



HAL
open science

Retrait des médicaments traitant les gastro-entérites chez les enfants de moins de 2 ans : que reste-t-il à l'officine ?

Mathilde Dominique Queraux

► To cite this version:

Mathilde Dominique Queraux. Retrait des médicaments traitant les gastro-entérites chez les enfants de moins de 2 ans : que reste-t-il à l'officine ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02936532

HAL Id: dumas-02936532

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02936532v1>

Submitted on 11 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2020

Thèse n°65

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par QUERAUX Mathilde Dominique

Née le 15 mars 1994, à Bordeaux

Le 30 juin 2020

Retrait des médicaments traitant les gastro-entérites chez les enfants de moins de 2 ans : Que reste-t-il à l'officine ?

Sous la direction de Magali OLIVA-LABADIE

Membres du jury :

M DESCENDIT Alain

Mme OLIVA LABADIE Magali

Mme LAFFITTE Marie

Mme PENOUIL Françoise

Président

Directeur

Examineur

Examineur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

Mon directeur et conseiller de thèse, le Docteur Magali OLIVA-LABADIE, chef de service du centre antipoison et de toxicovigilance,

Je tiens à la remercier d'avoir accepté de suivre mon travail, et de m'avoir guidé dans sa réalisation.

Je la remercie également de m'avoir encadré lors de mon stage hospitalo-universitaire et de m'avoir fait partager ses activités. J'ai apprécié travailler dans cette équipe et dans le domaine des intoxications.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

Mon président de thèse, Monsieur Alain Decendit, Maitre de conférence des universités à l'université de Bordeaux,

Je tiens à le remercier de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Mon jury, Madame Marie Laffitte, pharmacien titulaire et maitre de stage à la Pharmacie Laffitte,

Pour toutes les connaissances qu'elle m'a transmises, l'aide qu'elle m'a apportée durant mes études et la confiance dont elle fait preuve à mon égard.

Veillez trouver l'assurance de ma considération distinguée.

Madame Françoise Penouil, pharmacien au centre antipoison et de toxicovigilance,

Pour sa gentillesse, son écoute et son encadrement au cours de mon stage hospitalo-universitaire.

Veillez trouver ici l'assurance de mon amitié.

Toute l'équipe de la pharmacie Laffitte,

Je les remercie de leur accueil, leur gentillesse, leurs conseils durant mes stages, et mes premières années derrière le comptoir.

Merci,

À mes parents,

Qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études. Vous avez répondu à mes besoins me permettant de travailler dans les meilleures conditions.

Maman qui m'a épaulé, de jour comme de nuit, durant mes longues années d'études.

Papa qui m'a guidé et qui a pris le temps de m'aider dans ce travail.

Je vous remercie infiniment de votre présence.

À mon frère Thomas et mes sœurs Marine et Nelly,

Pour votre présence dans les bons et les mauvais moments, tous nos souvenirs passés ensemble et notre complicité si importante.

Je vous exprime toute mon affection.

À mon Amour, Marc,

A mes côtés chaque jour pour me rassurer, me soutenir et m'aimer. Tu as toujours été là pour moi et je t'en remercie.

Une nouvelle vie commence à trois, pour notre plus grand bonheur. Je t'aime.

À ma fille, Dune,

Ma grossesse a été rythmée par cette thèse. Tu as suivi mon travail de près, je suis maintenant prête en cas de gastro-entérite.

Ton visage et tes sourires me comblent de bonheur, merci pour ta présence et ta douceur.

À mes neveux et nièces, Zoé, Lilah, Marin, Louis, Éléanore et aux futures.

Pour votre joie permanente, vos éclats de rire et votre insouciance.

À mes grands-parents,

D'avoir suivi de près mes études et particulièrement Bon-Papa pour tes conseils médicaux.

À mes amies de PACES, Camille, Claire, Claire-Marie, Elodie et Laure-Amandine,

Nous avons commencé notre aventure post-bac ensemble, et nous ne nous sommes jamais quittées.

Merci de m'avoir soutenu.

À mes amies de la fac, et particulièrement Coralie et Lucie,

Toutes ces heures passées à vos côtés, toutes ces séances de travaux pratiques et ce soutien pour devenir pharmacien. Vous avez embelli mes études et je vous en remercie.

À mes amis,

Votre soutien de près ou de loin est si important. Vous m'avez fait avancer et devenir un pharmacien accompli.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS

TABLE DES TABLEAUX

TABLE DES FIGURES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION 12

PARTIE I : LES DONNÉES SUR LA GASTRO-ENTÉRITE CHEZ LES MOINS DE 2 ANS 14

1 GENERALITES 15

1.1 EPIDEMIOLOGIE 15

1.2 ETIOLOGIE 16

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GASTRO-ENTERITE 17

1.3.1 *Diarrhée sécrétoire* 18

1.3.2 *Diarrhée motrice* 18

1.3.3 *Malabsorption* 19

1.3.4 *Diarrhée osmotique* 19

1.3.5 *Guérison* 20

2 LA PRISE EN CHARGE 21

2.1 LES SIGNES DE GRAVITES 21

2.2 LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES 23

2.3 LA PREVENTION 27

2.3.1 *Les gestes barrières généraux* 27

2.3.2 *Les gestes barrières chez les nourrissons* 28

2.3.3 *La prévention vaccinale* 29

2.3.3.1 *Présentation des vaccins* 30

2.3.3.2 *L'efficacité* 32

2.3.3.3	La tolérance	34
2.3.3.4	Les recommandations	36
2.4	LA REHYDRATATION : SOLUTES DE REHYDRATATION ORAL	38
2.5	LA REALIMENTATION PRECOCE (19)	41
2.5.1	<i>Réalimentation de l'enfant au sein</i>	42
2.5.2	<i>Réalimentation de l'enfant au lait artificiel</i>	42
2.5.3	<i>Réalimentation de l'enfant avec une alimentation diversifiée</i>	44
2.6	LES PROBIOTIQUES	45
2.7	LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX RESTANTS	50
2.7.1	<i>Les antidiarrhéiques</i>	53
2.7.2	<i>Les anti-émétiques</i>	56
2.7.3	<i>Les antispasmodiques à visée digestive</i>	58
2.7.4	<i>Les médicaments avec une autorisation temporaire d'utilisation (32)</i>	59
2.7.5	<i>Les médicaments « au naturel »</i>	60
3	CONCLUSION : UNE MAIGRE PRISE EN CHARGE	62
 PARTIE II : UN RÉEL RISQUE D'INTOXICATION ?		63
1	LE RETRAIT DE NOMBREUX MEDICAMENTS	64
1.1	RETRAIT DES ANTIDIARRHEIQUES	64
1.2	RETRAIT DES ANTI-EMETIQUES	67
1.3	RETRAIT DES ANTISPASMODIQUES A VISEES DIGESTIVES	71
1.4	L'ACTUALITE SUR HOMEOPATHIE	75
2	ZOOM SUR LA DIOSMECTITE	76
2.1	GENERALITES	76
2.2	SMECTA® : UN MEDICAMENT FORTEMENT UTILISE	79
2.3	ÉVOLUTION DE LA REGLEMENTATION	82
2.4	INTOXICATION AU PLOMB : UN ABUS DE PREVENTION ?	85
2.4.1	<i>Le plomb, un métal dangereux</i>	85
2.4.1.1	Généralités	85

2.4.1.2	Les signes cliniques de l'intoxication au plomb	89
2.4.1.2.1	Intoxications aiguë	89
2.4.1.2.2	Intoxication chronique : le saturnisme	90
2.4.1.3	La prise en charge de l'intoxication par le plomb chez l'enfant	95
2.4.2	<i>Un abus de prévention ?</i>	97
2.4.3	<i>La responsabilité juridique</i>	101
3	CONCLUSION : UN EXCES DE CONTROLE ?	105
	CONCLUSION	108
	BIBLIOGRAPHIE	109
	SERMENT DE GALIEN	113

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Variation du volume de l'eau totale de l'organisme en fonction de l'âge	21
Tableau 2 : Classification de la déshydratation	22
Tableau 3 Composition en substances actives des deux vaccins par dose (8)	31
Tableau 4 : Recommandations et prise en charge internationales des vaccins Rotarix® et RotaTeq®	36
Tableau 5 Recommandations et compositions des solutés de réhydratations (16)	39
Tableau 6: Résultats de l'étude : nombre de selles et durée de la diarrhée	47
Tableau 7 : Recommandations chez les enfants des souches de probiotiques dans la gastro-entérites (World Gastroenterology Organisation) (25)	49
Tableau 8 Modifications chez l'enfant des deux principaux facteurs impliqués dans l'absorption intestinale	50
Tableau 9 : Nombre de sachets de Racécadotril en fonction du poids de l'enfant	55
Tableau 10 : Les différents antidiarrhéiques et leur AMM chez l'enfant	64
Tableau 11 : Médicaments ayant perdus leur AMM dans la gastro-entérite chez les enfants de moins de 2 ans	68
Tableau 12 : Les différents agents musculotropes sur le marché français	72
Tableau 13 : Caractéristiques principales du Smecta® (44)	77
Tableau 14 : Prescription des médicaments anti-diarrhéiques chez des pédiatres libéraux Français, selon une enquête menée en 2002 (46)	80
Tableau 15 : Dosage de la plombémie dans le sang au fur et à mesure des prises de Diosmectite	84
Tableau 16 : Propriétés physiques et chimiques du plomb et des ses dérivés inorganiques	86
Tableau 17 : Symptomatologie des intoxications aiguës sévères (48)	90
Tableau 18 : Classement des enfants en fonction de la plombémie et les mesures qui en découlent (49)	91
Tableau 19 : Traitement d'une intoxication au plomb chez l'enfant en fonction de sa plombémie (51)	96
Tableau 20 : Dosage de la plombémie en ng/mL après 35 jours d'utilisation du Smecta® puis après son arrêt (47)	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Evolution de l'incidences hebdomadaires des cas de diarrhées aiguës vus en consultation de médecine générale en fonction de l'âge durant la saison hivernale 2018/2019 (3)	15
Figure 2 : Arbre décisionnel face à une gastro-entérite chez le nourrisson de moins de 2 ans (7)	25
Figure 3 : Affiche de prévention contre la transmission des virus - hiver 2019 : Maîtriser les bons gestes de l'hiver	28
Figure 4 Instruction pour la reconstitution et l'administration du vaccin Rotarix®(9)	31
Figure 5 Instruction pour l'administration du vaccin RotaTeq ®(10)	32
Figure 6 : Modification de la composition du corps au cours de la croissance et du vieillissement (26)	51
Figure 7 : Poids des selles produits dans les 48 premières heures chez tous les enfants inclus et chez les enfants Rotavirus positifs (27)	54
Figure 8 : Taux de diarrhées non résolues chez tous les patients ayant reçu du Racécadotril ou un Placebo et dans le groupe Rotavirus positifs (27)	54
Figure 9 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant les médicaments à bases d'argile - Mars 2019	66
Figure 10 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant le Dompéridone (Mai 2019) (37)	70
Figure 11 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant la Trimébutine (Juillet 2017)(41)	73
Figure 12 : Fréquence de prescription des médicaments selon une enquêtes auprès de pédiatre en juin 2012 (45)	81
Figure 13 : Les effets du plomb chez les enfants en fonction de la plombémie (50)	92
Figure 14 : La synthèse de l'hème	94
Figure 15 : Evolution de la plombémie (ng/mL) lors de prises quotidiennes de Diosmectite pendant 35 jours, puis après son arrêt et comparaison avec le seuil d'intoxications au plomb	99
Figure 16 : Niveau de confiance des Français dans les médicaments (enquête Ipsos)(52)	103
Figure 17 : Niveau de confiance des Français vis-à-vis de leur traitement	103

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ach : Acétylcholine

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide RiboNucléique

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DDASS : Direction Départemental de l'Action Sanitaire et Sociale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

ESPID : European Society for Paediatric Infectious Diseases

HAS : Haute Autorité de Santé (France)

IIA : Invagination intestinale aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LPP : Liste des produits et prestations remboursables

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance)

QI : Quotient Intellectuel

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SPF : Société Française de Pédiatrie

SRO : soluté de réhydratation oral

UNICEF : United Nations of International Children's Emergency Fund (Fonds des Nations Unies pour l'enfance)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La gastro-entérite aiguë du nourrisson est une pathologie fréquente chez l'enfant de moins de 2 ans, plus particulièrement entre six mois et un an. Elle associe des douleurs abdominales, une fièvre inconstante, des vomissements et une diarrhée. Cette dernière, est définie comme une modification de la consistance des selles devenant molles ou liquides et une augmentation de leur fréquence avec plus de trois selles en 24 heures.

Cette pathologie est majoritairement retrouvée en périodes hivernales et printanières par vague d'épidémie. D'origine virale, la gastro-entérite à Rotavirus est la plus fréquemment observée dans les pays industrialisés.

Dans nos régions, la gastro-entérite évolue généralement de façon favorable en quelques jours. La principale complication pour le nourrisson, à redouter, est la déshydratation aiguë. Cette dernière est à surveiller et à prendre en charge dès les premiers symptômes. La prévention repose sur la compensation des pertes hydro-électrolytiques par la prescription éventuelle de solutés de réhydratations orale (SRO) ou d'une réhydratation parentérale avec hospitalisation. Le risque secondaire est la dénutrition d'où une réalimentation précoce.

De nombreux patients se rendent directement à l'officine dès les premiers symptômes d'une gastro-entérite chez leurs enfants. Le pharmacien doit pouvoir conseiller et traiter ces patients malgré leur jeune âge avec des médicaments disponibles sans ordonnance. L'officinal doit aussi être formé afin qu'en cas de tableau inquiétant il sache orienter l'enfant vers les structures adaptées.

Le pharmacien est un des acteurs majeurs de la prévention primaire et secondaire des maladies hivernales. Il a aussi un rôle important à jouer pour limiter la transmission de cette pathologie.

Comme un grand nombre de pathologies virales la guérison intervient spontanément en quelques jours. Cependant, pour éviter la déshydratation et soulager les symptômes, la prise de médicaments peut être aidante. Depuis quelques années, les traitements de la gastro-entérite évoluent. De nombreux retraits d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les moins de 2 ans se succèdent laissant un vide thérapeutique pour cette tranche d'âge.

En février 2019, l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a recommandé de ne plus donner de Smecta® (Diosmectite) aux enfants de moins de 2 ans. Un risque de passage du plomb dans le sang chez les patients traités par les argiles est évoqué.

Nous pouvons alors nous demander : - Que reste-t-il en officine pour soigner ces nourrissons atteints de diarrhées virales ?

Dans un premier temps, nous allons faire un rappel concernant la gastro-entérite. Puis nous développerons sa prise en charge globale. Une comparaison des traitements des années 2000 à aujourd'hui sera présentée. Nous formulerons également un avis sur la toxicité d'un de ces médicaments ne pouvant plus être employé chez les nourrissons.

Partie I

Les données sur la gastro-entérite chez les moins de 2
ans

1 Généralités

1.1 Epidémiologie

Dans le monde, la gastro-entérite et surtout la diarrhée, est la deuxième cause de mortalité chez l'enfant de moins de 5 ans. En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 525 000 le nombre de décès liés à la diarrhée sur 1,7 milliards d'enfants infectés.

(1) Ces pathologies peuvent entraîner de fortes déshydratations avec une perte en sels minéraux nécessaire à la survie humaine. Des facteurs infectieux, la contamination hydrique et alimentaire ainsi que la fragilité des enfants (dénutris, carencés) contribuent à cette mortalité élevée.

Dans les pays industrialisés, la gastro-entérite est quant à elle d'intensité modérée et d'évolution favorable. Elle est responsable néanmoins, d'une morbidité importante : plus de 21 millions d'épisodes de gastro-entérites aiguës constatés chaque année en France, dont une incidence maximale chez les enfants de moins de 4 ans. (2)

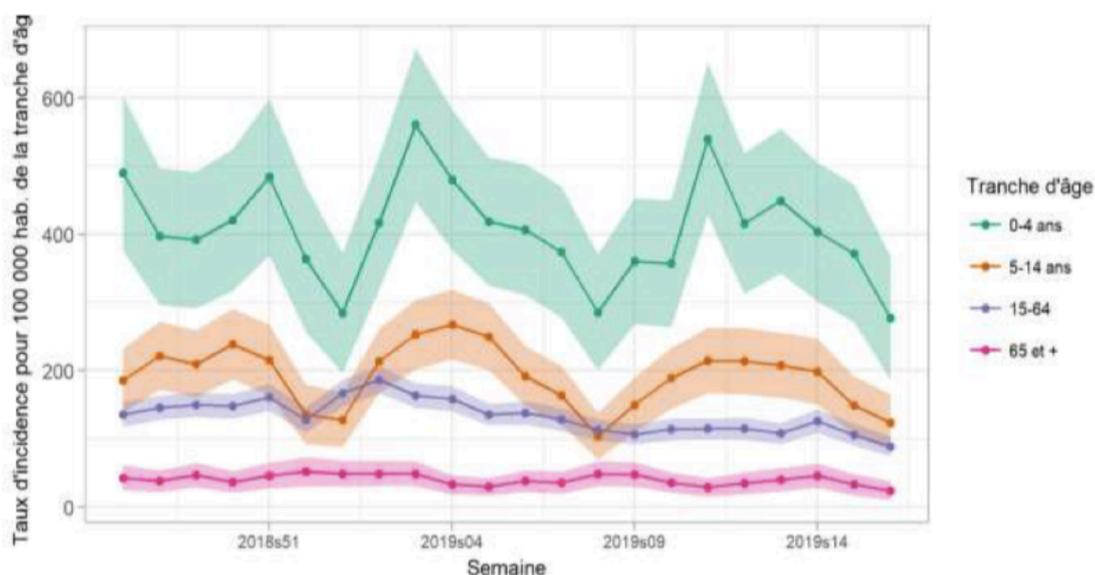


Figure 1 Evolution de l'incidences hebdomadaires des cas de diarrhées aiguës vus en consultation de médecine générale en fonction de l'âge durant la saison hivernale 2018/2019 (3)

En France, chaque année, la gastro-entérite aiguë représente 1,4 à 4 millions de consultations en médecine générale selon les données du Réseau Sentinelles surtout lors des deux premières semaines de janvier. On peut noter une augmentation du nombre de gastro-entérites chaque hiver en France et dans les pays européens. (3)

1.2 Etiologie

La diarrhée aiguë est plus fréquemment d'origine infectieuse (virales, bactériennes et parasitaires). Elle peut aussi être liée à des phénomènes iatrogéniques comme la prise d'antibiotiques ou allergiques comme par exemple en réaction aux protéines de lait de vaches.

