

Mise au point

Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës infectieuses du nourrisson et de l'enfant

J.P. Cézard, J.P. Chouraqui, J.P. Girardet, F. Gottrand*, et le Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques**

Clinique de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre et faculté de médecine de Lille, 1, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

(Reçu le 26 février 2002 ; accepté le 11 mars 2002)

Résumé

Cette mise au point du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques a pour objectifs de synthétiser les connaissances scientifiques sur l'efficacité et la tolérance des médicaments dans le traitement des diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant, et de faire des recommandations sur leurs indications. Elle vient en complément de l'article du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie consacré au traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant publié dans le même numéro des *Archives de Pédiatrie*. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

diarrhée aiguë / traitement médicamenteux

Summary – Drug therapy of infant and child infectious acute diarrhea.

In this paper written by the Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, recommendations are given on the indications of drugs in infant and child infectious acute diarrhea, based upon the current scientific knowledge on their effectiveness and tolerance. This paper complements an article on nutritional treatment of acute diarrhea written by the Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie, and published in the same issue of the Archives de Pédiatrie. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

diarrhea, infantile / drug therapy

La diarrhée est due à un déséquilibre entre l'absorption et la sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. Selon l'agent responsable (bactérie ou virus) les mécanismes physiopathologiques des diarrhées aiguës associent une hypersécrétion hydroélectroly-

tique au niveau des cryptes et/ou un processus invasif à l'origine d'une diminution des capacités d'absorption d'eau et d'électrolytes au niveau des villosités. C'est pourquoi le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant repose essentiellement sur la correction des pertes en eau et en électrolytes et sur le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique par l'utilisation des solutions de réhydratation orale (SRO) [1], associée à la réalimentation précoce. En dehors des antibiotiques qui ont des indications spécifiques, les médicaments considérés comme anti-

*Correspondance et tirés à part.

**Le groupe de lecture du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques était composé de : P.H. Benhamou, N. Boige, C. Faure, J.L. Ginies, C. Lenaerts, A. Maherzi, A. Morali, J.F. Mougnot, O. Mouterde, J.P. Olives, J. Sarles, M. Scaillon, D. Turck.

Adresse e-mail : fgottrand@chru-lille.fr (F. Gottrand).

diarrhéiques sont pour la majorité des traitements adjuvants visant à améliorer le confort du patient. Leurs avantages et inconvénients potentiels doivent être appréciés avec discernement en raison de l'évolution le plus souvent spontanément favorable en quelques jours de ces diarrhées aiguës infectieuses [2, 3]. Ces médicaments ont des mécanismes d'action très différents les uns des autres, qui seront détaillés dans chacun des chapitres correspondants : suppression ou inhibition des stimuli responsables des perturbations du transport des électrolytes tels que la destruction des microorganismes (antibiotiques) ; neutralisation des toxines bactériennes stimulant les entérocytes ou le système nerveux intestinal ; inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation ; blocage des récepteurs des médiateurs libérés lors de la colonisation bactérienne ou virale, qui ont un effet direct antisécrétoire ou inhibiteur de la motricité intestinale [4].

Seront envisagées successivement l'efficacité, la tolérance et les indications des inhibiteurs de la motricité et des médicaments antisécrétoires, des agents intraluminaux, des pré- et probiotiques, et des antibiotiques et antiseptiques. Chacun de ces différents traitements doit non seulement être efficace sans entraîner d'effets secondaires mais aussi éviter de masquer la déperdition hydroélectrolytique en laissant croire à tort que l'amélioration apparente de la consistance des selles s'accompagne d'une diminution de la perte hydroélectrolytique.

CRITÈRES D'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Les critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans les diarrhées aiguës infectieuses reposent dans les modèles expérimentaux (modèles animaux ou culture cellulaire exposée à l'agent infectieux ou à l'une de ses toxines) sur des paramètres précis appréciant les différents mécanismes pathologiques responsables de la diarrhée aiguë : adhérence ou prolifération bactérienne ou virale, hypersécrétion par l'étude des flux ou l'inhibition de leurs médiateurs, altération de la muqueuse intestinale ou de la culture cellulaire, anomalies des capacités de digestion et d'absorption [4]. L'effet d'un médicament observé sur un paramètre dans un modèle expérimental ne doit cependant pas être considéré comme une preuve de l'efficacité en clinique humaine et d'un réel effet antidiarrhéique. Ces

modèles expérimentaux sont souvent éloignés de la réalité clinique et de la multiplicité des mécanismes intriqués au cours des diarrhées aiguës infectieuses humaines.

