium, qui les ont aidés à la préparation de ce manuscrit.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S *et al.* : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *JPGN* 2008 ; 46 : 81-122
2. F, Bianco MA, Nardone G *et al.* : Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 3341-8
3. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N *et al.* : Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium : case-control study. *BMJ* 2012 ; 345 : e4752
4. Koletzko S, Osterrieder S : Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int* 2009 ; 106 : 539-48
5. World Health Organization. Diarrheal diseases control programme. 1984
6. MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 31 ; 10 : CD005433
7. Ivan D, Florez, Reem Al-Khalifah, Javier M. Sierra *et al.* : The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children : protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2016 ; 5 : 14
8. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B : Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (9) : CD005506
9. Vandenplas Y, De Hert S : Cost/benefit of synbiotics in acute infectious gastroenteritis : spend to save. *Beneficial Microbes* 2012 ; 3 : 189-94
10. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F *et al.* : Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries : the REVEAL study *JID* 2007 ; 195 : S36-44
11. Van der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L *et al.* : Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life : data from the REVEAL study. *BMC Family Practice* 2010 ; 11 : 22
12. FAO. Directives pour l'évaluation des microorganismes probiotiques. Disponible sur www.fao.org (15/08/14)
13. Ng SC, Hart AL, Kamm MA *et al.* : Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 300-10
14. Saavedra JM : Use of probiotics in pediatrics : rationale, mechanisms of action, and practical aspects. *Nutr Clin Pract* 2007 ; 22 : 351-65
15. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV *et al.* : Probiotics for treating acute infectious diarrhea (review). *The Cochrane Collaboration* 2010 ; (11) : CD003048
16. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I *et al.* : Use of probiotics for management of acute gastroenteritis : a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2014 ; 58 : 531-9
17. Prado D. : A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002 ; 37 : 656-61
18. Duval-Iflah Y, Berard H, Baumer P *et al.* : Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 9-14
19. Frasca G, Cardile V, Puglia C *et al.* : Gelatin tannate reduces the proinflammatory effects of lipopolysaccharide in human epithelial cells. *Clin Rsp Gastroenterol* 2012 ; 5 : 61-7
20. Esteban Carretero J, Durban Reguera F, Lopez-Argüeta Alvarez S *et al.* : A comparative analysis of response to ORS (oral rehydration solution) vs. ORS + gelatin tannate in two cohorts of pediatric patients with acute diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 ; 101 : 41-9
21. Rusczyński M, Urbanska M, Szajewska H : Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis : a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2014 ; 27 (2) : 121-4
22. Eberlin M, Mück T, Michel MC : A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front Pharmacol* 2012 ; 3 : 93
23. Lecomte JM : An overview of clinical studies with racecadotril in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2000 ; 14 : 81-7
24. Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M *et al.* : Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 799-805
25. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E *et al.* : Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 463-7
26. Turck D, Berard H, Fretault N *et al.* : Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 27-32
27. Leheret P, Chéron G, Alvarez Calatayud G *et al.* : Racecadotril for childhood gastroenteritis : an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 707-13
28. Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D *et al.* : Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children : the RAWD model. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012 ; 4 : 109-16
29. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline : Acute Diarrhea 2012. Available at : <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea>
30. Gutierrez Castellon P, Polanco Allue I, Salazar-Lindo E : An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *Ann Pediatr* 2010 ; 73 : 220
31. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV *et al.* : The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas : from evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2012 ; 13 : 17-26
32. Edelman R : Prevention and treatment of infectious diarrhea. *Speculations on the next 10 years.* *Am J Med* 1985 ; 78 : 99-106
33. World Health Organization. The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. 1990

Correspondance et tirés à part :

M. SCAILLON
H.U.D.E.R.F.
Service de Gastro-entérologie Pédiatrique
Avenue Jean Joseph Crocq 15
1020 Bruxelles
E-mail : michele.scaillon@huderf.be

Travail reçu le 17 août 2014 ; accepté dans sa version définitive le 18 juin 2015.