L'étiologie infectieuse est essentiellement d'origine virale se manifestant par une diarrhée aiguë liquidienne d'installation rapide après une courte période d'incubation (quelques jours chez le jeune enfant). Cette diarrhée est accompagnée de nausées, vomissements, fièvre modérée, douleurs abdominales voire de rectorragies.

Plusieurs virus peuvent être en cause comme les Rotavirus, Norovirus, Calcivirus, Astrovirus, Adénovirus entériques 40 et 41.

Les Rotavirus sont les principaux agents pathogènes responsables de la diarrhée sévère chez le nourrisson et les jeunes enfants (70% des gastro-entérites chez les moins de 1 an). (4) Ils appartiennent à la famille des *Reoviridae*. Ce sont des virus non enveloppés, à ARN doubles brins.

On considère qu'à l'âge de 3 ans, tout enfant a été contaminé au moins une fois par le Rotavirus quel que soit le statut socioéconomique et familial de l'enfant. L'intensité de l'infection va décroître au fur et à mesure des infections. On dit que le premier contact avec le virus est le plus sévère. De ce fait il atténue la morbidité des infections ultérieures.

Le mode de transmission du Rotavirus est principalement la voie féco-orale directe (manuportage) ou indirecte (au contact d'objets ou de surfaces contaminées). Sa grande stabilité dans l'environnement permet au virus de survivre plusieurs semaines sur les surfaces inertes et au moins 4h sur les mains.

L'excrétion du Rotavirus dans les selles débute 3 à 5 jours avant l'apparition de la diarrhée et se prolonge jusqu'à 15 jours après l'arrêt. La contagiosité se prolonge sur un laps de temps très long.

Les nourrissons sont donc les plus vulnérables car mettant leurs doigts et des objets à la bouche fréquemment. Les soins (changements de couches) et la collectivité peuvent majorer le risque de contamination. (5)

La transmission du virus se fait tout de même par un contact rapproché et fréquent.

Il est important de noter la résistance du Rotavirus aux savons classiques et désinfectants, néanmoins la solution hydro alcoolique peut limiter la transmission.

Finalement le Rotavirus est le virus de la gastro-entérite dans les pays industrialisés provoquant de nombreuses épidémies tout au long de l'hiver. Il a une action directe sur l'intestin par sa forme et sa pathogénicité.

1.3 Physiopathologie de la gastro-entérite

Nous allons détailler la physiopathologie de la gastro-entérite à Rotavirus, étant le pathogène le plus courant dans les gastro-entérites aiguës chez l'enfant de moins de 2 ans.

Comme vu précédemment le Rotavirus est un virus nu donc résistant dans le milieu extérieur pendant des mois. Sa dose pathogène est estimée à seulement 10 - 100 virions, or un enfant ayant une diarrhée à Rotavirus excrète jusqu'à 100 000 milliards de particules par gramme de selle. (6)

C'est aussi un virus très résistant au pH acide de l'estomac et aux enzymes digestives (lipases, protéases) pouvant avoir une action directe sur le système digestif.

Ce virus infecte les villosités des cellules épithéliales matures de la muqueuse de l'intestin grêle (entérocytes) et les détruit. Ce phénomène entraîne un raccourcissement des villosités donnant des entérocytes immatures. L'activité enzymatique de l'intestin est alors diminuée.

Finalement on retrouve une diminution de l'absorption intestinale associée à une augmentation de la sécrétion, soit par atteinte directe de la muqueuse, soit par l'action des entérotoxines : on parle de diarrhée sécrétoire, motrice, par malabsorption et de diarrhée osmotique.

1.3.1 Diarrhée sécrétoire

La diarrhée sécrétoire est liée à l'infection des entérocytes matures par le virus en lui-même. Ce dernier est internalisé par endocytose.

Les Rotavirus se répliquent dans la cellule et de nouvelles particules et protéines virales sont libérées dans la lumière intestinale, du fait de la lyse des entérocytes infectés.

Ces nouvelles particules virales vont alors infecter les entérocytes adjacents entraînant une extension de la pathologie.

Une des protéines libérées, NSP4, active la sécrétion de chlore et d'eau par les entérocytes. Un afflux d'eau est alors retrouvé dans la lumière intestinale : la protéine NSP4 agit comme une entérotoxine. Cette protéine peut aussi altérer l'intégrité épithéliale et contribuer à l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Il est important de noter la disparition progressive des récepteurs à NSP4 avec l'âge. Cet élément physiopathologique expliquerait la sévérité de la maladie chez le nourrisson et sa relative bénignité à l'âge adulte.

1.3.2 Diarrhée motrice

L'accélération du transit intestinal est retrouvée dans la gastro-entérite par Rotavirus. On parle de diarrhée motrice.

Elle est la conséquence de la distension intestinale liée à la hausse du volume intra-luminal (diarrhée sécrétoire). Ce phénomène stimule le péristaltisme.

Cette accélération du transit a un double effet : il accélère l'éradication du virus et de ses toxines (phénomène wash-out), mais il diminue le temps de contact muqueux avec l'eau, les électrolytes et les nutriments : on note une baisse de leur absorption.

1.3.3 Malabsorption

L'architecture des entérocytes (villosités) est détruite aboutissant à une réduction de la surface d'absorption. La diarrhée motrice, comme vu précédemment, aggrave le phénomène par diminution du temps de contact avec les nutriments.

La disparition de la muqueuse peut déclencher une insuffisance en enzymes comme les lactases, maltases, et saccharases-isomaltases (les disaccharidases). Ces enzymes sont présentes dans la bordure en brosse entérocytaire.

La diminution de l'activité de ces enzymes est consécutive à une malabsorption des hydrates de carbones. Attention, la diminution de l'activité des dissaccharidases n'est pas corrélée à l'intensité des lésions histologiques.

Les conséquences de ces phénomènes vont être une malabsorption globale plus ou moins marquée.

1.3.4 Diarrhée osmotique

Les trois manifestations décrites précédemment (diminution généralisée de l'absorption, accélération du temps de transit et destruction des villosités), provoque une persistance des sucres dans la lumière intestinale. Un appel d'eau de la paroi intestinale vers la lumière en raison de l'hyperosmolarité provoquée par la présence des sucres est responsable d'une diarrhée dite osmotique.

De plus, une modification du cytosquelette des entérocytes, entraîne une ouverture des jonctions serrées intercellulaires. Une augmentation de la perméabilité intestinale est alors présente.

1.3.5 Guérison

La guérison fait appel à deux mécanismes distincts : le wash-out et la réponse immunitaire.

Le premier est purement mécanique. L'accélération du transit (comme vu précédemment), permet une élimination rapide du virus et de ses toxines de l'intestin. Il ne faut pas bloquer cette élimination.

L'inoculation du virus vivant se répliquant stimule le système immunitaire (réponse immunitaire cytotoxique par les lymphocytes T). Cette réponse permet d'éliminer le virus mais en aucun cas ne protège contre l'infection. On parle d'immunité éphémère.

Au vu de la variabilité du virus et de la réponse immunitaire de bas grade, un nourrisson peut de nouveau contracter une gastro-entérite à Rotavirus au cours de sa jeunesse.

Il est important de noter que le temps de l'infection dépend de l'élimination du virus mais aussi de l'état de santé de l'individu. Un enfant avec une dette nutritionnelle préalable ou maintenue au cours de l'épisode aigu d'une malnutrition mettra plus de temps à guérir. Une pérennisation des troubles et une détérioration de l'état général sont à prévoir.

Finalement la gastro-entérite à Rotavirus, est une pathologie fréquente avec une physiopathologie complexe. Une bonne connaissance de ce virus et des différents types de diarrhées est nécessaire afin de prendre en charge cette pathologie chez les enfants de moins de 2 ans.

2 La prise en charge

2.1 Les signes de gravités

Les patients, face à une diarrhée, se rendent généralement à l'officine de proximité, pour un premier avis. Le pharmacien doit alors évaluer l'existence éventuelle d'une déshydratation (signe majeur d'une gastro-entérite) afin de réorienter l'enfant vers une structure adaptée (pédiatre, médecin généraliste, hôpital).

Un nourrisson est composé à 80% d'eau, contre 60% chez un adulte. Son bilan hydrique peut être rapidement modifié si les pertes augmentent (vomissement, diarrhées).

Âge	Eau totale (% poids corporel)
Prématuré	83
Nouveau-né à terme	79
3 mois	72
1 an	65
5 ans	62
15 ans	58

Tableau 1 Variation du volume de l'eau totale de l'organisme en fonction de l'âge

L'équilibre hydrique est déterminé par l'entrée d'eau (boisson, alimentation, métabolisation), et les sorties (transpiration, urine, selles). Un nourrisson ne manifeste pas sa soif, ses besoins hydriques sont donc difficiles à évaluer. Certaines situations, comme la gastro-entérite (augmentation des sorties en eau doublées voir triplées) nécessite un apport supérieur, face au risque d'une déshydratation. Cette dernière est le risque majeur de la gastro-entérite.

La déshydratation détermine trois stades de gravité pour une diarrhée [7] :

- diarrhée aiguë bénigne
- diarrhée aiguë d'intensité modérée
- diarrhée sévère avec signes de déshydratation marquée

Degré de déshydratation	Perte de poids corporels	Prise en charge	Signes cliniques
Légère	< 5%	Ambulatoire	Peu ou pas
Modérée	5-9%	Ambulatoire avec une réévaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Persistance du pli cutané - Fièvre - Perte d'appétit - vomissement
Sévère	> 10%	Hospitalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Persistance du pli cutané - cernes - Fontanelle antérieure creuse - Sécheresse des muqueuses - Pleurs sans larmes - Perte de conscience

Tableau 2 : Classification de la déshydratation

La principale complication d'une déshydratation est le choc hypovolémique. C'est une urgence vitale, car non corrigé, il provoque une défaillance multiviscérale.

Attention, tout nourrisson de moins de 6 mois est considéré comme à risque. Il nécessite obligatoirement l'avis d'un médecin et d'une réévaluation clinique voire d'une hospitalisation.

Le pharmacien devra systématiquement interroger les parents face à une diarrhée du nourrisson :

- Combien de selles et/ou de vomissements a émis votre enfant ? Depuis combien de temps ?
- A-t-il de la fièvre ?
- Quelle est son alimentation habituelle ? Que lui donnez-vous à manger depuis l'apparition des symptômes ? A-t-il du mal à s'alimenter ou à boire ?
- Avez-vous pesé votre enfant ? A-t-il perdu du poids ?
- Trouvez-vous une modification dans le comportement de votre nourrisson ?

Ces questions permettent de mettre en avant les situations à risques.

Le pharmacien ne doit pas avoir le rôle d'un médecin, ce d'autant qu'il ne peut/doit pas réaliser un examen clinique. Il conseille et rappelle les conduites à tenir en cas de diarrhée aiguë bénigne et réoriente le patient dans les autres situations.

Finalement les nourrissons (6 mois – 2 ans), présentant une gastro-entérite sans signe de gravité, peuvent rester à domicile (après une consultation ou non chez un médecin).

Une surveillance parentale est nécessaire afin de contrôler de possibles symptômes persistants :

- vomissement plus de 4 par jour ;
- selles liquides et/ou molles plus de 8 par jour ;
- respiration rapide ;
- yeux creux ou cernés ;
- enfant apathique, hypotonique
- enfant refusant les boissons.

Une diarrhée chez le nourrisson ne devra jamais être banalisée mais toujours surveillée et prise en charge.

2.2 Les recommandations actuelles

Les bonnes pratiques de soins sont celles qui respectent les recommandations. Les directives varient d'un pays à l'autre en fonction du besoin des populations et du contexte socio-économique et culturel. On retrouve plusieurs niveaux d'instances :

- Internationales : OMS (Organisation Mondiale de la Santé)
- Européennes : ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)
- Nationales : SFP (Société Française de Pédiatrie), HAS (Haute Autorité de Santé)

En France, les recommandations sont donc adaptées à notre système de santé : elles respectent les recommandations de la HAS et de l'ESPGHAN.

Dans la plupart des cas, la gastro-entérite est spontanément résolutive. La prise en charge est ambulatoire sauf en cas de signes de gravité comme la déshydratation sévère, ou de situations complexes : parents n'ayant pas la capacité à réagir, nourrissons malnutris ou carencés, enfants présentant des antécédents digestifs, impossibilité d'une prise de Solutés de Réhydratation Orale (SRO), ou en cas d'autres causes de gastro-entérites.

Les situations à risques (*Cf. 2.1 Les signes de gravités*) doivent être écartées dès le début de l'analyse des symptômes.

La prise en charge est en général préventive et symptomatique : il n'existe pas de traitement antiviral spécifique du Rotavirus.

Les mesures préventives sont fondamentales pour limiter la contamination et la transmission interhumaine : le respect des règles d'hygiène est indispensable. Deux vaccins antirotavirus ont vu le jour en 2006, afin de limiter aux maximums les épidémies de gastro-entérites.

La **réhydratation orale** et la **réalimentation précoce** constituent les deux phases essentielles du traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson.

La réhydratation précoce par les SRO, permet une restauration des équilibres hydro-électrolytiques et d'éviter une déshydratation majeure de l'enfant.

La réalimentation précoce, accélère le retour normal de l'état nutritionnel. Il diminue également la fréquence et la durée de la gastro-entérite. La résolution des anomalies de la perméabilité intestinale sera plus rapide avec cette réalimentation précoce.

Par ailleurs, les traitements médicamenteux, anti-diarrhéiques et anti-émétiques sont contestés. De nombreuses AMM chez les enfants de moins de 2 ans ont été retirées pour le traitement de la gastro-entérite du nourrisson.

Le médicament recommandé pour cette population est le Racécadotril : inhibiteur de l'enképhalinases produisant un effet anti-sécrétoire digestif. Ce médicament a peu d'effets indésirables et a démontré son efficacité pour la gastro-entérite de l'enfant.

Les anti-émétiques sont à limiter, mais possèdent une AMM pour cette population. Les vomissements sont le plus souvent transitoires et brefs. Les vomissements incoercibles nécessitent une hospitalisation et une réhydratation par voie parentérale.

D'autres principes, non recommandés en première intention, mais utilisés dans la pratique seront développés au cours de cette thèse.