Dans les études chez l'homme, les critères d'efficacité disponibles sont essentiellement cliniques. Il s'agit du nombre et de l'aspect des selles (normales, molles ou liquides), du délai écoulé entre le début du traitement et la dernière selle liquide ou du délai d'apparition de la première selle normale. Si ces critères ont une bonne valeur pour apprécier l'efficacité d'un traitement, ils ne permettent pas cependant de différencier un effet thérapeutique (diminution de l'hypersécrétion, destruction de l'agent infectieux, correction d'une maldigestion) d'un effet purement symptomatique tel par exemple que celui d'un agent adsorbant comme la carotte, qui ne modifie en rien le processus diarrhéique. C'est la raison pour laquelle l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande, pour juger de l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans les diarrhées aiguës infectieuses, des études réalisées en double aveugle contre placebo avec, comme critère principal, le débit des selles [5]. On retient comme critère d'efficacité pour un médicament antidiarrhéique une réduction d'au moins 30 % du débit des selles par rapport au placebo.

LES INHIBITEURS DE LA MOTRICITÉ INTESTINALE ET LES ANTISÉCRETOIRES

Les médicaments agissant de façon prédominante sur la motricité intestinale comprennent les opiacés et les anticholinergiques. Du fait de leurs effets indésirables sur le système nerveux central, la majorité de ces médicaments sont contre-indiqués chez l'enfant malgré leur effet évident sur la motricité ainsi que sur les sécrétions intestinales hydroélectrolytiques [6]. Parmi ceux-ci, le loperamide est l'un des antidiarrhéiques les plus utilisés et les mieux connus en raison de son rapport efficacité-risque chez l'homme, du fait de son absence d'effets centraux chez l'adulte et de sa fixation préférentielle au niveau des récepteurs μ et δ du tissu intestinal ayant une action motrice et antisécrétoire [7].

Chez l'enfant, trois études réalisées contre placebo ont montré l'efficacité du loperamide à la dose de 0,8 mg/kg/j sur la durée de la diarrhée [8-10]. Dans l'une de ces études réalisée chez le nourrisson, une réduction de moitié du débit des selles a été obser-

vée dès la 24^e heure ($p < 0,01$) [9]. Cet effet n'était cependant pas retrouvé dans le groupe des diarrhées à *Rotavirus*. La survenue chez des nourrissons pakistanais, à la suite de l'utilisation de doses importantes supérieures aux doses recommandées, d'effets centraux à type de somnolence, mais surtout d'iléus ayant entraîné plusieurs décès a justifié la contre-indication formelle de l'utilisation du loperamide chez le nourrisson de moins de deux ans [11, 12]. Son utilisation est également contre-indiquée en cas de diarrhée bactérienne invasive du fait du risque potentiel d'aggravation de la diarrhée ou de translocation par stase digestive. Dans les autres cas, la posologie est de 0,03 mg/kg deux à cinq fois par jour tant que persistent les selles liquides en respectant un intervalle minimum de 4 heures entre chaque prise.

Outre le loperamide un certain nombre de substances ont un effet antisécrétoire, associé le plus souvent à des effets moteurs tels que les médicaments α adrénergiques (clonidine), la somatostatine, les antagonistes calciques (chlorpromazine), ou les anti-inflammatoires (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes). Cependant, du fait de leurs effets secondaires indésirables, ces substances n'ont aucune indication dans les diarrhées aiguës en particulier chez l'enfant ; elles n'ont de plus pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France chez l'enfant dans cette indication.

Récemment a été développé un inhibiteur de l'enképhalinase intestinale (racécadotril, Tiorphan[®]) ayant une action antisécrétoire pure sans action sur le transit intestinal. Le racécadotril entraîne une augmentation du taux d'enképhalines dans la muqueuse intestinale, qui inhibe l'hypersécrétion induite par l'agent infectieux. Son efficacité a été récemment testée en double insu contre placebo chez le nourrisson dans deux études réalisées en France et au Pérou [13, 14], et chez l'enfant de plus de deux ans en comparaison avec le loperamide [15]. Dans les deux études chez le nourrisson (âgé de trois mois à quatre ans), l'efficacité du racécadotril sur le débit des selles a été rapide dès la 24^e heure et très significative (-60% , $p < 0,001$) par rapport au placebo, notamment dans les diarrhées à *Rotavirus*, de même que sur la durée d'émission des selles liquides. C'est actuellement le seul médicament antidiarrhéique qui ait démontré une diminution significative du débit des selles. De plus dans une de ces études une réduction significative des quantités consommées de soluté de

réhydratation orale (SRO) a été observée chez les enfants recevant le racécadotril [14]. Chez l'enfant de plus de deux ans, l'efficacité du racécadotril sur la durée d'émission des selles liquides était similaire à celle du loperamide, avec cependant une diminution significative des effets secondaires (constipation, vomissements, douleurs abdominales). Le racécadotril se prescrit à la dose de 1,5 mg/kg et par prise avec le premier jour une prise d'emblée puis trois prises réparties dans la journée (la dose quotidienne recommandée est donc de 6 mg/kg/j). Le traitement peut être poursuivi à raison de trois prises par jour jusqu'au retour de la première selle normale sans dépasser sept jours.

