Nouvelles recommandations de l'OMS pour la prise en charge clinique de la diarrhée

La nouvelle formule de sels de réhydratation par voie orale et l'administration de zinc.

Olivier Fontaine, Genève

Introduction

Aujourd'hui encore, les épisodes de diarrhée aiguë demeurent une cause de mortalité infantile majeure – ceci malgré le succès indéniable de la thérapie par réhydratation orale (TRO) enregistré au cours des dernières années. Depuis 1978, date à laquelle l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) ont adopté la TRO, comprenant l'administration de solutions de sels de réhydratation orale comme outil principal de la lutte contre la déshydratation, la mortalité des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de diarrhée aiguë est passée de 4,5 millions à 1,8 million annuellement[1]. Cependant et malgré ces résultats significatifs, la diarrhée aiguë demeure toujours l'une des principales causes de décès des enfants dans les pays en développement.

Deux progrès récents pouvant aider à réduire considérablement le nombre de décès d'enfants dus à la diarrhée – la démonstration de l'efficacité accrue d'une nouvelle solution de sels de réhydratation par voie orale (SRO) contenant une moindre concentration de glucose et de sodium (SRO à osmolarité réduite), et la preuve de l'efficacité d'un apport supplémentaire en zinc, complémentaire à la TRO - ont conduit l'OMS et l'UNICEF à réviser en 2004 les recommandations de traitement de la diarrhée[2].

Une formulation de SRO améliorée – la SRO à osmolarité réduite

La formulation de SRO, telle que recommandée jusqu'en 2003 - une solution composée de 90 mmol/l de sodium et d'une osmolarité totale de 311 mOsm/l – a contribué de manière significative à la réduction de la mortalité imputable à la diarrhée au cours de cette même période[1]. Toutefois, au cours des 20 dernières années, de nombreuses études ont été réalisées pour en améliorer l'efficacité. L'une des approches envisagées a consisté à réduire l'osmolarité de la solution de SRO afin d'éliminer les éventuels effets indésirables de l'hypertonicité de la solution sur l'absorption des liquides. Ceci a été obtenu par diminution des concentrations en glucose et en sodium. Une méta-analyse des études ayant évalué l'efficacité de différentes solutions de SRO à osmolarité réduite (osmolarité entre 210 et 268 mOsm/l, et concentration en sodium entre 50 et 75 mmol/l), a montré que le volume des selles était réduit de près de 20%, l'incidence des vomissements de près de 30 % et le besoin en réhydratation par voie intraveineuse après une réhydratation orale initiale était réduit de 40% avec l'utilisation de cette nouvelle solution de SRO[3]. Une analyse a montré que l'utilisation de cette nouvelle formule de SRO, en réduisant le besoin en perfusion intraveineuse permettrait de réduire la mortalité par diarrhée de 14 000 décès par million d'épisodes de diarrhée avec déshydratation[4].

Finalement, une étude de pharmacovigilance réalisée au Bangladesh sur plus de 70 000 patients a montré que la solution de SRO à osmolarité réduite mmol/l de sodium, 75 mmol/l de glucose, et osmolarité totale de 245 mOsm/l) *(Tableau 1)*, est aussi efficace et sûre que l'ancienne solution chez les malades atteints de choléra, et donc peut être utilisée à la place de l'ancienne solution pour traiter les malades atteints de choléra[5].

SRO à osmolarité réduite	g/l	SRO à osmolarité réduite	mmol/l
Chlorure de sodium	2.6	Sodium	75
Glucose, anhydre	13.5	Chlorure	65
Chlorure de potassium	1.5	Glucose, anhydre	75
Citrate de sodium	2.9	Potassium	20
		Citrate	10
		Osmolarité totale	245

Tableau 1: **Nouvelle Formule de SRO recommandée par l'OMS et l'UNICEF**

Supplémentation en zinc dans le traitement de la diarrhée aiguë

La démonstration du rôle du zinc sur les métallo-enzymes, les polyribosomes, les membranes et les fonctions cellulaires laisse supposer que son action est essentielle pour le développement cellulaire et les fonctions du système immunitaire[6)-8)]. Durant un épisode diarrhéique, l'administration de zinc pourrait influer sur les fonctions immunologiques, sur la structure ou les fonctions intestinales, et sur le processus de guérison du tissu épithélial, d'autant plus que les pertes en zinc associées à l'épisode diarrhéique pourraient aggraver une déficience en zinc préexistante.