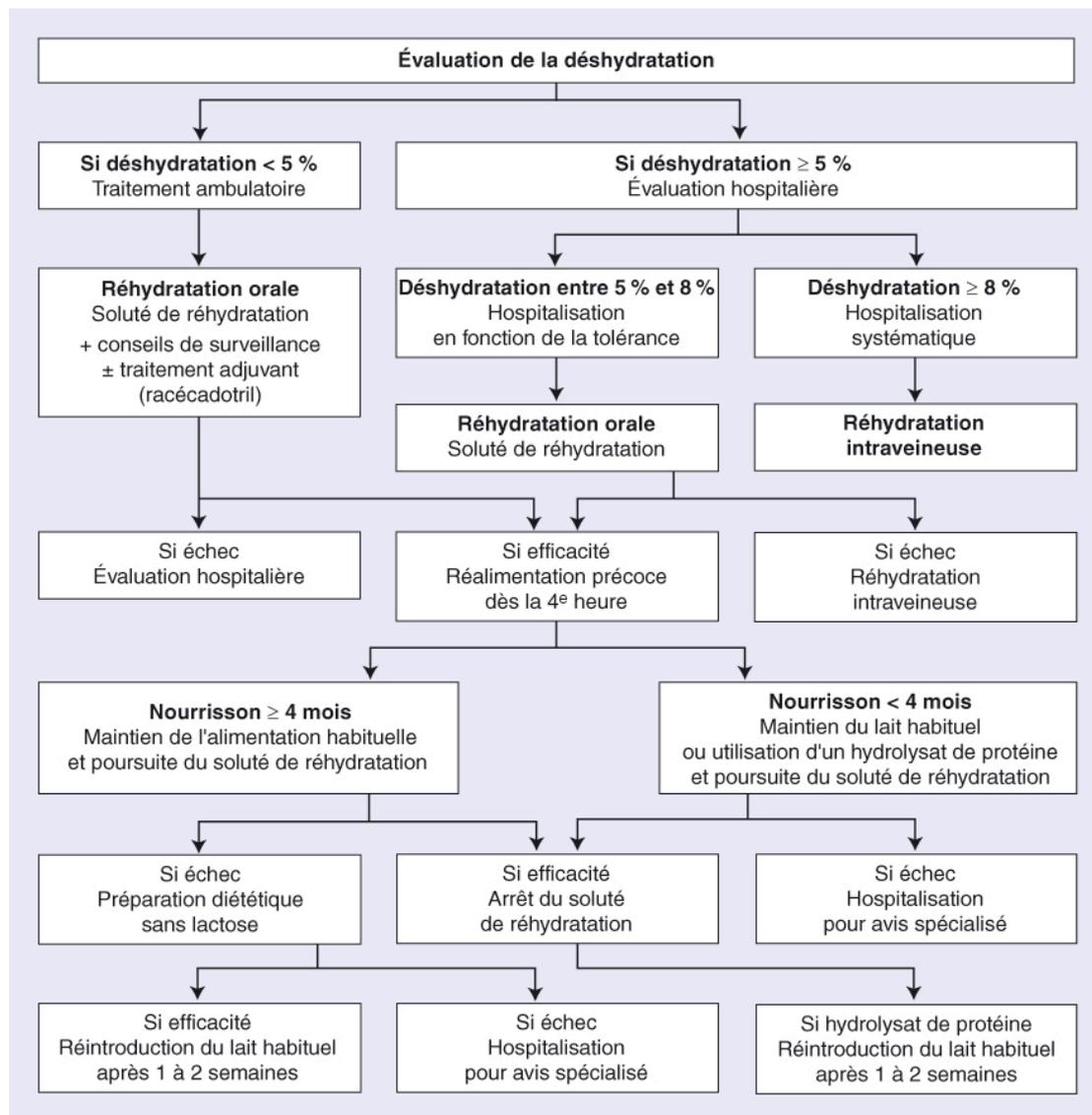


Figure 2 : Arbre décisionnel face à une gastro-entérite chez le nourrisson de moins de 2 ans (7)

En pharmacie, c'est la partie gauche du schéma qui nous intéresse : un nourrisson avec une légère déshydratation, « *déshydratation < 5%* ».

L'enfant ayant moins de 6 mois ou très déshydraté doit, comme vu précédemment, être dirigé rapidement vers une structure de soin adaptée pour un bilan complet de sa déshydratation.

La réhydratation par voie orale est le traitement le plus important dans la prise en charge de la gastro-entérite.

Il existe d'autres traitements dits adjuvants : les probiotiques de type levures ou les probiotiques de types micro-organismes. Ces derniers ont une action au niveau de la consistance et de la fréquence des selles. Ils sont de plus en plus utilisés et conseillés pour pallier au manque de traitements disponibles dans cette pathologie (Cf. 2.6 *Les probiotiques*).

Pour la population pédiatrique une autre recommandation a été émise par l'OMS et l'UNICEF, préconisant une supplémentation en zinc à la dose de 20 mg par jour pendant 10 à 14 jours chez les enfants présentant une diarrhée aiguë ou 10 mg par jour pour les nourrissons de moins de 6 mois. Cette recommandation est valable pour les pays en voie de développement afin d'éviter des symptômes sévères et prolongés.

Dans nos pays, cette supplémentation systématique n'est pas nécessaire : la carence en zinc étant peu fréquente. (7)

Finalement, les recommandations préconisent un traitement symptomatique, basé sur la réhydratation par voie orale associée à une réalimentation précoce, et par de la prévention. La stratégie de vaccination varie en fonction des politiques nationales de chaque pays. Les règles de prévention doivent être adaptées en fonction de l'âge du malade.

Comme nous allons le voir, le pharmacien est le professionnel de santé qui doit s'engager au maximum dans cette prévention.

2.3 La prévention

La prévention de la gastro-entérite est le moyen d'éviter la transmission du virus et la contamination interindividuelle. Elle permet de limiter au maximum les épidémies que l'on retrouve chaque année dans notre pays.

La prévention permet également de réduire les coûts induits par cette pathologie, du fait du grand nombre d'interventions médicales nécessaires (visite chez le médecin, hospitalisation, etc).

En raison du jeune âge des enfants touchés par la gastro-entérite à Rotavirus, le coût global est majoré par l'impact familial et professionnel dû aux arrêts de travail nécessaires pour la garde de l'enfant malade.

Il existe trois types de préventions : primaire, secondaire et tertiaire. Celle qui nous intéresse est la prévention primaire. Elle regroupe les actes destinés à diminuer l'incidence de la gastro-entérite.

On va retrouver des gestes simples mais efficaces, destinées à limiter la transmission. Ces attitudes doivent être adaptées à l'âge du patient.

Les vaccins font partie intégrante de la prévention primaire : ils permettent de lutter contre les maladies mais également d'éviter leur propagation.

2.3.1 Les gestes barrières généraux

Comme vu précédemment, la transmission du Rotavirus est féco-orale, directe ou indirecte.

Les **mains** sont le vecteur principal de la transmission de cette pathologie par contact direct, en touchant une autre personne. On peut aussi entrer en contact via des objets et/ou des surfaces contaminées, avant de se toucher le visage : bouche, yeux, nez. Ces derniers sont les portes d'entrées pour les « germes ».

Un lavage des mains rigoureux et fréquent doit être réalisé avec du savon liquide et des solutions hydro-alcooliques. Pour être efficace, le lavage doit durer au moins 30 secondes en frottant les ongles, les bout des doigts, la paume, l'extérieur des mains, les jointures et les

poignets. Il faut ensuite se sécher les mains à l'air libre ou avec un linge propre, de préférence à usage unique.

Un enfant ne pensera pas à se laver les mains tout seul. Les adultes doivent rappeler ce geste simple mais efficace pour limiter la transmission.

Plusieurs campagnes de prévention, édictées par Santé Publique France, le Ministère des Solidarités et de la Santé et l'Assurance Maladie, ont vu le jour ces derniers hivers. Des affiches, encarts publicitaires et autres réapparaissent chaque année pour rappeler ces bonnes pratiques.



Figure 3 : Affiche de prévention contre la transmission des virus - hiver 2019 : Maîtriser les bons gestes de l'hiver

Les surfaces inertes (objets, jouets) devront être nettoyées à l'aide de dérivés chlorés ou iodés, d'aldéhydes, de phénols ou d'alcool à 70°. Ces produits représentent un risque toxique pour l'enfant. Ils ne doivent pas être en contact de ces surfaces lors du nettoyage.

2.3.2 Les gestes barrières chez les nourrissons

Le nourrisson et les jeunes enfants ne sont pas aptes pour limiter la transmission. Ce sont les parents ou les encadrants qui doivent être formés aux règles d'hygiène afin de limiter la contamination. Le pharmacien a son rôle à jouer à ce niveau-là.

Le lavage des mains (*cf. 2.3.1 Les gestes barrières généraux*) doit être pratiqué chez l'enfant mais aussi dans l'entourage. Ce geste doit être fait en particulier avant tout contact avec le nourrisson ou lors de la préparation de sa nourriture.

Quelques règles doivent être rappelées à l'entourage :

- ne pas partager le linge de table et de toilette avec les autres membres de la famille
- même chose pour les couverts et biberon ;
- ne pas goûter les aliments de l'enfant avec des ustensiles utilisés ;
- changer régulièrement l'enfant et jeter rapidement les couches souillées dans un sac fermé.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention des transmissions. A chaque délivrance d'ordonnance ou de produits utilisés en cas de gastro-entérite, un rappel de ces règles d'hygiène doit être fournies.

Malgré les progrès, réalisés dans les collectivités (hôpitaux, crèches, écoles, etc), depuis quelques années, ces règles d'hygiènes ne sont pas suffisantes pour enrayer le processus endémique du Rotavirus. La transmission rapide de l'infection entraîne une morbidité des gastro-entérites à Rotavirus élevée et le virus est de plus en plus résistant aux désinfectants habituels.

Ces règles doivent être associées à une amélioration de la prise en charge thérapeutique afin de réduire la transmission : les vaccins (prévention primaire).

2.3.3 La prévention vaccinale

La morbidité importante chaque hiver et la diffusion rapide du Rotavirus dans les collectivités ont poussés les chercheurs à développer un vaccin.

Ce vaccin, au vu des risques dans les pays en voie de développement, a été une priorité mondiale en termes de santé publique : la vaccination semblant représenter le seul moyen efficace contre la gastro-entérite à Rotavirus.

Pour rappel, la primo-infection naturelle aux Rotavirus ne confère pas une réelle immunité. Elle atténue les symptômes et les risques lors d'une prochaine infection (protection contre les formes symptomatiques les plus graves).

L'immunité augmente après chaque épisode de gastro-entérite mais un enfant peut contracter deux diarrhées à Rotavirus d'un même sérotype d'une saison à l'autre voire dans une même saison. L'intérêt du vaccin intervient à ce niveau-là.

2.3.3.1 Présentation des vaccins

Deux vaccins issus de virus vivants atténués sont présents sur les marchés européen et français depuis fin 2006. Ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du médicament (EMA) :

- **Rotarix®** : vaccin monovalent issu d'un Rotavirus humain, souche RIX4414.

Il est indiqué chez les enfants de 6 semaines à 24 semaines, préférentiellement avant l'âge de 16 semaines afin de finir la vaccination avant les 24 semaines de l'enfant.

Son schéma vaccinal comporte 2 doses avec un intervalle de 4 semaines entre les prises.

- **RotaTeq®** : un vaccin pentavalent issu de Rotavirus type G1, G2, G3, G4, P1A réassortants humain-bovin, produits sur cellule Vero. C'est une co-infection d'une souche parentale bovine et de 4 souches humaines.

Il est indiqué chez les enfants de 6 semaines à 32 semaines avec une vaccination en 3 doses : un intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. La première dose doit être administrée au plus tard à l'âge de 12 semaines.

La composition en substances actives des vaccins antirotavirus est donc différente comme le montre le tableau suivant :

	Rotarix®	RotaTeq®
Composition	Rotavirus humain souche RIX4414 appartenant au sérotype G1	Rotavirus réassortants humain-bovin produits sur cellules Vero contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4, P1A
Quantité en antigène par dose	>10 ⁶ DICC ₅₀ 1 dose = 1ml	G1 : > 2,2 x 10 ⁶ UI G2 : > 2,8 x 10 ⁶ UI G3 : > 2,2 x 10 ⁶ UI G4 : > 2,0 x 10 ⁶ UI P1A : > 2,3 x 10 ⁶ UI 1 dose = 2 ml
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour suspension buvable	Solution buvable

Tableau 3 Composition en substances actives des deux vaccins par dose (8)

Les deux vaccins sont administrés par voie orale à l'aide d'une seringue. Ils ne doivent jamais être injectés.

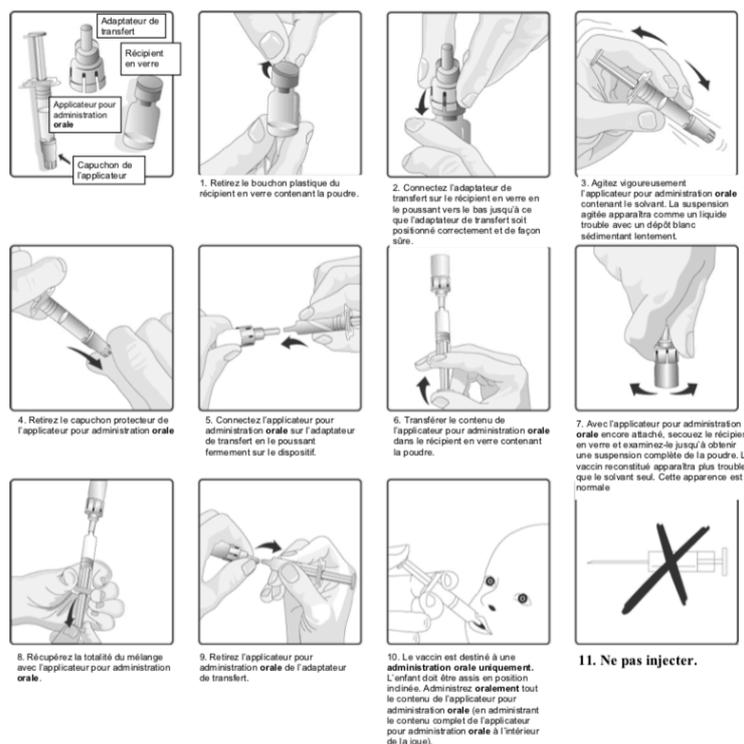


Figure 4 Instruction pour la reconstitution et l'administration du vaccin Rotarix®(9)

Pour administrer le vaccin :	
	Ouvrir le sachet protecteur et retirer le tube unidose.
	Faire descendre le liquide du goulot du tube en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon.
	Ouvrir le tube unidose en 2 mouvements simples: 1. Percer le goulot du tube en vissant le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'au blocage.
	2. Tourner le bouchon dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour le retirer.
	Placer l'embout dans la bouche contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Administrer la dose en pressant délicatement le tube jusqu'à ce que celui-ci soit complètement vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans le goulot.)
Jeter le tube vide et le bouchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.	

Figure 5 Instruction pour l'administration du vaccin RotaTeq®(10)

Aucune donnée de tolérance, immunogénicité ou d'efficacité n'est communiquée en cas de modification du schéma vaccinal et de changement de traitement : on ne peut basculer d'un vaccin à l'autre (les mélanges entre Rotarix® et RotaTeq® ne sont pas possibles).

Une co-administration avec les 11 autres vaccins pédiatriques obligatoires est possible : Vaccin diphtérie – tétanos – poliomyélite – coqueluche, vaccin méningocoque C, vaccin Haemophilus Infuenzae, vaccin hépatite B, vaccin rougeole- oreillons – roséole, vaccin pneumococcique. (9)(10)

2.3.3.2 L'efficacité

Une étude de cohorte prospective, IVANHOÉ , menée au CHRU de Brest, sur plus de 4600 nourrissons, a mis en évidence l'efficacité du vaccin anti-Rotavirus, RotaTeq® en France.

Une offre de vaccination généralisée et gratuite a été proposée de mai 2007 à mai 2009 pour tous les nourrissons concernés par cette étude. La vaccination a été réalisée par les centres de PMI, les pédiatres et les médecins généralistes de la Communauté Urbaine de Brest.

Les données recueillies rétrospectivement de juin 2002 à décembre 2006, ont permis de modéliser la survenue des gastro-entérites jusqu'en décembre 2006.

Une évaluation prospective a mis en évidence l'impact de la campagne de vaccination lors des épidémies des hivers 2007-2008 et 2008-2009 par rapport aux données épidémiologiques de 2002 à 2006 sans la vaccination.

L'intensité des épidémies peut modifier la morbidité des gastro-entérites à Rotavirus. Ce biais a été pris en compte dans les résultats.

Lors de l'épidémie 2008-2009, le nombre observé d'hospitalisations de nourrissons de moins de 2 ans pour les gastro-entérites à Rotavirus a diminué de moitié pour une couverture vaccinale estimée à 47%.

Une immunité de groupe par la vaccination peut être suggérée : une réduction plus importante du nombre d'hospitalisation et de consultations a été notée lors de l'épidémie 2008-2009 par rapport à la couverture vaccinale. On a bien une relative réduction du risque d'hospitalisation.

Finalement cette étude française met en évidence l'efficacité et l'influence de ce vaccin.

Un impact sur les souches circulantes peut apparaître suite à l'arrivée de vaccins. Une surveillance depuis l'introduction de Rotarix® et RotaReq® a été menée dans différents pays. Malgré une diversité au fil du temps des sérotypes depuis la généralisation de ces vaccins dans certains pays, il est difficile de lier ce changement à leur introduction sur le marché. La modification des souches n'est pas marquante. Il est toutefois nécessaire de continuer à surveiller les sérotypes circulants lors des épidémies.

Une amélioration des vaccins doit être faite pour conserver leur efficacité en cas de glissement antigénique majeur. (11)

Ces vaccins ont donc prouvé leur efficacité mais présentent des inconvénients.

2.3.3.3 La tolérance

Une grande tolérance vis-à-vis de ces deux vaccins a été prouvée. Les effets indésirables retrouvés sont en général peu sévères et sur une durée très courte. On retrouve un manque d'appétit ou une irritabilité chez les nourrissons.

Attention deux effets indésirables graves peuvent survenir, mais ils sont très rares : les allergies au vaccin, et les invaginations intestinales aiguës (IIA).

Les parents doivent être sensibilisés aux premiers signes évocateurs d'une IIA dans le mois qui suit la vaccination : une consultation rapide est nécessaire pour un enfant algique ne s'alimentant plus ou vomissant.

Précédant la commercialisation de ces deux vaccins, un produit avait été mis sur le marché américain dans les années 90 : le RotaShield® (premier vaccin antirotavirus). L'efficacité vaccinale était marquante : supérieure à 90% sur les hospitalisations et les formes graves et supérieur à 50% pour l'ensemble des gastro-entérites.

Dans l'année suivant sa commercialisation, une augmentation de l'incidence des invaginations intestinale aiguë dans la semaine suivant la première dose de vaccin a été détectée. Ce constat a entraîné un arrêt de commercialisation du RotaShield®.