AGENTS INTRALUMINAUX

Utilisés pour beaucoup d'entre eux depuis des décennies, les agents intraluminaux, c'est-à-dire ceux qui exercent leur action dans la lumière intestinale comprennent les silicates (diosmectite [Smecta[®]] et attapulgite de Moirmoron activée [Actapulgite[®]]), la cholestyramine, le bismuth dont l'utilisation en France est interdite du fait de quelques cas d'encéphalite rapportés au sous-nitrate de bismuth [16], et les pré- et probiotiques (cf. chapitre suivant).

Les fibres synthétiques ou naturelles telles que la carotte ne sont plus indiquées dans le traitement de la diarrhée aiguë de l'enfant. En effet, si elles ont la réputation de normaliser les selles (en consistance voire en nombre), leur effet est purement symptomatique (pouvoir hydrophile). Elles ne diminuent en rien les pertes fécales hydroélectrolytiques, et de ce fait risquent de rassurer la famille à tort en laissant s'installer ou évoluer une déshydratation. Par ailleurs, dans certains cas elles peuvent avoir un effet laxatif ou au contraire rétentionnel, sous la forme d'un syndrome pseudo-occlusif en particulier chez le prématuré et le nouveau-né. Aucun essai contrôlé n'a permis d'évaluer leur efficacité [4].

Un regain d'intérêt a été porté cette dernière décennie sur l'utilisation d'autres agents intraluminaux tels que les silicates, et la cholestyramine. Outre leur effet hydrophile important, les silicates possèdent expérimentalement, *in vitro* ou *in vivo*, un fort pouvoir adsorbant ou de fixation de diverses molécules telles que les toxines bactériennes (*E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium*, Staphylocoques, *Rotavirus*). La cholestyramine a les mêmes propriétés vis-à-vis des sels biliaires. Un fort pouvoir couvrant protecteur a

été également trouvé pour les silicates ainsi que des interactions avec la muqueuse intestinale telles que l'augmentation de la filance du mucus, la production de glycoprotéines du mucus.

L'efficacité des silicates a été essentiellement évaluée dans des études cliniques ouvertes, randomisées ou non, qui montrent une diminution de la durée d'émission des selles liquides et du nombre de selles par jour. Ces études restent difficiles à interpréter en l'absence le plus souvent de groupe témoin avec placebo. Deux études prospectives randomisées contre placebo ont été réalisées avec la diosmectite [17, 18] et une avec l'attapulгите [19]. Elles ont confirmé ces effets. Cependant, dans l'étude avec la diosmectite de Madkour et al. [18], il n'a pas été observé d'effet positif sur le débit des selles, et cet aspect n'a pas été étudié au cours des deux autres études [17, 19]. Ce résultat témoigne de la probable persistance de la perte hydroélectrolytique induite par l'agent infectieux. L'action des silicates est donc essentiellement symptomatique, et porte sur l'aspect des selles et non sur le processus sécrétoire. Leur tolérance est excellente même chez le jeune nourrisson en dehors de quelques cas de constipation transitoire. Il faut souligner cependant que les silicates sont capables d'adsorber de nombreux micronutriments et médicaments. L'administration des silicates doit donc être faite à deux heures de distance des autres médicaments. La diosmectite est prescrite à la dose de un à trois sachets par jour en fonction de l'âge ; l'attapulгите n'a l'AMM en France que pour les troubles fonctionnels intestinaux (et pas la diarrhée aiguë) et n'est prescrite que chez l'enfant de plus de 10 kg à la dose de deux sachets par jour.

Des résultats similaires (durée d'émission des selles liquides, nombre de selles/j) ont été obtenus avec la cholestyramine dans les diarrhées aiguës de l'enfant [20]. Ce produit n'a pas d'AMM en France pour les diarrhées aiguës infectieuses, et fait l'objet de mises en garde et précautions d'emploi (malabsorption des vitamines liposolubles, interactions médicamenteuses), en particulier chez l'enfant.

PRÉ- ET PROBIOTIQUES

Un prébiotique est un ingrédient alimentaire non digestible (le plus souvent oligosaccharide) stimulant de manière sélective la multiplication et/ou l'activité d'un nombre limité d'espèces bactériennes au niveau du colon, dans le but d'améliorer la physio-

logie de l'hôte [21]. Un probiotique est un micro-organisme non pathogène, qui ingéré vivant, pourrait exercer une influence sur la santé ou la physiologie de l'hôte grâce à une modification de l'écosystème intestinal [22-24]. Les mécanismes d'action potentiellement impliqués dans l'effet bénéfique des probiotiques sont nombreux faisant intervenir la baisse du pH intestinal par digestion du lactose résiduel, la production de polyamines qui ont un rôle trophique sur la muqueuse, l'inhibition de l'adhésion bactérienne, la synthèse de composés qui inhibent voire détruisent certains pathogènes, la stimulation de la réponse immune et la consommation compétitive de certains nutriments empêchant par ce biais la prolifération de certains pathogènes [25].