L'impact de la supplémentation en zinc au cours d'un épisode de diarrhée aiguë ou d'un épisode de diarrhée persistante a été confirmé par une série d'essais cliniques. Entre autres caractéristiques essentielles, ces études étaient toutes des essais cliniques contrôlés et randomisés, les enfants admis dans ces études étaient âgés de un mois à cinq ans et les doses de zinc administrées quotidiennement variaient de 5 à 45 mg[9)-22)].

Durée de l'épisode diarrhéique

Si l'on considère le temps écoulé entre le moment où le patient a été sélectionné afin d'intégrer une étude et celui de sa guérison, l'analyse conduite montre clairement tout l'intérêt que présente la supplémentation en zinc au cours d'un épisode de diarrhée aiguë. Onze des douze études réalisées sur ce sujet ont contribué à établir que la supplémentation en zinc était associée à une réduction de la durée de l'épisode diarrhéique, et dans 8 de ces

études la réduction était statistiquement significative *(Figure 1)*. Une méta-analyse de l'ensemble de ces études montre que la supplémentation en zinc permet de réduire la durée d'un épisode diarrhéique de 25%[23]. Dans cinq de ces études une réduction du pourcentage d'épisodes diarrhéiques d'une durée supérieure à sept jours a été constaté. Une méta-analyse de l'ensemble de ces études indique que la supplémentation en zinc permet de diminuer jusqu'à 25% la proportion des épisodes diarrhéiques de plus de sept jours, et par voie de conséquence permet de diminuer la proportion des cas de diarrhée devenant persistante, épisodes dont la létalité est plus élevée que celle des épisodes de diarrhée aiguë[23].

Volume des selles

Huit études ont enregistré des données sur le volume ou la fréquence des selles émises. Dans toutes ces études la supplémentation en zinc a été associée à une diminution du volume ou de la fréquence des selles. Dans cinq d'entre elles cette diminution était statistiquement significative. Les données issues de ces études nous permettent d'établir que la supplémentation en zinc contribue à une diminution de 30% du volume des selles émises.

Prévention d'épisodes de diarrhée aiguë et persistante

La méta-analyse d'un ensemble d'essais contrôlés et randomisés réalisés chez des enfants originaires de pays en développement a permis d'évaluer les effets de la supplémentation en zinc sur la prévention de la diarrhée (aiguë et persistante)[24]. Au cours de ces essais, il a été administré au minimum la moitié de la dose quotidienne de zinc recommandée aux Etats-Unis d'Amérique (U.S. Recommended Daily Allowance (RDA) pour les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans le cadre de sept de ces essais, qualifiés de «continus», une dose de zinc égale ou deux fois supérieure au RDA a été administrée cinq à sept fois par semaine pendant toute la durée de la surveillance; et dans le cadre de trois d'entre eux, qualifiés «d'essais à court terme», une dose de zinc deux à quatre fois supérieure au RDA a été administrée quotidiennement durant deux semaines, suivies de deux à trois mois de surveillance. L'impact de ces essais sur la prévention de la diarrhée a été évalué de manière globale et aussi en fonction de l'âge, de la concentration initiale de zinc dans le plasma sanguin, de l'état nutritionnel et du sexe. Au terme des essais continus, on a constaté que l'incidence de la diarrhée était réduite de 18% parmi les enfants à qui l'on avait administré une supplémentation en zinc (rapport de cote (RC) 0,82 [95% IC 0,72 à 0,93]), et que la prévalence de la diarrhée était réduite de 25% (RC 0,75 [95% IC 0,63 à 0,88]. Au terme des essais de courte durée, il a été établi que les effets de la supplémentation en zinc étaient similaires à ceux constatés dans le cadre des essais continus: on a constaté que l'incidence de la diarrhée était réduite de 11% (RC 0,89 [95% IC 0,62 à 1,28]), et la prévalence de la diarrhée était réduite de 34% (RC 0,66 [95% IC 0,52 à 0,83]) chez les enfants à qui l'on avait administré une supplémentation en zinc.

Finalement, au cours d'études réalisées dans la communauté, la supplémentation en zinc au cours du traitement de la diarrhée a permis de réduire les hospitalisations de 24%, et les décès non accidentels de 51%[25),26)]. En conclusion, ces études ont montré que l'administration thérapeutique de zinc possédait un impact très favorable sur l'évolution clinique de la diarrhée aiguë, en contribuant à réduire tant sa durée que sa gravité. Ces études ont aussi montré que la supplémentation en zinc (en continu ou sur de courte durée) à des enfants originaires de pays en développement est associée à une réduction significative de la diarrhée et de la mortalité. L'ensemble des travaux effectués a également contribué à établir que l'âge et l'état nutritionnel de l'enfant n'influaient pas significativement sur les effets du zinc. Quoique la posologie idéale reste encore à déterminer, il semble néanmoins qu'il n'y ait aucun avantage à augmenter la dose quotidienne de zinc à 30 ou 40 mg par rapport à la dose de 20 mg couramment prescrite.