L'IIA conduit à une obstruction voire une occlusion intestinale, pouvant nécessiter un lavement ou une intervention chirurgicale. Cette affection est grave et potentiellement mortelle (en cas de retard de sa prise en charge).

Les deux vaccins actuellement commercialisés en France, Rotarix® et RotaTeq® ont démontré, avant leur mise sur le marché, leur efficacité mais aussi leur innocuité.

Du fait des problèmes rencontrés par le précédent vaccin, des données quant au risque d'IIA ont été fournies aux différentes agences : aucune augmentation du risque d'IIA n'a été

déecté dans les études cliniques de phase III (étude réalisée sur une population de 60 000 à 70 000 nourrissons).

Après leur mise sur le marché un système de surveillance renforcé a été mis en place. Une légère augmentation du risque d'IIA dans la semaine qui suit la première administration a été détectée en post-AMM.

Différentes études, dans de nombreux pays, ont été menées : il existe un possible risque accru d'IIA suivant la première dose administrée de ces vaccins.

Statistiquement en France, le nombre d'IIA idiopathiques est de 32 cas pour 100 000 naissances chez les enfants de moins de 1 an. Cette incidence est plus marquée chez les 6 - 12 mois. Il y aurait donc 256 IAA idiopathiques par an avant l'âge de 1 an dont 90 avant 6 mois. L'estimation du nombre de cas additionnels liés à l'introduction de la vaccination serait de 11 cas avec une couverture vaccinale de 100%. Ce risque est limité si la vaccination est faite avant 6 mois et si une éducation est faite aux parents est faites sur les risques d'une IIA. (11)

En 2010, des fragments d'ADN de Circovirus porcins (virus de la famille des *Circoviridae*) et des particules virales ont été mis en évidence dans les vaccins anti Rotavirus. Cette contamination avait pour origine le processus de fabrication du vaccin : à base de pancréas d'origine porcine.

Une évaluation du risque pour la santé publique a été dirigée par l'EMA. L'analyse de données cliniques rétrospectives conclut, en novembre 2010, à une absence de risque pour la santé publique. Elle confirme aussi le profil de sécurité des deux vaccins Rotarix® et RotaTeq® : aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté à l'échelon international concernant cette contamination.

Les deux laboratoires fabricants se sont quant à eux engagés à produire des vaccins sans Circovirus porcins. (12)

Tous ces éléments ont permis d'établir des recommandations au niveau international et français.

2.3.3.4 Les recommandations

L'OMS recommande la généralisation des vaccins antirotavirus pour tous les nourrissons, en particulier dans les pays en voie de développement.

A l'échelle mondiale, plus de 30 pays inscrivent un vaccin contre le Rotavirus dans leur calendrier vaccinal. La prise en charge et la recommandation varient toutefois en fonction du pays. (13)

Quelques exemples :

Pays	Recommandation de vaccination universelle	Prise en charge Rotarix® et/ou RotaTeq®
Allemagne	Oui (2013)	Oui
Belgique	Oui, nourrissons < 6 mois (2006)	Oui
Espagne	Non	Non
Italie	Régionale (2008)	10/ 21 régions
Royaume-Uni	Oui (2009)	Oui
Australie	Oui	Oui
Canada	Oui, nourrissons < 8 mois, sans antécédents d'IIA, non immunodéprimés (2010)	4/10 régions
Etats-Unis	Oui (2006)	Oui

Tableau 4 : Recommandations et prise en charge internationales des vaccins Rotarix® et RotaTeq®

En France, la vaccination des nourrissons contre le Rotavirus, **n'est pas recommandée dans le calendrier vaccinal français**. Elle peut être proposée à titre individuel par le médecin traitant après une évaluation médicale.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommandait en novembre 2013 l'introduction de la vaccination des nourrissons sous conditions d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Deux ans plus tard, en 2015, du fait de la notification de certains cas graves d'IIA (décès,

résections), le HCSP suspend la recommandation de vaccination des nourrissons contre les infections à Rotavirus en population générale. (14)

Ces vaccins ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. La commission de la transparence a donné un avis défavorable, en avril 2015, à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, des vaccins Rotarix® et RotaTeq®. Le Service Médical Rendu (SMR) est, selon elle, insuffisant dans l'immunisation active des nourrissons pour la prévention des gastro-entérites pour une prise en charge nationale.

Lorsque les règles de réhydratations orales sont bien prescrites, et suivies, la mortalité est faible ; aussi, le rapport coût/bénéfice est défavorable déterminant une faible utilité du vaccin selon les autorités françaises.

Au final, le coût moyen global de la vaccination contre le Rotavirus est donc de 150€ par enfant à la charge de la famille.

De nombreux organismes européens comme l'ESPGHAN ou encore l'ESPID, regrettent la non recommandation française du vaccin, en affirmant qu'une vaccination systématique est fortement souhaitable en France pour tous les nourrissons, exceptés les enfants souffrant de déficit immunitaire ou de pathologies digestives sévères. (15)

Pour ces organismes :

- les réponses ont été apportées concernant la présence de Circovirus et le risque d'IIA
- l'efficacité des deux vaccins a été démontrée dans de nombreux pays
- le vaccin n'a pas modifié significativement les souches circulantes.

Finalement l'utilité et l'avis sur ces vaccins divergent selon les autorités et les pays dans le monde. Les différences socio-économiques, culturels et épidémiologiques jouent sur la prescription de ces vaccins : les prescripteurs et les parents sont libres de leurs choix.

A contrario, le corps médical doit suivre les recommandations en terme de traitements telle que la réhydratation, pilier central de la prise en charge des gastro-entérites à Rotavirus.

2.4 La réhydratation : solutés de réhydratation oral

La réhydratation par les solutés de réhydratation orale (SRO) est, comme vu précédemment, le traitement de première intention.

En dehors des situations à risques vu précédemment (2.1 Les signes de gravités), **les SRO doivent être proposés systématiquement**. Les vomissements chez l'enfant diarrhéique ne sont pas une contre-indication à la réhydratation orale. Ces expulsions peuvent être le signe d'une cétose du jeûne, et disparaître avec l'administration orale en prises fractionnées d'un soluté avec des glucides.

Il existe 4 types de SRO :

- les solutés classiques : 90 mmol/L de sodium pour une osmolarité de 311 mOsm/L
- **les solutés à osmolarité réduite** : 75 mmol/L de sodium, 75 mmol de glucose pour une osmolarité de 245 mOsm/L
- **les solutés à osmolarité hypotonique** : 60 mmol/L de sodium, pour une osmolarité < 270 mOsm/L
- les solutés pour enfants dénutris : enrichis en magnésium, zinc, cuivre, potassium et contenant moins de sodium que les solutés classiques.

La Société Européenne de Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a émis des recommandations sur la composition optimale de ces solutés. Les solutés à osmolarité réduite, et les solutés hypotoniques sont les deux retenus en cas de gastro-entérite dans les pays industrialisés.

Sept SRO sont commercialisés en France. Ces médicaments bénéficient d'un remboursement sur prescription médicale à hauteur de 65% par l'assurance maladie (soit 6,20€) chez les enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhée aiguë.

Spécialités	Calories kcal/L	Osmolarités mOsm/L	Glucides g/L	Sodium mmol/L	Potassium mmol/L	Citrates mmol/L
Recommandations de L'ESPGHAN	-	200-250	14-20	60	20	10
ADIARIL	104	250	26	60	20	10
ALHYDRATE	330	270	82,5	60	20	18
FANOLYTE	64	240	16	60	20	10
GES 45	160	250	40	56	25	15
HYDRIGOZ	330	270	82,5	60	24,5	18
PICOLITE	356	268	89	60	24,5	13,4
VIATOL	80	245	20	50	25	12,5

Tableau 5 Recommandations et compositions des solutés de réhydratations (16)

L'osmolarité recommandée (200-250 mOsl/L) par la ESPGHAN permet une diminution de la fréquence des perfusions intraveineuses ainsi que du poids des selles et des vomissements. Le glucose facilite l'absorption de l'eau et du sodium par l'organisme permettant une baisse des vomissements. Il permet également l'acceptabilité de la solution par l'enfant et un apport énergétique minimal.

Le sodium est nécessaire pour compenser les pertes liées à la diarrhée et éviter l'hyponatrémie. Le citrate permet de compenser l'acidose. Finalement les SRO ont été optimisés afin de répondre aux différents types de diarrhées.

Les SRO se présentent sous forme d'une poudre à diluer dans 200 ml d'eau sans aucun ajout. Ils doivent être conservés au réfrigérateur et utilisés dans les 24 heures suivant leur reconstitution.

Il faut débiter le traitement par de petites quantités à intervalles très rapprochés : 5ml toutes les deux à trois minutes afin d'éviter les vomissements. Les quantités sont ensuite augmentées graduellement tout en diminuant la fréquence des prises. (17)(18)

Si l'âge le permet le soluté peut être laissé à l'enfant afin qu'il adapte lui-même les prises à ses besoins.

Pour une déshydratation légère à modérée, on compte 150ml/kg/24h si le poids de l'enfant est inférieur à 5kg, et 120 à 150ml/kg/24h au-delà de 5kg. Dans les six premières heures 40 à 50 ml/kg doivent être bus.

Les parents face à la diarrhée peuvent être légitimement inquiets. Il faut les rassurer et leur rappeler qu'une augmentation de la fréquence des selles peut être observée au cours des premières heures du traitement par les SRO. Elle n'est pas le signe d'une inefficacité et il est donc important de continuer la réhydratation.

La diarrhée s'arrêtera par elle-même au bout de quelques jours. Les SRO sont là pour éviter les risques liés à ce symptôme mais ils ne traitent pas la diarrhée en soi.

Les préparations maisons et autres méthodes de « grand-mère » sont à bannir :

- Les sodas et boissons sucrées vendus en supermarché sont pauvres en sodium et hyperosmolaire pouvant aggraver la diarrhée par appel osmotique.
- Le Coca-Cola®, en situation isolée, bien que trop sucré, hyperosmolaire, pauvre en sodium et en potassium, présente a l'intérêt d'être disponible partout dans le monde. Il peut être modifié afin d'obtenir une solution plus ou moins acceptable : 500ml de Coca-cola® non light mais décaféiné et dégazéifié + 500ml d'eau plate embouteillée ou bouillie + 1 cuillère à café de sel + une cuillère à café de jus de citron. (16)
- L'eau de cuisson du riz apporte de l'eau et du sodium (si la préparation a été salée lors de la cuisson), mais la concentration en glucide est trop faible.
- La soupe de carottes par son pouvoir absorbant masque la diarrhée mais sa composition en sodium, potassium et calories varie suivant sa cuisson.

L'utilisation de SRO contenant moins de 40 mmol/L de sodium est à proscrire. Elle peut conduire à une hyponatrémie, surtout si les pertes fécales sont élevées. (16)

Finalement ce sont les SRO qui sont les plus efficace grâce à leurs apports en glucides et minéraux suffisants pour lutter contre la déshydratation de l'enfant.

Attention, si des troubles de la conscience, des vomissements incoercibles apparaissent ou si le contexte socioculturel ne permet pas d'assurer les mesures thérapeutiques simples et une surveillance fiable, il ne faut pas introduire une réhydratation par voie orale. Dans ces cas, la solution est l'hospitalisation pour une prise en charge par voie intraveineuse et une surveillance rapprochée.

2.5 La réalimentation précoce (19)

La réalimentation précoce est la deuxième mesure majeure de la prise en charge de la gastro-entérite chez les enfants de moins de 2 ans. Cette réalimentation doit être adaptée suivant l'alimentation de départ : sein maternel, lait artificiel classique ou hypoallergénique, ou alimentation diversifiée.

La réalimentation a été un sujet controversé durant de nombreuses années. Au début du 20^{ème} siècle, le jeûne prolongé était recommandé pour le traitement des diarrhées du nourrisson : la crainte d'une intolérance au lactose a longtemps conduit à une exclusion du lait pendant au moins 24h dans le but d'une mise au repos de l'intestin.

Dans les années 50, Robert Debré, pédiatre reconnu, préconisait « *une réalimentation à instaurer le plus rapidement possible que le permet l'état de l'enfant... sans tenir compte du caractère des selles, de façon à éviter à l'enfant toute inanition qui, si elle se prolongeait, risquerait de lui devenir funeste* ». (19) Cette affirmation a été confirmée et recommandée depuis 1997, par l'ESPGHAN. (20)

Une réalimentation précoce normo calorique permet un meilleur gain de poids, avec une diminution du volume des selles et de la durée de la diarrhée. Concernant les vomissements, possibles lors d'une gastro-entérite, la réalimentation précoce n'a pas d'impact négatif sur ce symptôme. (19)

Quelle que soit la diététique de départ, la réintroduction rapide de l'alimentation permet d'éviter les risques de dénutrition. Elle va réduire les anomalies de la perméabilité intestinale, aider au rétablissement des entérocytes et maintenir l'activité des disaccharides (particulièrement la lactase).

Pour rappel les Rotavirus détruisent les villosités intestinales et les enzymes nécessaires à la digestion et la lactase hydrolyse le lactose au niveau de la bordure en brosse des entérocytes.

2.5.1 Réalimentation de l'enfant au sein

Il est conseillé de continuer l'allaitement maternel malgré la diarrhée. Les tétées devront être réalisées en alternances avec les prises de SRO. Elles seront proposées aussi souvent et aussi longtemps que l'enfant le désire pendant toute la période de la diarrhée. Cette alimentation permet une guérison plus rapide de la diarrhée.

2.5.2 Réalimentation de l'enfant au lait artificiel

Chez les enfants ayant une alimentation par lait artificiel, un jeûne de 4 heures est recommandé après l'introduction des SRO. Au delà, il n'y a plus de justification pour une réhydratation orale exclusive.

Attention un nourrisson faiblement déshydraté peut rapidement refuser les SRO. La réalimentation devra alors être envisagée avant les quatre premières heures.

Au delà de 4 mois, chez un nourrisson sans antécédent pathologique, une reprise du lait habituel est effectuée. La reconstitution sera normale.

Attention les enfants ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allergie devront se tourner vers un hydrolysate de protéines ne contenant pas de lactose. En effet, la gastro-entérite fragilise la barrière intestinale (atrophie villositaire) et on note un passage plus important des protéines de lait de vache. (21)

Pour prévenir un risque d'allergie chez ces enfants plus sensibles, il est recommandé d'utiliser des laits spécifiques :

- préparation à base d'un hydrolysate enzymatique de caséine : Allernova[®], Nutriben APLV[®], Prégestimil[®]
- préparation à base de protéines de lactosérum : Alfaré[®], Pepti-Junior[®], Galliagène[®].

Ces préparations doivent contenir moins de 1% de protéines immunoréactives par rapport à leur contenu total. Elles sont composées de protéines de bas poids moléculaires (< 3500 Daltons) et d'acides aminés libres.

Ces laits sont remboursés par la Sécurité sociale avec un code dans la liste des produits et prestations remboursables (LPP)

En cas d'échec de ces produits une formule à base d'acides aminés libres sans protéine existe : Neocate® pour les moins de 1 an, Neocate Advance® pour les plus de 1 an, et Nutramigen®. Il s'agit aussi d'un lait remboursé par la Sécurité sociale, s'il est prescrit en deuxième intention après un hydrolysat sans lactose.

Les protéines entières du lait de vache augmentent la charge allergénique liée à la perméabilité intestinale accrue.

Comme vu précédemment, les enfants sans antécédent avec une déshydratation faible à modérée reçoivent leur lait habituel à reconstitution normale d'emblée après les 4 heures de réhydratation par voie orale.

La reprise de l'alimentation ne contre indique en rien la poursuite de la réhydratation. Une prise d'au moins 10ml/kg de SRO devra être envisagée après chaque émission de selles liquides.

Attention, une diarrhée profuse à la suite de la réalimentation peut être le signe d'une intolérance au lactose : on parle de syndrome post entéritique. Ces signes sont liés à la diminution de l'activité de la lactase, secondaire à l'atrophie villositaire.

Cette intolérance peut être confirmée par un pH acide (pH < 5) et une présence de sucres réducteurs, comme le lactose, dans les selles du nourrisson.

Toutefois, le moyen le plus simple et efficace pour vérifier le syndrome post entéritique est l'introduction d'une préparation diététique sans lactose. Ce lait entraîne une disparition de la diarrhée en quelques heures. Il doit être utilisé le plus rapidement possible en cas de syndrome post entéritique afin d'éviter une déshydratation sévère, une malabsorption et surtout une pérennisation de la diarrhée.

Ce lait est aussi utilisé chez les patients en cas de diarrhée persistante (durée supérieure à 7 jours) et de terrains fragiles sous-jacent (prématurité, retard de croissance, pathologie chronique).

On utilise ce lait pendant 15 jours, cette période est nécessaire à la reconstitution des villosités intestinales et à la maturité des enzymes (activité lactasique de la bordure en brosse entérocytaire).

Chez le nourrisson de moins de 4 mois, les avis sont divergents. Certains proposent la réintroduction du lait habituel avec ou sans reconstitution progressive du lait pendant deux à trois jours. D'autres conseillent une utilisation systématique de préparation diététique sans lactose voire d'un hydrolysat de protéines.

La prise en compte des risques d'une diarrhée chez un enfant de cet âge, conduit à l'utilisation, en première intention, d'un hydrolysat de protéines.

Toute préparation à base de soja, chez les moins de 4 mois n'en ayant jamais reçu précédemment, doit être banni lors de leur réalimentation. Ces laits peuvent être la source d'allergie en période de perméabilité intestinale accrue.