Les probiotiques dans le traitement de la diarrhée aiguë

Un certain nombre d'études randomisées contre placebo a montré une efficacité sur la durée de la diarrhée avec *Saccharomyces boulardii* [26] et surtout *Lactobacillus* GG [27, 28] et *Lactobacillus reuteri* [29], associés à une diminution du nombre des selles à partir du 3^e jour pour *Lactobacillus* GG, notamment dans les diarrhées à *Rotavirus* [27]. Cet effet semblait par ailleurs dose dépendante [28]. Reprenant ces études et trois autres études randomisées en double aveugle, concernant dans deux cas *Lactobacillus* GG et dans un cas *Lactobacillus reuteri*, une méta-analyse récente du traitement des diarrhées aiguës par administration d'un probiotique en association avec une solution de réhydratation orale a inclus 736 enfants âgés de un à 45 mois [30]. Il en ressort que l'utilisation de *Lactobacillus* GG s'accompagne d'un moindre risque (RR = 0,49-IC à 95 % = 0,36-0,66) de prolongation de la diarrhée au-delà de trois jours. L'adjonction de *Lactobacillus reuteri* comme celle de *Lactobacillus* GG diminue significativement la durée de la diarrhée d'environ 20 heures, surtout lorsqu'il s'agit d'une diarrhée à *Rotavirus*. Cependant toutes ces études ne sont pas équivalentes, ni en terme de méthodologie, ni en ce qui concerne les populations choisies, ni surtout en ce qui concerne la définition de la diarrhée. Trois études seulement prennent comme critère de définition plus de trois selles liquides par jour, trois autres plus d'une selle liquide par jour, et deux ne précisent pas le critère. De plus aucune de ces études n'a étudié l'efficacité sur le débit des selles. Parmi les agents

probiotiques étudiés, seul *Saccharomyces boulardii* (ultra-levure®) est actuellement disponible sur le marché français. Il est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de six ans à la posologie de quatre gélules de 50 mg par jour en deux prises par voie orale.

Effet préventif des probiotiques

L'effet préventif des probiotiques sur les diarrhées aiguës a également fait l'objet de plusieurs études. La première étude, effectuée au Pérou, a consisté à donner à 99 enfants âgés de six à 24 mois, en grande majorité nourris au sein, un supplément quotidien de *Lactobacillus* GG, pendant 15 mois, et à comparer leur évolution avec celle de 105 enfants témoins [31]. Les sujets recevant *Lactobacillus* GG ont présenté moins d'épisodes de diarrhée (5,2 épisodes/enfant/an) que ceux du groupe témoin (6,02 épisodes/enfant/an, $p = 0,028$). Cette différence n'était cependant significative qu'après l'âge de 18 mois et dans le groupe des enfants non nourris au lait maternel. Lorsqu'elle survenait, la diarrhée avait une durée identique dans les deux groupes. Des enfants âgés de un à 36 mois, hospitalisés pendant une durée moyenne d'environ neuf jours, ont reçu du *Lactobacillus* GG et ont été comparé à un groupe contrôle [32]. L'incidence de diarrhée dans le groupe traité était de 6,7 contre 33,3 % dans le groupe contrôle ($p = 0,002$). En revanche, deux autres études menées avec *Lactobacillus* GG n'ont pas obtenu de résultat positif [25]. Cinquante-cinq nourrissons hospitalisés en long séjour pour affection chronique non digestive ont reçu de façon randomisée une formule enrichie en *Bifidobacterium lactis*, souche Bb 12 [33] : les enfants du groupe traité ont présenté moins de diarrhées (7 contre 31 %, $p = 0,035$) et étaient moins souvent porteurs de *Rotavirus* (10 contre 39 %, $p = 0,025$). Des résultats similaires ont retrouvés en France dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle chez 90 nourrissons sains vivant en internat [34]. Les nourrissons alimentés avec la formule enrichie en Bb 12 avaient un moindre risque quotidien de survenue de diarrhée (0,84 contre 1,55 ; $p = 0,0014$) et un nombre moindre de jours avec diarrhée par enfant (1,15 contre 2,3 ; $p = 0,0002$).

Aucun cas de septicémie n'a jusqu'à présent été décrit avec des bifidobactéries [35, 36]. En revanche, des cas de septicémie ont été rapportés avec *Lactobacillus rhamnosus* [37]. De même de rares cas de

fungémie à *Saccharomyces boulardii* ont été rapportés chez des enfants présentant une anse stagnante ou un déficit immunitaire et porteur d'un cathéter central [38].

Aucun transfert de gènes de résistance aux antibiotiques ou plasmides n'a été décrit avec *Bifidobacterium lactis* Bb 12, contrairement avec ce qui a pu l'être avec *Lactobacillus reuterii* et *Enterococcus faecium* [36].