Sur la base de ces résultats, des experts réunis par l'OMS et l'UNICEF à New Delhi ont en conséquence conclu que le zinc administré à raison de 10 à 20 mg par jour durant 10 à 14 jours réduisait substantiellement la gravité de l'épisode diarrhéique ainsi que sa durée[27].

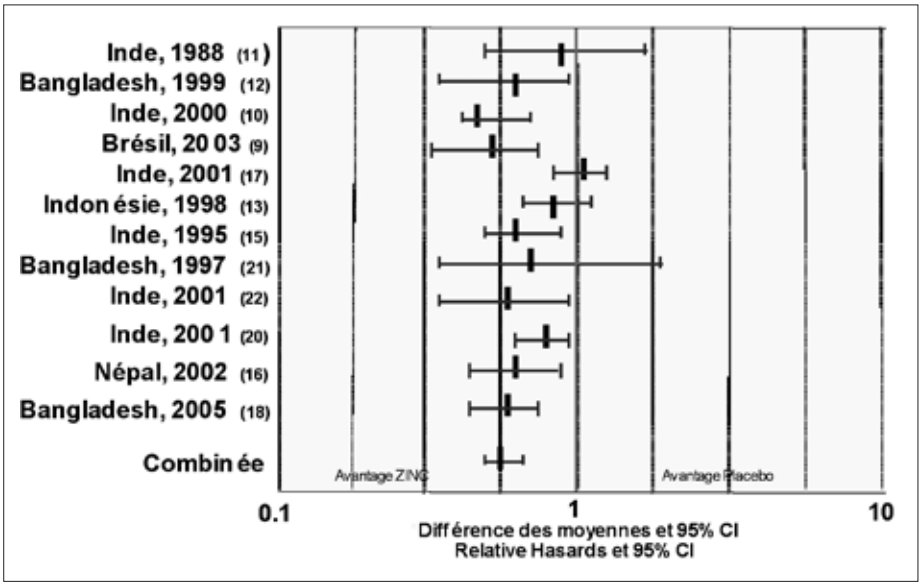


Figure 1: **Effet de la supplémentation en zinc sur la durée de la diarrhée aiguë dans 12 études réalisées de 1988 à 2001.**

Pour chaque étude est présentée la différence des moyennes entre zinc et placebo (tiret vertical) et l'intervalle de confiance à 95% (barre horizontale). Le trait vertical (1) représente la zone d'équivalence entre zinc et placebo; tous les points à gauche de ce trait suggèrent que le zinc raccourcit la durée de la diarrhée alors que les points à droite de ce trait suggèrent l'inverse.

Conclusion

Les sels de réhydratation orale (SRO) et la thérapie de réhydratation orale (TRO), adoptés par l'UNICEF et l'OMS à la fin des années 1970, ont permis de mieux prendre en charge les cas de diarrhées infantiles ce qui a permis d'éviter chaque année plus d'un million de décès liés à la diarrhée[28]. Aujourd'hui cependant, il semble que la connaissance des traitements appropriés

à domicile contre la diarrhée, TRO compris, et leur utilisation, déclinent dans certains pays[29].

Les progrès scientifiques décrits dans cet article doivent permettre de sauver encore beaucoup plus de vies, surtout si l'on associe ces avancées à des traitements efficaces à domicile et au recours à des services de santé adaptés. Il a été estimé que ces nouvelles recommandations, s'appuyant sur les recommandations antérieures (à savoir, l'administration de quantités accrues de liquides, la poursuite de l'alimentation ou de plus fréquentes tétées, et le dépistage des signes de déshydratation), et prenant en compte ces deux récentes découvertes scientifiques, devraient permettre de prévenir 88% des décès d'enfants dus à la diarrhée[30].

La réhydratation des enfants atteints de diarrhée doit se faire à l'aide de la nouvelle solution de SRO à osmolarité réduite recommandée depuis 2003 par l'OMS et l'UNICEF.

Suffisamment de zinc doit aussi être fourni aux personnes en charge de ces enfants pour que le traitement puisse se poursuivre à domicile durant 10 à 14 jours.

Le recul des décès et des affections imputables à la diarrhée suppose l'adhésion de tous à ces nouvelles données scientifiques et à ces nouvelles recommandations de traitement. Il suppose également de renforcer les connaissances de la famille en matière de prévention et de traitement de la diarrhée et de fournir l'ensemble des informations et du soutien nécessaires aux foyers défavorisés. En conséquence, ces nouvelles recommandations mettent l'accent sur une réelle compréhension familiale et communautaire de la prise en charge de la diarrhée.