Quel que soit l'âge du nourrisson atteint de gastro-entérite, la persistance d'une diarrhée malgré la réhydratation par voie orale et la réalimentation par des préparations sans lactose ou des hydrolysats de protéines, justifie une hospitalisation. Une alimentation par voie nasogastrique ou parentérale sera alors envisagée. Cette situation reste heureusement très rare en France et dans les pays industrialisés.

2.5.3 Réalimentation de l'enfant avec une alimentation diversifiée

Un enfant ayant déjà diversifié son alimentation et en l'absence d'antécédent d'atopie, peut envisager une reprise rapide de ses habitudes alimentaires. Cette dernière se fait après les 4 heures de réhydratation et en respectant les envies de l'enfant. On parle d'alimentation à la demande et fractionnée. La réalimentation se fait de façon progressive. Certains aliments, dits anti-diarrhéiques par la pratique, sont à privilégier : carottes, pommes de terre, pomme, coing, riz, banane. Ces produits rendent les selles plus consistantes.

Attention, les enfants ne peuvent pas être nourris exclusivement avec ces aliments, sans lait ni laitages. En effet, leur faible teneur calorique est défavorable à la prise de poids du nourrisson.

Les laitages, comme les yaourts et les laits fermentés, ont prouvé, à travers de nombreuses études, leurs avantages.

La présence de la lactase, apportée par les ferments lactiques (propriétés probiotiques), diminue la perméabilité intestinale. Une réduction de la durée de la diarrhée et du nombre de selles est notée. Cet effet est majoré lors de l'utilisation d'une préparation lactée fermentée avec *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*.

Finalement dans la majorité des cas, une réalimentation précoce doit accompagner la réhydratation et faire appel à l'alimentation habituelle de l'enfant.

Les parents doivent faire preuve de bons sens lors des premiers « repas ». Des conseils doivent leur être fournis.

Dans certaines circonstances et notamment en cas de syndrome post entérique l'alimentation doit être adaptée.

Les recommandations des autorités françaises et européennes préconisent en premier lieu la réhydratation et la réalimentation précoce. Des traitements adjuvants peuvent être prescrits ou conseillés par le pharmacien : les probiotiques deviennent incontournables dans le traitement d'une gastro-entérite chez un nourrisson.

2.6 Les probiotiques

La gastro-entérite rompt l'équilibre intestinal appelé eubiose. Les Rotavirus entraînent une rupture de la symbiose entre le microbiote et son hôte causant une dysbiose liée à :

- un excès de micro-organismes pathogènes
- un déficit en micro-organismes favorables
- une perte de la diversité du microbiote

Afin de lutter contre ce déséquilibre un apport de probiotiques en quantité adéquates procurent à l'hôte des bénéfices en matière de santé : baisse de la durée de la diarrhée, du nombre de selles et de la fréquence des diarrhées prolongées. (22)(23)(24)

De nombreuses études, détaillées ci-dessous, ont été menées chez le nourrisson afin de démontrer l'effet bénéfique des probiotiques dans la gastro-entérite de l'enfant, en traitement adjuvant. (22)(23)(24)

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 (commercialisé sous le nom d'Ultra-Levure®) est une levure c'est-à-dire un champignon unicellulaire, utilisé comme probiotique dans le traitement de la gastro-entérite.

Cette souche a été découverte en 1923 par le biologiste Henri Boulard. Elle est extraite de décoctions d'écorces de fruits : le mangoustan et les litchis. Elle est résistante au pH acide l'estomac. Cette levure agit par plusieurs mécanismes d'actions : inhibition de la prolifération et de l'adhésion des pathogènes, augmentation des disaccharides par la libération de polyamines, stimulation de l'immunité locale (production plus importante d'IgA), et modifications des processus inflammatoire.

Une étude, menée en 2007 par la fondation Acta Paediatrica, met en évidence l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en tant qu'adjuvant des SRO pour réduire la durée des gastro-entérites aiguës chez les moins de deux ans.

Cette étude est un essai clinique prospectif randomisé en double aveugle contre placebo. Pour cela 100 enfants, recrutés sur une période d'un an, ont reçu soit :

- un SRO avec *S. boulardii* (50 patients dont 6 perdus de vue)
- un SRO avec un placebo (50 patients dont 6 perdus de vue)

L'analyse a finalement porté sur 88 patients. Les critères de jugement étaient le nombre de selles au 4^{ème} et au 7^{ème} jours et le nombre de patients dont la diarrhée durait plus de 7 jours.

	Placebo n=44	S.boulardii n=44
Diarrhée au 4 ^{ème} jour	30/44 68,2%	22/44 50,0%
Diarrhée au 7 ^{ème} jour (%)	23/44 52,2%	9/44 20,4%
Diarrhée durant plus de 7 jours (%)	12/44 27,2%	3/44 6,8%
Durée de la diarrhée en jour (min-max)	6,16 (2-13)	4,7 (2-10)

Tableau 6: Résultats de l'étude : nombre de selles et durée de la diarrhée

Les résultats sont en faveur de l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 : le nombre total de selles émises au 4^{ème} et 7^{ème} jour est significativement inférieur à celui du groupe placebo, de même pour la durée de la diarrhée. Les diarrhées prolongées (> 7jours) sont moins nombreuses dans le groupe ayant reçu le traitement à base de levure.

En second plan, les effets au moment de la première administration ont été analysés. Plus la prise de probiotiques commence tôt, plus les résultats sont efficaces en termes de fréquence de selle et de durée des symptômes : la première prise doit être faite dans les 48 heures suivant le début de l'épisode diarrhéique. (23)

Aussi, une méta-analyse de 2009 a comparé 9 essais contrôlés randomisés, incluant 1117 enfants âgés de 2 mois à 12 ans. Il a été mis en évidence une réduction de la durée de la diarrhée d'environ 1 jour (- 1,08 jours) chez les patients traités avec *Saccharomyces boulardii* par rapport au placebo. (22)

Finalement, cette étude à grande échelle, confirme les avantages de l'utilisation de cette levure probiotique dans le traitement adjuvant de la gastro-entérite chez les enfants de moins de 2 ans.

D'autres études ont été menées afin de comparer les différents probiotiques présents sur le marché. En 2014, un groupe de travail de l'ESPGHAN a regroupé de nombreuses analyses afin d'émettre des recommandations en termes de probiotiques. La durée de la diarrhée et son évolution sont les critères majeurs pris en compte.

Six souches ont été retenues : *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* et *Streptococcus*.

Il en résulte une forte recommandation aux souches ***Lactobacillus rhamnosus (GG)*** et ***Saccharomyces boulardii CNCM I-745***. De son côté la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 bénéficie d'une faible recommandation de la part de l'ESPGHAN. (24)

D'autres souches ont été analysées, mais le niveau de preuve insuffisant ne permet pas d'établir des recommandations. Il n'y a pas d'information spécifique quant à ces souches. On retrouve : *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Escherichia coli Nissle 1917*, etc. Attention, un manque de preuve de l'efficacité de certains probiotiques ne signifie pas, qu'un effet bénéfique sur la santé ne soit pas dévoilé dans les années futures. De plus, tout résultat doit être interprété avec prudence en raison des limites méthodologiques et de l'hétérogénéité de certaines études.

Le traitement de la gastro-entérite repose sur la réhydratation et la réalimentation précoce. Cependant, un traitement adjuvant aux SRO avec les souches de probiotiques recommandées est nécessaire : ils réduisent la durée de la diarrhée, le nombre de selles et la fréquence des diarrhées prolongées.

Souches	Dosage recommandé	ESPGHAN	
		Niveau d'évidence	Recommandation
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (GG)	≥ 10 ¹⁰ CFU/jour (5-7 jours)	1	Recommandé
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 mg/jour (5-7 jours)	1	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ to 4×10 ⁸ CFU (5-7 jours)	2	
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917			Trop peu d'évidence pour pouvoir faire de recommandation Pas d'information spécifique quant aux souches étudiées
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10×10 ⁹ CFU		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3 × 10 ⁹ CFU (5 jours)		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>	3 × 10 ⁹ CFU de chaque organisme pendant 4 jours		
<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2 × 10 ¹⁰ CFU 2x par jour pendant 5 jours		
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>L. rhamnosus</i> R0011			
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (souches LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, and LMG-P 17500)	10 ⁹ CFU, 10 ⁹ CFU, 10 ⁹ CFU, et 5×10 ⁸ CFU		

Tableau 7 : Recommandations chez les enfants des souches de probiotiques dans la gastro-entérites (World Gastroenterology Organisation) (25)

Les effets des probiotiques sont dépendants des souches utilisées. Il faut privilégier les souches ayant fait leurs preuves dans cette indication : *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* (GG) et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

2.7 Les traitements médicamenteux restants

Les transformations physiologiques que subit l'enfant, au début de sa vie, sont nombreuses et complexes. Elles modifient considérablement toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme du nourrisson.

Il est important de garder en mémoire l'importante variabilité et les changements constants que subit l'organisme en termes de pharmacocinétique dans cette période de la vie. Les posologies doivent être adaptée en fonction de l'âge de l'enfant.

La pharmacocinétique correspond aux processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des médicaments.

De nombreux facteurs modifient l'absorption des principes actifs administrés par voie orale comme le pH gastrique, la motilité intestinale, la maturation intestinale, etc. Parmi tous ces facteurs, le **pH** et la **vidange gastrique** jouent un rôle majeur dans cette étape.

Facteurs	Modifications chez l'enfant
pH gastrique	<ul style="list-style-type: none">- Neutre à la naissance- Achlorhydrie relative les 10-15 premiers jours- Valeur adulte atteinte vers l'âge de 2 ans
Vitesse de vidange gastrique	<ul style="list-style-type: none">- Ralentissement lors des 6 premiers mois- Valeur adulte atteinte vers 6-8 mois

Tableau 8 Modifications chez l'enfant des deux principaux facteurs impliqués dans l'absorption intestinale

Le degré et le taux de distribution des principes actifs dans l'organisme sont fonctions de nombreuses propriétés : la **composition corporelle** et la **fixation aux protéines plasmatiques** sont les facteurs essentiels dans cette phase.

Le volume de distribution évolue très rapidement avec l'âge. L'espace extracellulaire et celui de l'eau totale se transforment au fil du temps.

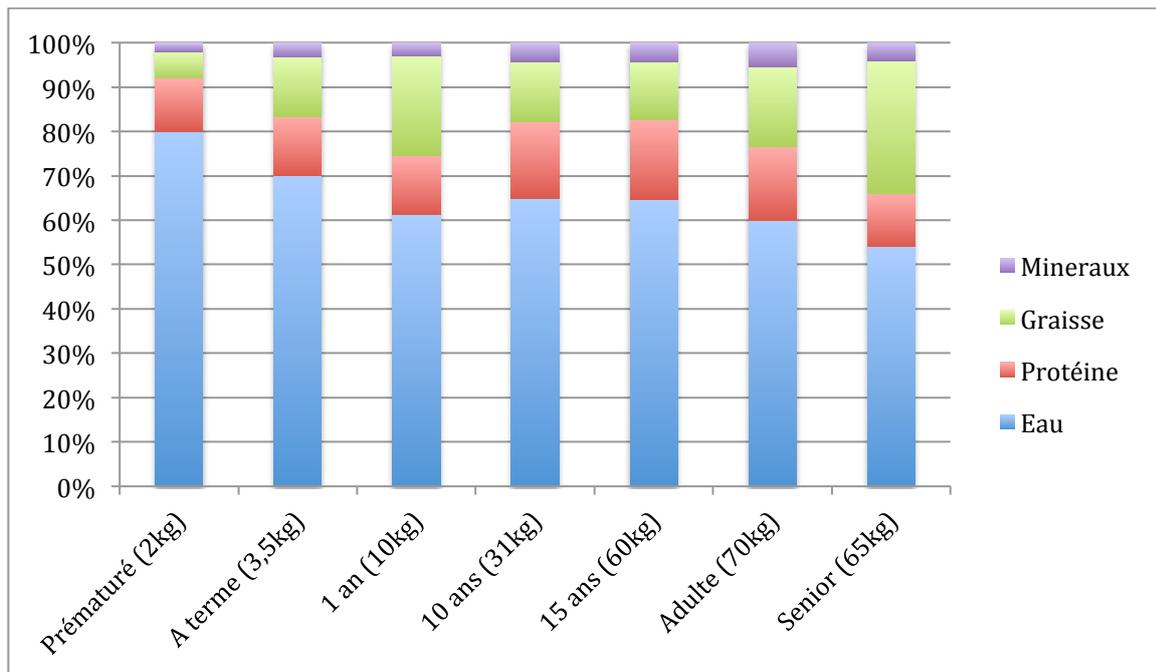


Figure 6 : Modification de la composition du corps au cours de la croissance et du vieillissement (26)

Le pourcentage d'eau dans le corps diminue avec l'âge. Les médicaments hydrosolubles devront être administrés à des doses relativement plus importantes chez le très jeune enfant puis être adaptées au fur et à mesure.

Les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques comme l'albumine. Seule la fraction libre est active. Chez les nourrissons les concentrations d'albumine et de protéines totales sont plus faibles. Elles se rapprochent du taux des adultes vers l'âge de 1 an.

La baisse de la concentration en albumine n'explique pas à elle seule l'augmentation de la fraction libre des principes actifs. L'albumine fœtale, persistante à la naissance, présente une affinité plus faible pour les principes actifs. Par ailleurs, la concentration plasmatique élevée en acides gras estérifiés, et en bilirubine peut augmenter la fraction libre.

Ces modifications donnent une cinétique différente de celle observée chez l'adulte.

La métabolisation se déroule en deux phases majeures avec l'aide d'enzymes :

- les réactions de phase I : oxydation, réduction, hydrolyse
- les réactions de phase II : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison, acétylation, méthylation.

L'activité enzymatique impliquée dans les réactions de phase I est fortement réduite chez le nourrisson (réduction de 50% de l'activité adulte).

Les réactions de phase I sont catalysées par les enzymes dépendants des cytochromes P450. Ces derniers sont absents chez le fœtus et apparaissent après la naissance. La maturation est rapide.

Les enzymes impliquées dans la glucuroconjugaison et l'acétylation sont plus lentes à la naissance qu'à l'âge adulte. Au contraire, celles associées à la sulfoconjugaison et la conjugaison au glycolle sont matures dès la naissance.

L'évolution des différentes voies est propre à chaque enfant : variabilité interindividuelle. La métabolisation se fait par des voies préférentielles différentes selon l'âge. Toutefois, l'immaturation des voies métaboliques entraîne une hypo-métabolisation des médicaments.

L'élimination rénale est réduite à la naissance. A ce stade de la vie, le rein est anatomiquement et fonctionnellement immature.

Les 3 types d'éliminations, la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire, subissent une maturation post-natale. La maturation complète de ces voies n'est achevée qu'à l'âge de 3 ans.

Finalement la clairance rénale chez le nouveau-né est diminuée et la demi-vie est augmentée par rapport aux adultes.

Toutes ces caractéristiques sont à prendre en compte dans la prise en charge médicamenteuse des jeunes enfants. Elles sont aussi responsables du vide thérapeutique pour cette population.

Quelques médicaments ont toujours l'AMM et sont prescrits en cas de gastro-entérite du nourrisson.

2.7.1 Les antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques sont des traitements utilisés afin de diminuer la durée de la diarrhée. Ce sont des médicaments symptomatiques.

De nombreuses molécules sont disponibles sur le marché mais une seule est recommandée comme traitement adjuvant aux SRO et à la réalimentation précoce : le Racécadotril (Tiorfan®).

Le Racécadotril est un inhibiteur de l'enképhalinase. Cette enzyme est responsable de la dégradation des enképhalines endogènes ayant un rôle dans la motricité intestinale et les échanges hydro-électrolytiques transmembranaires.

De ce fait, le Racécadotril protège les enképhalines de la dégradation. Leur concentration augmente induisant un effet antisécrétoire intestinal pur. On prolonge ainsi l'action physiologique des enképhalines.

Cette molécule réduit le poids des selles au cours des 48 premières heures et la durée des troubles digestifs.

Les effets indésirables de ce médicament sont très rares : quelques cas de somnolence ont été rapportés. Il agit directement au niveau du tube digestif avec peu d'effet central.

L'OMS recommande, pour mesurer l'efficacité d'un traitement médicamenteux dans les gastro-entérites, des études en double aveugle contre placebo. Le critère retenu est le débit des selles : réduction d'au moins 30% par rapport au placebo.

Deux études expérimentales ont été réalisées en France et au Pérou chez des enfants âgés de 3 mois à 4 ans afin de vérifier son utilité dans le traitement de la gastro-entérite du nourrisson.

L'étude française (27), randomisée, en double aveugle, portait sur 135 enfants. Ceux-ci recevaient soit le Racécadotril (1,5mg/kg par jour) soit un placebo par voie orale toutes les 8 heures. Le traitement était administré jusqu'à ce que la diarrhée cesse, ou pendant 5 jours. Dans tous les cas, la réhydratation et la réalimentation précoce étaient prescrites (recommandation de l'ESPGHAN).

Un examen physique était effectué chaque jour au cours de l'étude avec mesure du poids des selles. Les médecins relevaient aussi la consommation journalière des SRO.