Agents tués

Le concept d'utilisation des agents tués est différent et ils ne peuvent être considérés ni comme pré-, ni comme probiotique. L'utilisation d'un hydrolysate de *Lactobacillus acidophilus* tués par la chaleur (Lactéol Fort®) a fait l'objet d'un essai contrôlé en Thaïlande, où le produit a été utilisé en adjonction à une solution de réhydratation orale chez 73 nourrissons présentant une diarrhée aiguë (à *Rotavirus* dans 50 %) [39]. Les enfants traités présentaient une diarrhée de durée plus courte ($43,4 \pm 25,4$ heures) que le groupe contrôle ($57 \pm 36,3$ heures, $p = 0,034$). Ceci était surtout net chez les enfants n'ayant pas reçu d'antibiothérapie préalable. Lactéol Fort® se prescrit à la dose de un à deux sachets dosés à 340 mg par jour chez le nourrisson, la posologie pouvant être augmentée à trois sachets le premier jour de la diarrhée aiguë.

Tableau I. Produits d'activité reconnue ayant une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant en France.

Nourrisson âgé de moins deux ans :

Smecta® (diosmectite)
Lactéol fort® (*Lactobacillus acidophilus* LB)
Tiorfan® (racécadotril)

Enfant âgé de deux à six ans :

Smecta® (diosmectite)
Lactéol fort® (*Lactobacillus acidophilus* LB)
Tiorfan® (racécadotril)
Imodium® (lopéramide)

Enfant âgé de plus de six ans :

Smecta® (diosmectite)
Lactéol fort® (*Lactobacillus acidophilus* LB)
Tiorfan® (racécadotril)
Imodium® (pour l'enfant âgé de plus huit ans d'autres dénominations commerciales et génériques existent en gélules de 2 mg pour le loperamide)
Ultra-levure® (*Saccharomyces boulardii*)

Le *tableau I* reprend la liste des produits d'activité reconnue ayant une AMM pour le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant en France.

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Les antibiotiques n'ont qu'une place très restreinte dans le traitement des diarrhées aiguës de l'enfant. Dans les pays industrialisés, les diarrhées d'origine bactérienne ne représentent en effet que 10 à 15 % des diarrhées infectieuses, qui pour la plupart sont d'origine virale [40]. En outre, les antibiotiques utilisés sont fréquemment inefficaces et la guérison spontanée de la plupart des diarrhées d'origine bactérienne survient très souvent avant que la coproculture ne puisse éventuellement apporter la preuve de l'existence d'une bactérie entéropathogène. Enfin les antibiotiques sont susceptibles d'induire des épisodes de diarrhée par rupture de l'équilibre de l'écosystème microbien intestinal [41].

Il existe cependant des indications reconnues de l'antibiothérapie au cours des diarrhées aiguës de l'enfant (*tableau II*). Elles sont de deux ordres, liés soit à la virulence du germe, soit à la fragilité du terrain ou à la sévérité du syndrome infectieux. Si on met à part la typhoïde et le choléra, les recommandations de l'OMS précisent que les antibiotiques ne sont indiqués à titre systématique qu'en cas d'infection à Shigelle, pour laquelle il a été démontré que l'antibiothérapie permet de raccourcir la durée de la diarrhée, de la fièvre, et du portage du germe [42, 43]. Toutefois, l'émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes vient compliquer le choix de l'antibiotique. Pour les souches sensibles, on utilise l'ampicilline à la dose de 100 mg/kg/j per os (PO) ou intraveineux en trois à quatre prises pendant cinq jours. Lorsque la sensibilité du germe n'est pas connue ou lorsqu'il est résistant à l'ampicilline, le traitement de choix est le cotrimoxazole (50 mg/kg/j sans dépasser 800 mg en deux prises per os). En cas de résistance au cotrimoxazole, on utilise alors la ceftriaxone (une injection intraveineuse ou intramusculaire de 50 mg/kg/j) ou l'acide nalidixique (30 à 50 mg/kg/j en trois prises) par cure de cinq jours [43, 44]. L'utilisation de fluoroquinolones a également été proposée (pefloxacine PO ou intraveineuse 15 mg/kg/j en dose unique), en cas de résistance, mais elle ne peut être prescrite en première intention en l'absence d'AMM dans cette indication chez l'enfant en France [45].

Tableau II. Indications des antibiotiques dans les diarrhées aiguës bactériennes de l'enfant.