Références:

1) Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005;365: 1147–1152.
2) WHO/UNICEF, Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea (WHO/FCH/CAH/04.07). 2004, World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development, and United Nations Children's Fund, Programme Division: Geneva and New York.
3) Hahn S, Kim YJ, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001; 323: 81–5.
4) Reduced osmolarity oral rehydration salts (ORS) formulation – A report from a meeting of experts jointly organized by UNICEF and WHO. UNICEF House, New York , USA, 18 July 2001. (WHO/FCH/CAH/01.22)
5) Alam NH, Yunus M, Faruque ASG, Gyr N, Sattar S, Parvin S, Ahmed JU, Salam MA, Sack DA. Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolarity Oral Rehydration Solution. JAMA. 2006; 296: 567–573.
6) Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. AnnualReview of Nutrition, 2004, 24: 277–98.
7) Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, Azim T, Ameer SS, Chisti J, Andersson J. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2004, 79: 444–50.
8) Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1998 Aug, 68 (2 Suppl): 447S–463S.
9) Al Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. Annals of Tropical Paediatrics, 2003; 233–8.
10) Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc With oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: A randomized controlled trial. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2004, 38: 34–40.
11) Sachdev HPS, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhoea in infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1988, 7: 877–81.
12) Faruque ASG, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Double blind, randomised, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. Acta Paediatrica, 1999, 88: 154–60.
13) Hidayat A, Achadi A, Sunoto, Soedarno SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhoea in Indonesia. Medical Journal of Indonesia,1998, 7: 237–41.
14) Penny ME, Peerson JM, Marin RM, Duran A, Lanata CF, Lonnerdal B, et al. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima Peru. Journal of Pediatrics, 1999, 135(2 Pt 1): 208–17.
15) Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. New England Journal of Medicine, 1995, 333: 839–44.
16) Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, Ulvik RJ, Molbak, K, Bhan MK, Sommerfelt H. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. Pediatrics. 2002, 109(5): 898–903.
17) Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T, Kumar GT, Bhan MK, Sommerfelt H. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. Journal of Pediatrics, 2002, 141(5): 677–82.
18) Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque ASG, Wahed MA, Nahar K, Khan AI, KhanAF, Fuchs GJ, Black RE. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. American Journal of Clinical Nutrition, 2005; 82: 605–10.
19) Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr2000; 72: 1516-22.
20) Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute diarrhoea. J TropPediatr 2000; 46: 259–63.
21) Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D et al. Randomized controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. Arch Dis Child 1997; 77: 196–200.
22) Bahl R, Saxena M, Bhandari N, Strand T, Kumar GT, Sommerfelt H et al. Efficacy of multiple micronutrients compared to zinc alone in treatment of acute diarrhea in children. In: 9th Asian Conference on Diarrheal Diseases & Nutrition, New Delhi, 28–30 September 2001: abstracts and scientific presentations. New Delhi: All India Institute of Medical Sciences, 2001: 31.
23) Lazzerini M, Ronfani L Oral zinc for treating diarrhoea in children (Review) The Cochrane Collaboration.The Cochrane Library 2008, Issue 3.
24) Zinc Investigators' Collaborative Group. Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries – pooled analysis of randomized trials. Journal of Paediatrics, 1999, 135(6): 689–97.
25) Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. BMJ 2002; 325(7372): 1059.
26) Bhandari N, Mazumder S, Taneja S, Dube B, Agarwal RC, Mahalanabis D, Fontaine O, Black RE, Bhan MK. Effectiveness of zinc supplementation plus Oral Rehydration Salts compared with Oral Rehydration Salts alone as a treatment for acute diarrhea in a primary care setting: a cluster randomized trial. Pediatrics 2008; 121; e1279–e1285.
27) Effect of Zinc Supplementation on Clinical Course of Acute Diarrhoea. Report of a Meeting, New Delhi, 7–8 May 2001. Journal of Health, Population and Nutrition, 2001 Dec, 19(4): 338–346.
28) Victora CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R. Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78: 1246–1255.
29) United Nations Children's Fund (UNICEF). Tracking progress in maternal, newborn and child survival – The 2008 Report. UNICEF, New York, 2008 (ISBN 978 92 806 4284 1).
30) Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, and the Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? Lancet, 2003; 362: 65–71.

Correspondance:
Dr O. Fontaine
Département de la Santé et du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent
Organisation Mondiale de la Santé
20 Avenue Appia
1211 Genève 27
fontaineo@who.int