Plus de la moitié des enfants présentaient une gastro-entérite à Rotavirus. Parmi eux, la production de selles sur les 48 premières heures était de 105 +/- 17 grammes par kilogramme dans le groupe recevant du Racécadotril contre 195 +/- 20 grammes par kilogramme dans le groupe placebo.

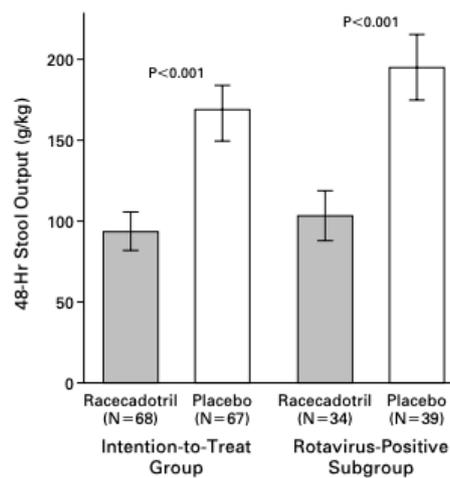


Figure 7 : Poids des selles produits dans les 48 premières heures chez tous les enfants inclus et chez les enfants Rotavirus positifs (27)

La durée de la diarrhée était réduite chez les patients ayant reçu du Racécadotril quelle que soit l'origine de la gastro-entérite. On note une récupération plus rapide dans ce groupe.

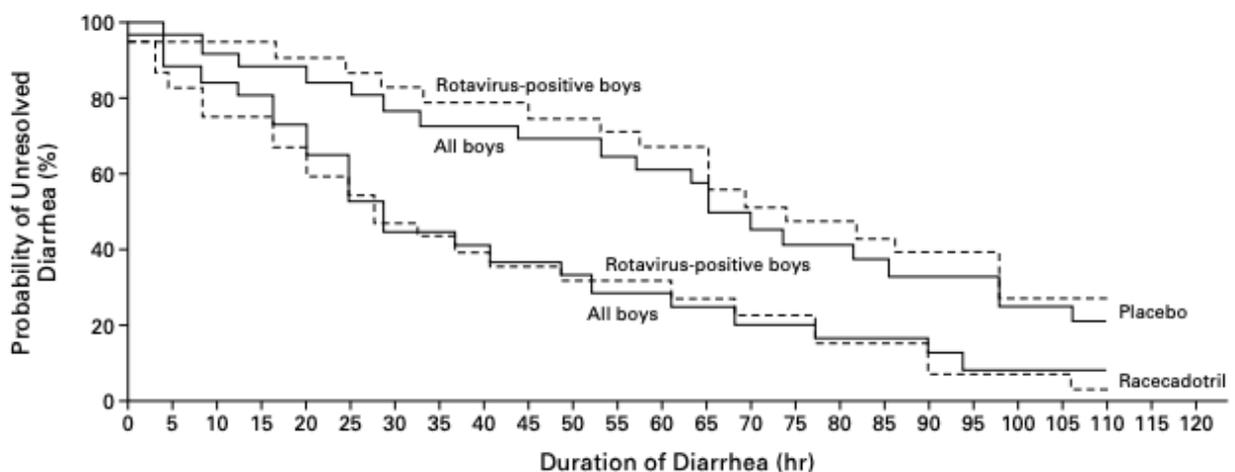


Figure 8 : Taux de diarrhées non résolues chez tous les patients ayant reçu du Racécadotril ou un Placebo et dans le groupe Rotavirus positifs (27)

Les résultats de cette étude mettent en évidence l'efficacité du Racécadotril dans la diarrhée du nourrisson : on constate une réduction importante de la production totale des selles et une récupération plus rapide.

En complément des SRO et de la réalimentation ce médicament réduit la gravité et la durée de la maladie.

D'autres études concluent à une diminution des pertes hydriques, du nombre de selles, et de la durée de la diarrhée. (28)

Le Racécadotril impose une posologie particulière : le premier jour, le jeune patient doit prendre une première prise d'emblée puis 3 prises réparties dans la journée. Les jours suivants seules les 3 prises journalières seront administrées. Il est important de suivre les recommandations suivant le poids de l'enfant.

Age	Posologie
Nourrisson de moins de 9kg	1 sachet de 10 mg, 3 fois par jour
Nourrisson de 9 à 13 kg	2 sachets de 10 mg, 3 fois par jour
Enfant de 13 à 27 kg	1 sachet de 30 mg, 3 fois par jour
Enfant de plus de 27 kg	2 sachets de 30 mg, 3 fois par jour

Tableau 9 : Nombre de sachets de Racécadotril en fonction du poids de l'enfant

La poudre peut être versée dans le biberon, un verre d'eau ou incorporée à l'alimentation. Il faut s'assurer que la préparation est avalée en totalité.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au retour de deux selles moulées consécutives, dans la limite de 7 jours de traitement.

Après administration par voie orale, le médicament est rapidement absorbé : son action apparaît dans les 30 minutes à 1 heure suivant la prise. Cette molécule ne se lie que très peu aux protéines plasmatiques. Elle est rapidement hydrolysée en métabolite actif (*thiorphan*), métabolisé par la suite en dérivés inactifs. Ces derniers sont éliminés par voie urinaire, fécale voire pulmonaire.

Dans la population pédiatrique, les résultats pharmacodynamiques sont similaires à ceux de la population adulte. Il n'y a pas d'accumulation de doses répétées en cas de respect des posologies pendant 7 jours. (29)

2.7.2 Les anti-émétiques

L'homme possède un centre du vomissement qui stimule l'innervation somatique et viscérale via le nerf vague (système parasympathique). C'est un centre bulbaire situé dans la partie ventrale du noyau du tractus solitaire. Il est à l'origine des nausées et des vomissements.

Ce centre peut être activé par de nombreux facteurs comme les stimuli sensitifs (vue, odorat, douleur, émotion) ou ceux provenant de l'estomac, du pharynx. Il peut être affecté par le CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone) située dans l'*area postrema*, sous le plancher du 4^e ventricule. Cette zone est sensible aux substances exogènes comme les médicaments ou les toxiques.

Il est important de noter que la trigger zone se trouve en dehors de la barrière hémato encéphalique (BHE). Les traitements peuvent avoir une action périphérique, limitant les effets indésirables généraux.

Il existe plusieurs types de médicaments agissant comme anti-émétiques :

- les antagonistes des récepteurs D2
- les antagonistes des récepteurs 5-HT3
- les antagonistes des récepteurs NK-1

Dans le cas de la gastro-entérite, ce sont les antagonistes des récepteurs D2 qui nous intéressent et plus particulièrement les phénothiazines.

Les antagonistes D2 à visée anti-émétiques, ne traversent pas la BHE. Leur action est périphérique et porte sur les récepteurs dopaminergiques de la CTZ.

Attention, à trop forte dose un passage au niveau central est possible. Un syndrome extrapyramidal et une hyperprolactinémie peuvent alors apparaître. Il est important de respecter les posologies de ces médicaments.

Pour la population pédiatrique, le seul traitement restant est le **Métopimazine** (Vogalene®).

Il est commercialisé sous deux formes chez les nourrissons :

- Vogalene® Suppositoires (pour enfant ayant un poids supérieur à 7,5 kg)
- Vogalene® Suspension buvable

La dose maximale recommandée de ce médicament est de 1mg/kg par jour chez les enfants de moins de 15 kg. Cette dose est à répartir sur 3 prises par jour.

Chez les enfants de moins de 7,5 kg la suspension buvable est à privilégier.

La suspension buvable se donne à l'aide d'une seringue graduée en kg du poids de l'enfant. Une graduation correspond à 0,33mg du produit.

Des conseils sur l'utilisation de cette pipette doivent être fournis par l'officinal : administration par voie orale sur le côté de la bouche en poussant lentement le produit à ingérer. Il est impératif d'utiliser la seringue prévue par les laboratoires.

Après administration orale, le pic plasmatique est atteint en 30 minutes. La biodisponibilité de ce médicament est proportionnelle à la quantité ingérée. La Métopimazine est une prodrogue. Elle est rapidement métabolisée afin d'acquieser son activité antiémétique.

Son élimination se fait majoritairement par les urines. (30)

Comme vu précédemment (*Cf. 2.2 Les recommandations actuelles*), les nausées et les vomissements sont transitoires et ne nécessitent pas forcément un traitement médicamenteux.

En cas de vomissements incoercibles, une hospitalisation doit être envisagée. La voie orale ne pouvant plus être utilisée.

Les traitements antiémétiques sont à utiliser avec parcimonie, mais les prescriptions contenant ce type de médicament restent majoritaires.

2.7.3 Les antispasmodiques à visée digestive

Les antispasmodiques peuvent être utilisés dans de nombreuses sphères : digestive, urinaire, génitale. Lors de gastro-entérites à Rotavirus, ce sont les antispasmodiques à visée digestive qui nous intéressent.

Ceux-ci peuvent être de deux sortes : les musculotropes et les neurotropes. Ces derniers agissent sur le système nerveux périphérique via l'acétylcholine (Ach) : on parle d'agents anticholinergiques. Au vu de leur mécanisme d'action cette catégorie de médicament ne sera pas utilisée chez le jeune enfant.

Lors de douleurs spasmodiques liées à la gastro-entérite chez les enfants de moins de 2 ans, seuls **les agents musculotropes** peuvent être prescrits.

Actuellement, il ne reste plus qu'un médicament disponible sur le marché pour les enfants de moins de 2 ans : le Phloroglucinol 80 mg (Spasfon-LYOC®).

Ce médicament agissant directement sur le muscle lisse du tube digestif entraîne une relaxation, sans influence sur le système parasympathique.

Après administration orale, le pic plasmatique est atteint entre 15 et 20 minutes. Le soulagement des douleurs digestives est rapide.

Son élimination est ensuite urinaire, après une glucuroconjugaison par le foie, et biliaire sous forme libre et conjuguée. Sa durée d'élimination est de l'ordre de 1h40.

La pharmacocinétique peut être modifiée chez le très jeune enfant comme vu précédemment.

Le risque majeur du Spasfon-LYOC® est lié à l'hypersensibilité : quelques très rares réactions cutanées allergiques ont été signalées.

La posologie usuelle est d'1 lyophilisat à dissoudre dans de l'eau au moment de la crise. Une nouvelle prise peut être envisagée après un intervalle de 2 heures. Il ne faut pas dépasser 2 prises par 24 heures chez les enfants.

Attention, le Phloroglucinol (Spasfon-LYOC®) peut être prescrit et conseillé chez les enfants de moins de 2 ans, toutefois son efficacité n'a pas été établie. (31)

De nombreuses prescriptions, dans le cadre d'une gastro-entérite, sont accompagnées de Phloroglucinol.

2.7.4 Les médicaments avec une autorisation temporaire d'utilisation (32)

Le Nitazoxanide (Alinia®) est un dérivé des nitro-imidazolés. Il possède un spectre anti bactérien, anti protozoaire mais aussi anti viral. Son spectre comprend de nombreux virus tel que le Rotavirus ou le Norovirus. Ce dernier est aussi responsable de gastro-entérites.

Plusieurs essais cliniques concernant ce traitement ont été menés. Une étude randomisée, à double aveugle, a été réalisée chez 200 patients atteints de gastro-entérites à Rotavirus ou à Norovirus.

Les enfants inclus dans cette étude recevaient une suspension (20mg/ml) de Nitazoxamide ou un placebo. La posologie était de :

- chez les 4-11 ans : 200mg/10 ml, 2 fois par jour pendant 3 jours
- chez les 1-3 ans : 100mg/5 ml, 2 fois par jour pendant 3 jours
- chez les < 1 an : 50mg/ 2,5 ml, 2 fois par jour pendant 3 jours

Le Nitazoxamide réduit la durée des symptômes et de la maladie par rapport au placebo chez les enfants.

Ce médicament serait une perspective crédible pour les patients immunodéprimés infectés par des virus à gastro-entérites.

Attention, en France, ce médicament n'est actuellement disponible que pour les infections à Norovirus, et dans le cadre d'une ATU nominative. Seules les pharmacies hospitalières peuvent en délivrer. (33)

2.7.5 Les médicaments « au naturel »

Depuis quelques années, les populations occidentales se tournent de plus en plus vers des thérapeutiques considérées comme naturelles. Ces thérapeutiques sont accessibles dans les officines, et pour leur usage nécessitent de nombreux conseils. Parmi celles-ci, on retrouve l'aromathérapie et l'homéopathie.

Une perte de confiance progressive de la population envers les médecines classiques (allopathie) est notée depuis une dizaine d'année. Les parents cherchent à éviter les produits chimiques et les médicaments afin de lutter contre les maux de la gastro-entérite.

Toutefois, dans le cas des tout-petits, les avis sont très controversés sur le sujet des thérapeutiques naturelles.

Les huiles essentielles, extraites à partir de plantes, pourraient s'avérer très efficaces. Par exemple, la menthe poivrée est réputée pour diminuer ou supprimer les spasmes intestinaux.

Toutefois, certaines huiles essentielles sont peu recommandées chez les enfants de moins 3 ans, voire de moins de 6 ans. Elles sont aussi contre-indiquées chez les patients épileptiques et/ou asthmatiques. Ainsi, l'huile essentielle de menthe poivrée est déconseillée chez les nourrissons de moins de 3 ans même en usage externe.

Ces huiles nécessitent le respect de quelques règles de prudence lors de leurs utilisations. Le pharmacien doit être vigilant lors de la délivrance d'une huile essentielle. Les conseils devront être accentués pour les nourrissons.

L'homéopathie est un traitement au naturel utilisé à tout âge. Il utilise des principes de similitude et de sensibilité : à dose pondérale, toute substance capable de provoquer des symptômes chez un individu sain, peut à dose infinitésimale guérir ces mêmes manifestations chez un individu malade.

Dans le cas de la gastro-entérite, le traitement distingue les formes fébriles des formes non fébriles (34) :

- gastro-entérites fébriles :
 - o Arsenicum album 9 CH lorsque la pathologie s'accompagne de brûlures digestives, de vomissements, d'une frilosité et d'une asthénie ;
 - o China rubra 9 CH lorsque la gastro-entérite s'accompagne de ballonnements abdominaux, de sueurs et d'asthénie.
- Gastro-entérites non fébriles :
 - o Ipeca 9 CH pour les vomissements ;
 - o China rubra 9 CH lorsqu'il existe des ballonnements et une asthénie ;
 - o Ricinus communis 5 CH lors de la présence de nombreuses nausées sans douleurs abdominales.

Le traitement consiste à prendre 5 granules du ou des médicaments prescrits toutes les heures puis d'espacer les prises avec la diminution des troubles digestifs.

Le « naturel » est souvent associé aux méthodes dites de grands-mères. Ces recettes doivent être limitées au maximum chez les nourrissons.

Comme vu tout au long de cette première partie, les enfants n'ont pas le même métabolisme que les adultes. Une prise en charge stricte doit donc être mise en place pour éviter les situations à risques. Les décoctions et autres recettes maisons doivent être proscrites.

Attention, il est important de rappeler aux parents, malgré leur volonté d'utiliser des produits dits « naturels », qu'une réhydratation par les SRO et une réalimentation précoce sont indispensables. Les signes de gravité des troubles ne sont pas à prendre à la légère. Une consultation médicale est nécessaire dans les 24-48 heures en cas de non-amélioration des symptômes ou une aggravation de l'état de l'enfant.

3 Conclusion : une maigre prise en charge

L'objectif principal pour traiter une gastro-entérite chez un enfant de moins de 2 ans est de réduire la gravité de cette pathologie, notamment les complications telles que la déshydratation.

Les deux éléments clés du traitement vont être :

- la réhydratation par des SRO, si la situation le permet ;
- la réalimentation précoce dans les 4 heures suivant la réhydratation.

La prévention et les règles d'hygiène sont aussi des paramètres essentiels dans la prise en charge de cette pathologie. Sans elles, les épidémies seraient de plus en plus intenses et fréquentes.

La place des médicaments symptomatiques pour la gastro-entérite est à l'heure actuelle très limitée. La prescription et la délivrance d'anti-diarrhéiques comme le Racécadotril, doivent toujours être associées à des conseils et explications du pharmacien auprès des familles. Le Racécadotril est le seul anti-diarrhéique possédant une AMM chez les moins de 2 ans.

Les probiotiques prennent une place de plus en plus importante dans cette pathologie. Seuls ceux ayant démontré leur efficacité sont à conseiller.

Ces traitements sont en plein essor depuis quelques années. Leur utilisation est complémentaire à la réhydratation et la réalimentation précoce.

Cette maladie est une des premières causes de morbidité dans le monde entier. Pourtant, de nombreuses AMM sont annulées, les médicaments associés ne pouvant alors plus être utilisés chez les nourrissons.

La prise en charge devient compliquée et les parents doivent être rigoureux et attentifs quant à l'évolution de la maladie. On peut parler de « vide thérapeutique ».

- Comment ces médicaments normalement utilisés depuis de nombreuses années peuvent-ils être supprimés du marché ?
- Existe-t-il un réel risque d'intoxication pour les nourrissons à consommer ces produits ?

Partie II

Un réel risque d'intoxication?

1 Le retrait de nombreux médicaments

Soigner une gastro-entérite à Rotavirus chez un enfant de moins de 2 ans reste très succinct : quelques règles de prévention, de réhydratation et de réalimentation persistent. Avec ou sans prescription, le nombre de médicaments disponibles pour cette pathologie est en diminution.