<p>Selon le germe :</p> <p>Shigellose</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i></p> <p><i>Vibrio cholerae</i></p> <p>(<i>Escherichia coli</i> entéropathogène)*</p> <p>(Salmonellose)*</p> <p>(Yersiniose)*</p> <p>(<i>Campylobacter jejuni</i>)*</p> <p>Selon le terrain :</p> <p>Nourrisson de moins de trois mois</p> <p>Dénutrition sévère</p> <p>Maladie préexistante (déficit immunitaire, drépanocytose)</p> <p>Selon la clinique : syndrome toxi-infectieux grave</p> <p>Diarrhée glairosanglante prolongée plus de sept jours</p> <p>Hémocultures positives</p>

* Selon le contexte clinique et/ou le terrain

Les autres indications de l'antibiothérapie sont liées au terrain : dénutrition sévère, nourrisson de moins de trois mois, déficit immunitaire acquis ou primitif, drépanocytose, ou à la sévérité du tableau clinique : syndrome toxi-infectieux grave, a fortiori présence d'une bactériémie, diarrhée glairosanglante se prolongeant plus de sept jours. Le choix de l'antibiotique est alors fonction du germe en cause :

– *en cas de salmonellose sévère*, le traitement antibiotique de première intention est une bêta-lactamine : ceftriaxone, une injection intraveineuse ou intramusculaire de 50 mg/kg/j ; cefotaxime, 100 mg/kg/j en trois injections intraveineuses lentes ou intramusculaires ; ou amoxicilline PO, 50 à 70 mg/kg/j en trois prises. Les sujets immunocompétents, sans localisation septique à distance sont traités pendant 14 jours. Cependant, même si ces antibiotiques sont actifs in vitro, ils peuvent être cliniquement inefficaces sur les troubles digestifs en raison d'une mauvaise pénétration intracellulaire et peuvent même prolonger la durée du portage [46, 47]. En cas d'échec avéré après 48 ou 72 heures de traitement, il est proposé d'utiliser en seconde intention la ciprofloxacine (20 mg/kg/j en deux prises PO ou intraveineuse) pendant cinq jours après avoir informé les parents sur l'absence d'AMM dans cette indication chez l'enfant [48].

– En cas d'infection à *Escherichia coli* (EC), l'indication d'un traitement antibiotique est exceptionnelle et dépend de la souche en cause. Au cours des diarrhées à EC entérotoxigène, des études menées chez l'adulte semblent montrer l'efficacité du cotrimoxa-

zole en première intention ou de la ciprofloxacine en deuxième intention [49]. En cas de diarrhée à EC entéropathogène, les antibiotiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Il en est de même pour les diarrhées à EC entéro-hémorragique dues à EC 0157 H7 producteur de verotoxine, dont le traitement antibiotique ne permet pas de prévenir l'évolution vers un syndrome hémolytique et urémique et pourrait même en augmenter le risque [50]. En fait, seules les diarrhées sévères à EC entéro-invasif pourraient justifier un traitement par cotrimoxazole ou ciprofloxacine (selon les modalités précisées plus haut) ; cependant la difficulté du diagnostic bactériologique fait que ce traitement est rarement entrepris [49, 51].

– *Les formes prolongées ou pseudoappendiculaires de Yersiniose* sont généralement traitées, bien que l'effet favorable de l'antibiothérapie sur la durée de l'évolution n'ait pas été démontré. En raison de la résistance habituelle aux bêtalactamines, le traitement repose sur le cotrimoxazole (selon les modalités précisées plus haut) [44, 52].

– En cas d'infection à *Campylobacter jejuni*, le traitement antibiotique n'est indiqué que chez les enfants en collectivité ayant une diarrhée récidivante ou persistant au delà de huit jours, ou dans les formes sévères aiguës et fébriles (température > 38,5 °C) avec diarrhée sanglante. On utilise alors un macrolide (érythromycine 50 mg/kg/j PO en deux ou trois prises) pendant une durée de cinq à sept jours [53].

À l'exception des germes ci-dessus, la mise en évidence d'une bactérie par une coproculture n'implique pas, sauf contexte clinique particulier, sa responsabilité dans la diarrhée. De même, la réalisation d'un antibiogramme, systématique dans certains laboratoires, n'implique pas obligatoirement qu'un traitement antibiotique soit justifié (encore moins par voie parentérale si le germe n'est sensible qu'à des antibiotiques disponibles sous cette forme), d'autant plus que la prescription inappropriée d'antibiotiques peut en soi être responsable de diarrhée.

ANTISEPTIQUES INTESTINAUX

L'efficacité des antiseptiques intestinaux n'a jamais été démontrée. Ce groupe de médicament n'a donc aucune place dans le traitement des diarrhées bactériennes de l'enfant.