Chaque année, l'ANSM retire du marché des médicaments pour les nourrissons alors que la gastro-entérite à Rotavirus touche en priorité cette population.

Nous allons faire le point sur les molécules à visées digestives ayant perdu leur commercialisation.

1.1 Retrait des antidiarrhéiques

Il existe quatre types d'antidiarrhéiques :

- les ralentisseurs du transit
- les antisécrétoires intestinaux
- les pansements digestifs
- les antidiarrhéiques d'origine microbienne : les probiotiques levures ou microbiens (cf 2.6 les probiotiques)

Catégorie	DCI	Spécialités	AMM Pédiatrique
Ralentisseur du transit	Lopéramide	Imodium® / Arestal® Imodium® Suspension buvable	Enfants âgés de plus de 2 ans
Antisécrétoire intestinal	Racécadotril	Tiorfan®	Oui
Pansements digestifs	Diosmectite	Smecta®	Enfants âgés de plus de 2 ans

Tableau 10 : Les différents antidiarrhéiques et leur AMM chez l'enfant

Comme vu précédemment le Racécadotril et les probiotiques sont les seules molécules indiquées dans la diarrhée du nourrisson.

Les médicaments agissant sur la motricité intestinale appelés les « ralentisseurs du transit » correspondent aux antidiarrhéiques opiacés.

Le Lopéramide (Imodium®) est le plus utilisé et le mieux connu. Aux doses thérapeutiques cette molécule est dénuée d'effet sur le système nerveux central (SNC) : sa fixation aux récepteurs μ au niveau intestinal ralentit le transit et augmente le flux hydro électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte. On note aussi une réduction du flux inverse.

Une étude menée en 1990, a confirmé l'efficacité de ce médicament pour la réduction de la durée et de la gravité de la diarrhée, mais a également mis en évidence un risque chez les jeunes enfants. (35)

Plusieurs décès, à la suite de l'utilisation du Lopéramide à des doses supérieures aux posologies recommandées, justifie la contre-indication formelle pour le nourrisson. (28) Cette interdiction chez les enfants de moins de 2 ans est valable malgré une forme galénique adaptée : la suspension buvable.

De même, chez les enfants de plus de 2 ans, son utilisation est controversée : en décembre 2018, la Commission de la Transparence (HAS), a exprimé un avis défavorable au maintien du remboursement du Lopéramide dans le traitement de la diarrhée aiguë de l'enfant.

Ce médicament n'a pas de place pour la prise en charge de la diarrhée aiguë chez les tout-petits dans de nombreux pays. (36)

Autre médicament retiré de ce marché, le Smecta®. En mars 2019, une lettre destinée aux professionnels de santé interdit la prescription et la délivrance de médicament à base d'argile dans le traitement de la diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 2 ans : retrait de l'AMM de la Diosmectite (Smecta®) dans la gastro-entérite du nourrisson.

Les autres médicaments à base d'argile étant déjà réservés à l'adulte ou à l'enfant de plus de 15 ans.



Lettre aux professionnels de santé

Mars 2019

Médicaments à base d'argile : mise à jour de l'information sur leur utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans

Information destinée aux médecins généralistes, gastro-entérologues, pédiatres, sages-femmes et pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant les médicaments à base d'argile dans la diarrhée aiguë, souhaitent vous informer de la suppression de cette indication chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans. Un point d'information a été diffusé par l'ANSM le 28 février 2019.

Résumé

- Les argiles extraites du sol peuvent contenir des traces de plomb. Suite à de nouvelles recommandations internationales¹ sur le seuil de plomb acceptable dans les médicaments, l'ANSM a demandé aux laboratoires commercialisant des médicaments à base d'argile de s'assurer de l'absence de risque de passage de plomb dans le sang chez les patients traités, et plus particulièrement chez les enfants.
- En réponse, comme indiqué par l'ANSM dans son point d'information du 28/02/2019, les laboratoires IPSEN ont conduit une étude clinique dont les résultats indiquent qu'il n'existe pas de risque de passage de plomb dans le sang chez les adultes traités par Smecta® (diosmectite) pendant 5 semaines. Ce risque ne peut être exclu chez les enfants de moins de 2 ans. En conséquence, il est recommandé par mesure de précaution de ne plus administrer du Smecta® ou son générique Diosmectite Mylan aux enfants de moins de 2 ans.
- Il est rappelé que le traitement de référence de la diarrhée aiguë chez l'enfant de moins de 2 ans est l'administration de soluté de réhydratation orale (SRO).
- Les médicaments à base d'argile autres que la diosmectite (attapulgite de Momoiron, montmorillonite beidellitique, kaolin et hydrotalcite) sont réservés à l'adulte ou à l'enfant de plus de 15 ans.
- Dans le même sens, l'utilisation des médicaments à base d'argile n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante.

Figure 9 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant les médicaments à bases d'argile - Mars 2019

Cette modification d'indication est liée aux risques d'intoxication par les métaux lourds. Les argiles extraites du sol pouvant contenir des traces de plomb. Par mesure de précaution l'ANSM a demandé aux laboratoires de modifier leur indication.

Il est important de noter que le laboratoire IPSEN n'a rapporté aucun cas d'intoxication au plomb chez les patients traités par la Diosmectite, quels que soient leurs âges: « *A ce jour, aucun cas d'intoxication au plomb n'a été rapporté chez les patients traités par Diosmectite, y compris chez les enfants de moins de deux ans.* » D. Nasrallah, docteur en pharmacie, Responsable information médicale. Il est intéressant de différencier l'exposition et l'intoxication. Le Smecta® est une nouvelle source d'exposition au plomb, sans pour autant aboutir à une intoxication.

Le retrait du Smecta® dans cette jeune population accroît le vide thérapeutique autour de la gastro-entérite du nourrisson.

Le risque de ce médicament étant faible, nous verrons plus en détail ce changement, puis nous regarderons si ces mesures ne sont pas exagérées.

1.2 Retrait des anti-émétiques

De nombreux anti-émétiques existent sur le marché. Ils sont utilisés contre les nausées et les vomissements idiopathiques, infectieux ou chimio-induits.

Comme vu précédemment (cf. 2.7.2 Les anti-émétiques), les antagonistes des récepteurs D2 sont utilisés dans la gastro-entérite. Les autres classes sont réservées aux nausées et vomissements induits par les chimiothérapies, les radiothérapies ou les vomissements post-opératoires : les antagonistes aux récepteurs 5HT3 et NK1.

A l'heure actuelle, chez les enfants de moins de 2 ans, nous utilisons le Métopimazine (Vogalène®).

Les autres médicaments de cette classe ont vu leur AMM disparaître aux fils des années.

Médicaments recommandés en 2007	Indications	Posologie
Dompéridone - Motilium® suspension buvable	Soulagement des nausées et vomissements	Dose maximale : 2,4mg/kg/jour 0,25 à 0,5mg/kg 3 ou 4 fois par jour
Metoclopramide - Primpéran® Enfants et Nourrisson solution buvable	Traitement symptomatique des nausées et vomissements à l'exception de ceux induits par les antimotilitiques	Dose maximale : 0,4 mg/kg par jour 0,1 mg/kg/prise soit 1 goutte/kg toutes les 6 heures
Alizapride - Plican®	Traitement symptomatique des nausées et vomissements	5 mg/kg/jour

Tableau 11 : Médicaments ayant perdu leur AMM dans la gastro-entérite chez les enfants de moins de 2 ans

Ces 3 molécules ont un mécanisme d'action commun :

- antagoniste des récepteurs D2 de l'area postrema ;
- antagoniste des récepteurs D2 des neurones cholinergiques périphériques.

Au niveau périphérique, la libération de l'acétylcholine sera plus importante. On note un effet prokinétique, c'est-à-dire une stimulation de la motricité oeso-gastro-intestinale, en accélérant la vidange gastrique. Cette réaction améliore l'état général du patient, car on élimine le contenu gastrique vers le bas.

Au niveau central, un possible passage de la BHE est présent pour ces molécules à l'exception de la Dompéridone. Cette diffusion a de nombreux effets indésirables extrapyramidaux accompagnés d'une hyperprolactinémie.

Le syndrome extrapyramidal découle de l'antagonisme D2 au niveau de la voie nigro-striée et l'hyperprolactinémie provient du blocage de la voie tubéro-infundibulaire.

Attention, la Dompéridone ne passe pas la BHE mais elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque pouvant être mortel : allongement QTc, trouble du rythme ventriculaire et mort subite.

Ce danger est majoré lors de l'utilisation d'inhibiteurs du cytochrome P450.

Regardons de plus près la Dompéridone (Motilium®) : cet antiémétique est autorisé en France depuis 1980, essentiellement pour l'indication « Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements ».

Depuis une dizaine d'années, ce médicament fait l'objet de nombreux changements.

En 2012, le Comité pour l'Évaluation des Risques en Matière de Pharmacovigilance (PRAC), sous demande de l'EMA, a ouvert de nouvelles réévaluations du bénéfice/risque concernant la Dompéridone, en raison de l'identification de son risque cardiaque.

En 2014, la réévaluation a confirmé le risque cardiaque grave associé à l'utilisation de ce médicament. De ce fait, de nouvelles mesures ont été mises en place afin de minimiser le danger :

- la dose maximale quotidienne chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 12 ans (pesant moins de 35kg) est de 0,75mg/kg ;
- l'indication de la Dompéridone est restreinte au soulagement des symptômes de type nausées et vomissements ;
- la durée maximale du traitement est de 7 jours ;

Depuis, de nouvelles contre-indications ont été ajoutés au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit): insuffisance hépatique, allongement des conductions cardiaques ou maladies cardiaques sous-jacentes.

En mai 2019, une lettre aux professionnels de santé interdit l'utilisation de la Dompéridone chez les enfants de moins de 12 ans.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mai 2019

Dompéridone (Motilium® et génériques) : bénéfice/risque défavorable chez l'enfant de moins de 12 ans et rappel du bon usage

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues/obstétriciens, pédiatres, neurologues, gastro-entérologues, oncologues, hématologues, médecins urgentistes, sages-femmes et pharmaciens hospitaliers et d'officine.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), nous souhaitons vous informer de la récente mise à jour de l'information concernant la dompéridone (Motilium® et génériques) dont l'utilisation est désormais restreinte aux adultes et aux adolescents. De plus, nous vous rappelons les recommandations de bon usage de ce médicament, afin de réduire les risques d'effets indésirables cardiaques graves.

Résumé

- La dompéridone est désormais indiquée pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements uniquement chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant 35 kg ou plus :
 - l'indication chez les enfants a été supprimée en raison du rapport bénéfice/risque défavorable dans cette population ;
 - la suspension buvable ne contiendra plus de seringue ;
 - les RCP des médicaments contenant de la dompéridone sont en cours d'actualisation ;
- La dose est limitée à 10 mg jusqu'à 3 fois par jour, avec une dose maximale de 30 mg par jour.
- La durée de traitement doit être la plus courte possible.
- Les médicaments à base de dompéridone sont contre-indiqués notamment en cas d'insuffisance hépatique et dans certaines situations à risque d'allongement du QT (pathologies cardiaques, interactions médicamenteuses avec les médicaments allongeant l'intervalle QT et les inhibiteurs puissants du CYP3A4).

Figure 10 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant le Dompéridone (Mai 2019) (37)

Une étude contrôlée, menée par le PRAC auprès d'enfants de moins de 12 ans ayant des nausées et des vomissements, n'a montré aucune différence d'efficacité entre la prise de Dompéridone (Motilium®) ou celle d'un placebo.

Les résultats n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif de la Dompéridone.

De ce fait, en mai 2019, l'AMM du Motilium® a été supprimé chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 12 ans. La suspension buvable pédiatrique avec la pipette doseuse n'est plus disponible sur le marché depuis le 15 septembre 2019. (37)

Concernant un autre anti-émétique, en 2014, le RCP du Métoclopramide (Primperan®) a été modifiée pour les adultes et les enfants.

Le Primperan® enfants et nourrissons en solution buvable ne peut plus être utilisé en cas de gastro-entérites.

En effet, depuis 2007, le Primperan était prescrit en cas de nausées et vomissements à l'exception de ceux induits par les antimotilités. A l'heure actuelle, ce médicament reste indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimotilités après échec des corticoïdes ou des sétrons.

Une modification complète de l'indication a été faite. Ce changement est la conséquence d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque au sein de l'EMA. Les effets indésirables neurologiques, tels que les symptômes extrapyramidaux, sont importants chez l'enfant : son utilisation est donc limitée. (38)(39)

La prescription d'un antiémétique doit être envisagée seulement quand les vomissements peuvent à court terme entraîner des complications graves ou très gênantes : chez l'enfant seul le Vogalène-LYOC® peut être prescrit. (40)

1.3 Retrait des antispasmodiques à visées digestives

Comme vu précédemment (cf. 2.7.3 Les antispasmodiques à visées digestives), il existe deux types d'antispasmodiques : les neurotropes et les musculotropes. Seuls ces derniers sont utilisés dans la gastro-entérite.

Les musculotropes ont une action directe en agissant au niveau des fibres musculaires des voies digestives. Il en existe plusieurs types mais que ce soit par voie orale ou par voie injectable, seul le Spasfon-LYOC® n'est autorisé pour les enfants de moins de 2 ans.

DCI	Spécialités	AMM Pédiatrique
Trimébutine	Débridat®	Non depuis juillet 2017
Pinavérium	Dicetel®	Non
Mébéverine	Duspatalin®	Non
Alvérine + Siméticone	Météospasmyl®	Non
	Dolospamyl®	Non
Phloroglucinol	Spasfon® comprimé	Non
	Spasfon-LYOC®	Oui

Tableau 12 : Les différents agents musculotropes sur le marché français

Les différentes molécules Pinavérium, Mébéverine, Alvérine, Siméticone et Trimébutine sont contre-indiquées dans cette population.

Depuis juillet 2017, la Trimébutine (Débridat®) est aussi contre indiquée pour les enfants de moins de 2 ans. Cette information est associée aux risques de survenu d'effets indésirables graves neurologiques (pertes de connaissance, convulsions, coma) et cardiaques (bradycardie, tachycardie ventriculaire, hypertension artérielle).



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Juillet 2017

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Trimébutine (DEBRICALM®, DEBRIDAT® et ses génériques) : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans

Information destinée aux médecins généralistes, gastroentérologues, pédiatres, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités contenant de la trimébutine, les laboratoires commercialisant ces spécialités souhaitent vous informer des éléments suivants :

Résumé

- Les spécialités à base de trimébutine sont désormais **contre-indiquées chez l'enfant de moins de 2 ans**, en raison du risque de survenue d'effets indésirables graves, en particulier neurologiques (sommolence, convulsions) et cardiaques (bradycardie), notamment lié à un risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage.
- En conséquence, les spécialités **DEBRIDAT ENFANT ET NOURRISSON 4,8 mg/ml, granulés pour suspension buvable en flacon** et **DEBRIDAT, granulés pour suspension buvable en flacon** feront l'objet d'un rappel de lots dans l'attente d'une remise à disposition de ces médicaments mentionnant la contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans.
- **Les indications sont désormais restreintes :**
 - pour les spécialités administrées par voie orale : au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux ;
 - pour la spécialité administrée par voie injectable : au traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit, de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible.

Figure 11 : Lettre destinée aux professionnels de santé concernant la Trimébutine (Juillet 2017)(41)

En 2007, ce médicament avait comme indication :

- les douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires ;
- les douleurs, les troubles du transit et les inconforts intestinaux liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

La suspension buvable ou les granulés étaient préconisés chez les enfants de moins de 5 ans avec la posologie :

- jusqu'à 6 mois : 2,5 ml, 2 à 3 fois par jour
- de 6 mois à 1 an : 5 ml, 2 fois par jour
- de 1 an à 5 ans : 5 ml, 3 fois par jour

Depuis juillet 2017, aucune prescription ou délivrance de Trimébutine pour un enfant de moins de 2 ans ne sont possibles.

Ce médicament agit sur le muscle lisse des voies digestives. Il a des propriétés agonistes enképhalinerigues périphériques mais son mécanisme d'action précis n'est pas connu de manière précise.

La Trimébutine est métabolisée en N-monodesméthyltrimébutine (Nortrimébutine). Cette dernière a une action sur le tractus gastro-intestinal. Elle possède une affinité significative pour les récepteurs périphériques opioïdes μ , δ et κ . Son effet agoniste sur les récepteurs opioïdes entraîne une modification de la libération des peptides gastro-intestinaux comme la motiline, la gastrine et le glucagon.

Chez l'animal, un effet sur le système cholinergique et adrénergique a été mis en évidence : à faible dose une augmentation du turn-over de l'acétylcholine est notée, à contrario une inhibition de cette rotation est présente à forte dose. En présence de fortes concentrations plasmatiques, ce mécanisme anticholinergique expliquerait les effets indésirables cardiaques et neurologiques.

Aussi, un effet sur les canaux sodiques, calciques et potassiques pour des concentrations élevées (correspondant à des dosages beaucoup plus important qu'une utilisation thérapeutique) a été démontré sur des modèles cellulaires. Ce mécanisme se traduit par une perturbation de l'activité électrique cardiaque : effet chronotrope négatif et effet pro-arythmogène.(42)

Attention, l'effet d'un médicament observé dans un modèle expérimental n'est pas le reflet exact en clinique humaine. Ces expériences peuvent être éloignées de la réalité clinique.