RECOMMANDATIONS

1. L'objectif principal du traitement de la diarrhée aiguë est d'en réduire la gravité et notamment les complications telles la déshydratation et la dénutrition. Le contrôle du symptôme diarrhéique n'est qu'un objectif secondaire.
2. Le traitement des diarrhées aiguës infectieuses repose essentiellement sur l'utilisation des solutions de réhydratation orale et la réalimentation précoce. La place des traitements médicamenteux doit rester limitée.
3. La prescription d'un antidiarrhéique doit être associée à des explications précises auprès de la famille sur les modes d'action, et les éléments de surveillance. Il est en effet essentiel de bien faire comprendre que la prescription d'un antidiarrhéique ne doit en aucun cas se substituer aux mesures de réhydratation.
4. Les agents intraluminaux, silicates ou probiotiques, ont, pour ceux d'entre eux ayant démontré une efficacité (diosmectite, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*) un effet uniquement symptomatique sur la durée de la diarrhée. Leur tolérance est excellente. Par contre, ils n'ont pas d'effets prouvés sur le débit des selles ni sur l'importance de la déshydratation. Leur prescription ne peut donc qu'être complémentaire de la réhydratation après explications sur les limites de leurs effets auprès des familles.
5. Les agents inhibiteurs de la motricité intestinale (loperamide), du fait de leurs effets secondaires, doivent être prescrits avec prudence et sont formellement contre-indiqués chez les nourrissons de moins de deux ans, et en cas de diarrhée invasive. Le racécadotril est le seul médicament à avoir démontré une diminution significative du débit des selles. Bien que son effet sur la réduction des complications et de la déshydratation ne soit pas prouvé, il peut être prescrit en association avec les solutions de réhydratation et la renutrition précoce.
6. Un traitement antibiotique n'est indiqué que dans les diarrhées bactériennes invasives à Shigelle ou du fait d'un terrain particulier ou de la gravité du syndrome dysentérique, après réalisation d'une coproculture. Les antiseptiques n'ont aucune place dans les diarrhées aiguës de l'enfant.

RÉFÉRENCES

- 1 Programme for control of diarrhoeal diseases, treatment of anti-diarrhoea WHO/CDD/SEB/80.2, Rev 1 ; 1984. Annexe 5 : 1-27.
- 2 Olives JP, Ghisolfi J. Diarrhées aiguës. In : Navarro J, Schmitz J, Eds. Gastroentérologie pédiatrique : 2^e ed. Paris : Médecine Sciences Flammarion ; 2000. p. 273-85.
- 3 Guandalini S, Fasano A. Acute infectious diarrhoea. In : Buts JP, Sokal EM, Eds. Management of digestive and liver disorders in infants and children. Amsterdam, London, New York : Elsevier Science Publisher ; 1993. p. 319-49.
- 4 Powell O, Szauder KE. Non antibiotic treatment and pharmacology of its acute diarrhoea. Gastroenterol Clin North Am 1993 ; 22 : 683-707.
- 5 The rational use of drugs in the management of acute diarrhea in children. World Health Organisation 1990 WHO/CDD/SER/80.2.
- 6 Balistreri WF. Oral rehydration in acute infantile diarrhea. Am J Med 1990 ; 88 (Suppl 6A) : 305-35.
- 7 Awouters F, Megens A, Verlinden M, Schuurkes J, Niemegeers C, Janssen PA. Loperamide. Survey of studies on mechanism of its antidiarrheal activity. Dig Dis Sci 1993 ; 38 : 977-95.
- 8 Karrar ZA, Abdulla MA, Moody JB, Macfarlane SB, Al Bwardy M, Hendrickse RG. Loperamide in acute diarrhoea in childhood : results of a double blind, placebo controlled multicenter clinical trial. Ann Trop Paediatr 1987 ; 7 : 122-7.
- 9 Motala C, Hill IO, Mann MD, Bowie MD. Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhea in infants. J Pediatr 1990 ; 117 : 467-71.
- 10 Kaplan MA, Prior MJ, McKonny KI, DuPont HL, Temle AR, Nelson EB. A multicenter randomized controlled trial of a liquid loperamide product versus placebo in the treatment of acute diarrhea in children. Clin Pediatr 1999 ; 38 : 579-91.
- 11 Bhutta TI, Tahir KI. Loperamide poisoning in children. Lancet 1990 ; 335 : 363.
- 12 Brown JW. Toxic megacolon associated with loperamide therapy. JAMA 1979 ; 241 : 501-3.
- 13 Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Mauge C, et al. Efficacy and tolerance of racecadotril in infant acute diarrhea. A multicentric double blind study. Gastroenterology 2001 ; 120 : 799-805.
- 14 Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Wood E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children. N Engl J Med 2000 ; 343 : 463-7.
- 15 Turck D, Bérard H, Fretaut N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhea. Aliment Pharmacol Ther 1999 ; 13 (Suppl 6) : 27-31.
- 16 Burns R, Thomas DW, Barron VJ. Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. Br Med J 1974 ; 1 : 220-3.
- 17 Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G, Iacono G, Casali LG, Bruzzese E, et al. Smectite in the treatment of acute diarrhea : A nationwide randomized controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care practitioners. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 ; 32 : 71-5.
- 18 Madkour AA, Madina EM, El-Assouni OE, Amer MA, El-Walili TM, Abbass T. Smectite in acute diarrhoea in children : a double blind placebo controlled clinical trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993 ; 17 : 176-81.
- 19 Charritat JL, Corbineau S, Guth S, Meunier M. Évaluation thérapeutique de l'actapulgite dans les diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant : étude multicentrique en pratique libérale contrôlée versus placebo chez 113 patients. Ann Pédiatr (Paris) 1992 ; 5 : 326-32.
- 20 Madkour AA, Madina EM, Massoud MN, Elwalili TM. Cholestyramine in acute infantile diarrhea : a double-blind, placebo controlled clinical trial in hospitalized infant. Alexandria. J Pediatr 1990 ; 4 : 319-32.
- 21 Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995 ; 125 : 1401-12.
- 22 Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989 ; 66 : 365-78.
- 23 Roberfroid MB. Probiotics and symbiotics : concepts and nutritional properties. Br J Nutr 1998 ; 80 (Suppl) : 197-202.
- 24 Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and symbiotics : approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr 1999 ; 69 (Suppl) : 1052-7.
- 25 Vanderhoof JA, Young RJ. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 ; 27 : 323-32.
- 26 Celina-Sauri G, Sierra Basto G. Évaluation thérapeutique de *Saccharomyces boulardii* chez des enfants souffrant de diarrhée aiguë. Ann Pédiatr (Paris) 1994 ; 41 : 397-400.
- 27 Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea : a multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 30 : 54-60.
- 28 Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, Lukovnik S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhea. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 460-5.
- 29 Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 1997 ; 16 : 1103-7.
- 30 Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children : a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 ; 33 (Suppl) : 17-25.
- 31 Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. J Pediatr 1999 ; 134 : 15-20.
- 32 Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J Pediatr 2001 ; 138 : 361-5.
- 33 Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994 ; 344 : 1046-9.
- 34 Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Prevention of diarrhoea by feeding infants with an acidified milk formula containing *Bifidobacterium bifidum*. 5th joint meeting of European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and North American Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Toulouse, May, 27-30 1998. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 ; 26 (Suppl) : 124.
- 35 Gasser F. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. Bull Inst Pasteur 1994 ; 92 : 45-67.
- 36 Marteau P, Salminen S. Safety of probiotics. In : Hanson LA, Yolken RH, Eds. Probiotics, other nutritional factors, and intestinal microflora. Nestlé Nutrition Workshop series, Nestec Ltd, Vevey, Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1999. p. 259-69.
- 37 Saxelin M, Rautelin H, Salminen S, Makela PH. Safety of commercial products with viable *Lactobacillus* strains. Infect Dis Clin Proc 1996 ; 5 : 331-5.
- 38 Pletincx M, Legein J, Vandenplas Y. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995 ; 21 : 113-5.
- 39 Simakachorn N, Pichaipat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 30 : 68-72.

- 40 Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *J Am Med Assoc* 1993 ; 269 : 627-30.
- 41 Kramer MS, Hutchinson TA, Naimark L, Contardi R, Flegel KM, Leduc DG, et al. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients. *Pediatrics* 1985 ; 76 : 365-70.
- 42 Organisation Mondiale de la Santé. Programme de lutte contre les maladies diarrhéiques. Le traitement des diarrhées aiguës. WHO/CDD/SEB/80.2, Rev 1 ; 1984. Annexe 5 : 1-27.
- 43 American Academy of Pediatrics. *Shigella* infections. In : Pickering LK, Ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2000. p. 510-2.
- 44 Ashkenazi S, Cleary TG. Antibiotic treatment of bacterial gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1991 ; 10 : 140-6.
- 45 Gendrel D, Moreno JL, Nduwimana M, Baribwira C, Raymond J. One dose treatment with Pefloxacin for infection due to multidrug-resistant *Shigella* dysenteria type 1 in Burundi. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 83 p.
- 46 American Academy of Pediatrics. *Salmonella* infections. In : Pickering LK, Ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2000. p. 501-6.
- 47 Geme JW 3rd, Hodes HL, Marcy SM, Pickering LK, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr, et al. Consensus : management of *Salmonella* infection in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 1988 ; 7 : 615-21.
- 48 Moulin F, Raymond J, Bergeret M, Iniguez JL, Habib F, Che-millier M, et al. Échecs du traitement antibiotique des salmonelloses sévères de l'enfant et utilisation des quinolones. *Arch Pédiatr* 1995 ; 2 : 317-23.
- 49 Nataro JP, Kaper JP. Diarrheagenic *Escherichia Coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 142-201.
- 50 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 : H7 infections. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1930-6.
- 51 American Academy of Pediatrics. *Escherichia coli* diarrhea. In : Pickering LK, Ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2000. p. 243-7.
- 52 American Academy of Pediatrics. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* infections. In : Pickering LK, Ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2000. p. 642-3.
- 53 American Academy of Pediatrics. *Campylobacter* Infections. In : Pickering LK, Ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2000. p. 196-8.