Finalement les risques engendrés par la Trimébutine limitent sa prescription aux adultes (3 prises de 100mg par jour) et enfants de plus de 2 ans (1ml/kg par jour réparti en 3 prises dans la journée).

1.4 L'actualité sur homéopathie

En juin 2019, la HAS a rendu un avis défavorable au maintien du remboursement des médicaments homéopathiques. Cette décision repose sur une évaluation scientifique de 1163 souches remboursées à 30 %. Ce travail a débuté en septembre 2018 par des analyses de la littérature scientifique, des contributions, des documents et des dossiers déposés par les laboratoires de ce type de médecine.

La commission a évalué 24 symptômes pouvant être traités par des médicaments homéopathiques. Elle a pris en compte :

- leur efficacité et leurs effets indésirables ;
- leur place dans la stratégie thérapeutique ;
- la gravité des affections auxquelles ils sont destinés et leurs intérêts en terme de santé publique.

Quelques points ont été mis en évidence :

- Absence de preuve de l'efficacité : les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à une activité suffisante ;
- Absence d'étude robuste concernant l'impact des médicaments homéopathiques sur la qualité de vie des patients ;
- Absence d'impact en santé publique : pas de diminution notable en termes de mésusage, du nombre d'hospitalisation, du retard à la prise en charge ou sur l'organisation des soins ;
- Absence d'intérêt dans certaines prises en charges thérapeutiques : pas de besoin nécessitant l'utilisation de ce type de traitement dans certaines pathologies.

La commission de la transparence a rendu un avis global défavorable au maintien du remboursement des médicaments homéopathiques. (43)

La ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, a suivi l'avis de la HAS. Ce faisant elle engage dès le 1er janvier 2021, le retrait des médicaments homéopathiques, de la liste des médicaments pris en charge par l'Assurance Maladie.

Une étape intermédiaire au 1er janvier 2020 est prévue pour permettre aux patients de s'adapter : le taux de remboursement des souches homéopathiques passera à 15 %.

Cette décision accentue le vide thérapeutique pour la prise en charge de la gastro-entérite. Les souches utilisées dans cette pathologie (cf 2.7.5 Les « médicaments au naturel ») ne seront plus du tout remboursées par l'Assurance Maladie. Une augmentation des prix est à prévoir : certains parents n'auront ainsi plus accès à cette thérapeutique au naturel. De plus, cette thérapeutique est décrédibilisée.

Finalement, au cours de ces 10 dernières années de nombreux changements ont vu le jour dans la prise en charge de la gastro-entérite. Une partie de ces retraits est liée aux principes de précaution et de prévention de la Charte de l'environnement inscrite dans la Constitution Française depuis février 2005.

Regardons de plus près la Diosmectite, médicament « phare » des années 2000, qui ne peut plus être délivré, pour cause de risque d'intoxication chez les nourrissons.

2 Zoom sur la Diosmectite

2.1 Généralités

Le Smecta® est un pansement digestif. Son principe actif est une argile naturelle, la Diosmectite obtenue par extraction du sol.

Chimiquement, elle correspond à un silicate double d'aluminium et de magnésium.

Sa structure et sa viscosité élevée apportent à ce produit un fort pouvoir couvrant de la muqueuse digestive : une couche protectrice homogène se forme et tapisse la paroi.

Fiche médicament :

Spécialité	SMECTA®	
Laboratoire	Ipsen	
Principe Actif	Diosmectite	
Excipients	<ul style="list-style-type: none"> - Glucose monohydraté - Saccharine sodique. - <u>Arôme</u> : orange (<i>Maltodextrine, saccharose, gomme arabique (E414), esters mono- et diacétyltartriques des mono et diglycérides d'acides gras (E472e), dioxyde de silicium (E551), parfum orange</i>), vanille (<i>Maltodextrine, saccharose, triacétate de glycéryle (E1518), dioxyde de silicium (E551), alcool éthylique, lécithine de soja (E322), parfum vanille</i>). 	
Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant de plus de 2 ans en complément de la réhydratation orale et chez l'adulte ; - Traitement symptomatique de la diarrhée fonctionnelle chronique chez l'adulte ; - Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles chez l'adulte. 	
Effets indésirables	Fréquent	Constipation
	Peu fréquent	Vomissement, éruption
	Rare	Urticaire
Interactions	Les propriétés adsorbantes de ce produit peuvent interférer avec les taux d'absorption d'une autre substance.	

Tableau 13 : Caractéristiques principales du Smecta® (44)

L'argile a deux propriétés intéressantes : l'absorption et l'adsorption.

Le premier phénomène correspond à l'internalisation d'un liquide ou d'un gaz. Les argiles les plus absorbantes ne sont pas utilisées en médecine. On va les retrouver dans la formulation des produits ménagers comme capteur d'odeur ou de liquide.

L'adsorption est l'autre qualité intéressante de l'argile. Elle correspond à la fixation de molécules à sa surface par des phénomènes ioniques, électrostatiques ou en lien avec la tension superficielle.

La Diosmectite a un pouvoir d'adsorption optimal. Elle permet de fixer les toxines, les virus, les bactéries, les gaz intestinaux, les alcaloïdes et d'autres molécules avant de les éliminer par les selles.

Le Smecta® n'est donc pas absorbée ni métabolisée par l'organisme. Il agit localement. De ce fait, il est important de respecter un intervalle minimal de 2 heures ou plus entre la prise du Smecta® et des autres traitements par voie orale. On parle d'effet « barrière » qui modifie l'absorption des autres molécules : on constate une diminution du passage digestif.

Une méta-analyse a mis en évidence l'efficacité du Smecta® dans la diarrhée aiguë de l'enfant. 13 essais cliniques randomisés, contre placebo, ont été inclus dans cette analyse soit 2164 enfants âgés de 1 à 60 mois. Ces patients recevaient des doses variant de 3 à 12 grammes de Diosmectite par jour.

Selon ces explorations, le Smecta a pour effet de réduire la durée de la diarrhée et d'augmenter le taux de guérison au cinquième jour.

Ce médicament est produit en France. L'argile est d'abord extraite en Sardaigne puis transformée à l'Isle-sur-la-Sorgue dans le Vaucluse. Elle est ensuite conditionnée dans les usines du laboratoire Ipsen, à Dreux.

C'est un médicament pris en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 30 %. En 2018, la commission de la transparence (élément de la HAS) donne un avis favorable au maintien de l'inscription de cette molécule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Cet avis s'inscrit dans le cadre d'une diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson, en complément de la réhydratation orale. Mais, depuis cette date, de nouvelles restrictions ont vu le jour.

2.2 Smecta® : un médicament fortement utilisé

La Diosmectite est une argile fortement utilisée dans le domaine de la pédiatrie. De nombreuses pharmacies familiales contiennent quelques sachets de Smecta® afin de faire face à une éventuelle diarrhée.

Plusieurs enquêtes auprès de pédiatres libéraux français ont permis de mettre en évidence le traitement des gastro-entérites aiguës en pratique.

Une étude a été menée en 2002 et publiée en 2004 puis plus récemment en juin 2012 (45). Ces enquêtes permettent d'évaluer le respect des recommandations et l'utilisation des médicaments comme la Diosmectite.

En **2002**, un questionnaire anonyme adressé aux 2907 pédiatres libéraux français membres de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), a permis d'évaluer les pratiques des médecins dans le traitement de la gastro-entérite. Seulement 689 questionnaires (22 % du panel) ont pu être analysés

Ce questionnaire comportait trois parties :

- les SRO et les mesures diététiques ;
- les antibiotiques en cas de gastro-entérites bactériennes ;
- les médicaments adjuvants.

A cette époque, les SRO et la réalimentation précoce étaient déjà la base du traitement des diarrhées aiguës chez les enfants.

Selon cette étude seulement 63 % des pédiatres répondants prescrivaient un SRO de façon systématique.

Concernant les médicaments antidiarrhéiques, 611 médecins prescrivaient systématiquement au moins un médicament adjuvant, la Diosmectite ayant été prescrite 528 fois.

Spécialités	Fréquence de prescription			
	Nombre (n)	Parfois (%)	Souvent (%)	Toujours (%)
Smecta® Diosmectite	528	34	49	15
Tiorfan® Racécadotril	388	52	37	6
Ultra levure® <i>S. boulardii</i>	388	41	43	13

Tableau 14 : Prescription des médicaments anti-diarrhéiques chez des pédiatres libéraux Français, selon une enquête menée en 2002 (46)

La Diosmectite était largement prescrite en cas de gastro-entérite : 62 % des prescriptions étant liées à son efficacité, 17 % faisant suite à une demande familiale et 37 % s'inscrivant dans le cadre du confort du patient.

La somme des pourcentages excède 100 % : plusieurs motifs de prescriptions pouvaient être associés. (46)

En **juin 2012**, 1187 pédiatres membres de l'AFPA ont été sollicités par e-mail une enquête anonyme et déclarative concernant la prise en charge de la gastro-entérite.

Le questionnaire portait sur l'utilisation des SRO, la réalimentation précoce et la fréquence de prescription de 7 médicaments : Saccharomyces boulardii (Ultralevure®) Lactobacillus L (Lactérol®), Diosmectite (Smecta®), Racécadotril (Tiorfan®), Métoclopramide (Primperan®), Métopimazine (Vogalène®) et Dompéridone (Motilium®).

641 pédiatres (54 %) dont 451 femmes (70 %) ont répondu à cette enquête. Exerçant dans toutes les régions de France, plus de la moitié étaient âgés d'au moins 55 ans et installés depuis 20 ans.

Cette étude montre une évolution des pratiques de prise en charge des gastro-entérites par les pédiatres libéraux français. La prescription systématique des SRO a largement augmenté, atteignant 94 %. Une amélioration des modalités de réalimentation est aussi notable.

Si on se concentre sur la prescription des médicaments dits adjuvants, les molécules les plus utilisées étaient dans l'ordre décroissant : la Racécadotril (Tiorfan®), la Diosmectite (Smecta®) puis les probiotiques ; les antiémétiques étant rarement prescrits.

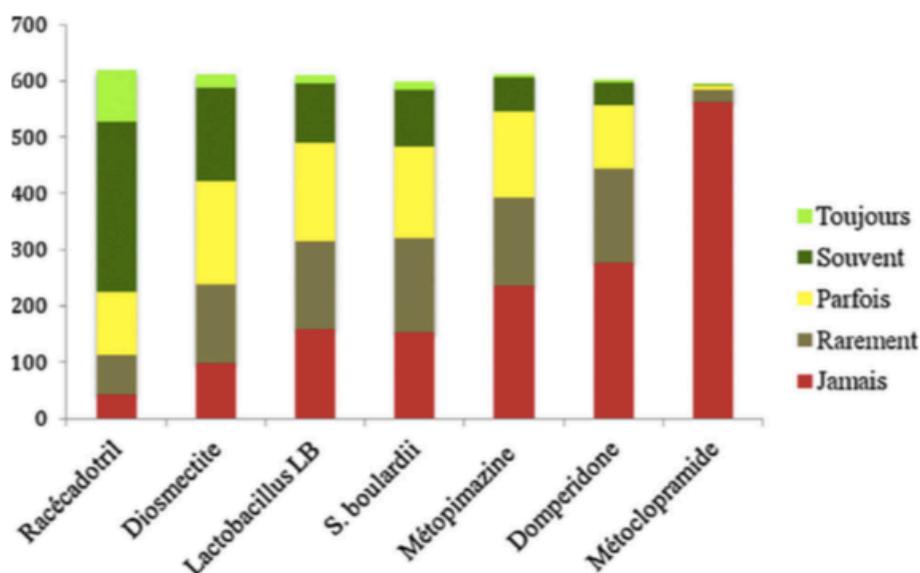


Figure 12 : Fréquence de prescription des médicaments selon une enquête auprès de pédiatres en juin 2012 (45)

Pour rappel, ces médicaments ne doivent pas se substituer aux mesures de réhydratation et de réalimentation. Ils sont utilisés afin d'améliorer le confort des patients.

En 2002, seuls 3 % des pédiatres ne prescrivaient aucun médicament. Dix ans plus tard, ce pourcentage reste bas : 6 % des thérapeutes ne prescrivant aucun médicament adjuvant. Leur prescription reste importante montrant leur intérêt vis-à-vis des médecins. Le Smecta® arrive en deuxième position après le Tiorfan®. (28) (45)

Ces enquêtes permettent de souligner l'intérêt de ce médicament dans la thérapeutique des gastro-entérites.

Une évolution de la réglementation a abouti à un retrait du Smecta® chez les enfants de moins de 2 ans malgré son utilité : cette argile ne peut plus être délivrée et prescrite chez les nourrissons et les jeunes enfants.

2.3 Évolution de la réglementation

Le Smecta® a obtenu son AMM le 25 novembre 1988. Une AMM est révisée tous les 5 ans, et des modifications peuvent survenir après l'avis de la HAS.

Concernant la Diosmectite, ses indications ont changé en **2013** : chez l'enfant, le Smecta® n'est plus indiqué dans le traitement de la diarrhée chronique ; Il peut être utilisé en cas de diarrhée aiguë à tout âge en complément de la réhydratation orale.

Le RCP a aussi évolué concernant la rubrique « effets indésirables » :

- les références aux vomissements et flatulences ont été retirés ;
- les fréquences des éruptions et de l'urticaire ont été précisées (peu fréquent pour les éruptions et rare pour l'urticaire) ;
- l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la constipation (1% des enfants).

En **2019**, le Smecta® ne peut plus être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans du fait d'un risque d'intoxication au plomb.

Selon Ipsen « Comme de nombreux aliments que nous mangeons ou l'eau que nous buvons, la Diosmectite peut contenir d'infimes quantités de métaux lourds comme le plomb, présentes naturellement dans l'environnement, à des niveaux en conformité avec la réglementation. Ces impuretés restent fortement piégées dans la structure de l'argile. » D. Nasrallah, docteur en pharmacie, responsable information médicale.

Ipsen respecte depuis toujours des critères stricts de contrôle des traces de plomb pour la Diosmectite, en conformité avec les autorités de santé : des dosages de métaux lourds, en adéquation aux standards internationaux, sont appliqués pour chaque produit.

Un contrôle et une validation de chaque lot sont effectués avant leur libération ; ce qui permet d'être conforme avec les spécifications des autorités réglementaires.

Un dossier approfondi a été préparé afin de démontrer le passage du plomb dans le sang : une étude clinique a permis d'évaluer les concentrations en impuretés élémentaires dans le sang et dans les urines chez l'adulte atteint de diarrhée.

Cette étude a été réalisée, en Angleterre, du 7 septembre 2016 au 20 juin 2017, sur 35 adultes, traités par 3 sachets de Smecta® par jour pendant 5 semaines. L'étude comprenait 20 hommes contre 15 femmes.

Une comparaison de la plombémie entre la période de traitement et la période suivant l'administration de la Diosmectite a permis de mesurer la variation moyenne de la plombémie.

Les sujets ont reçu du Smecta®, le matin, le midi et le soir avant les repas, durant 35 jours. Puis ils ont été suivis jusqu'à 3 mois après la dernière dose de Smecta® (du 36^{ème} au 125^{ème} jour).

Dosage		Plombémie dans le sang (ng/mL)
Jour 1	2 heures après la dose 1	0,120
	Avant la dose 2	0,306
	3 heures après la dose 2	0,095
	Avant la dose 3	0,359
	3 heures après la dose 3	0,308
Jour 2		0,836
Jour 8		2,539
Jour 15		4,722
Jour 22		6,094
Jour 29		6,900
Jour 35	2 heures après la dose 1	6,866
	Avant la dose 2	7,379
	3 heures après la dose 2	6,865
	Avant la dose 3	7,328
	3 heures après la dose 3	8,248
Jour 36		7,632

Jour 65	3,907
Jour 95	1,197
Jour 125	-0,101

Tableau 15 : Dosage de la plombémie dans le sang au fur et à mesure des prises de Diosmectite

La plombémie est relevée sur une période de 125 jours :

- les jours 1 et 35 : 2 heures après la première dose puis avant et après les deuxièmes et troisièmes doses
- les jours 2, 8, 15, 22, 29 et 36 : avant la première dose

Les relevés pour le suivi du traitement par la Diosmectite sont les jours 36, 65, 95 et 125.

(47)

Cette étude ne fait pas ressortir de nouveau risque avéré pour la sécurité des patients.

Toutefois, cette étude n'a pas pu être appliquée sur la population pédiatrique. De ce fait les autorités ont, par mesure de prévention, interdit l'utilisation du Smecta® chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. Cette population particulièrement sensible se voit ainsi retirer de nouveau un médicament.

Il est important de noter, qu'à ce jour, le laboratoire Ipsen ne relève aucun cas d'intoxication au plomb chez les patients traités par la Diosmectite y compris chez les tout-petits.

Pour sa part, le Centre Régional de PharmacoVigilance de Bordeaux (CRPV), après requête dans la base nationale de pharmacovigilance, sur la période 2008-2019, pour des enfants de moins de 2 ans, a relevé un unique cas d'effet indésirable associé au Smecta®.

Il s'agit d'un bébé de 10 mois, de sexe masculin, qui a présenté une éruption papuleuse érythémateuse sur la face et le tronc, 3 heures après la première prise d'argile, pour une diarrhée.

Aucun cas n'a été rapporté en lien avec les métaux lourds, et la plombémie au cours des dix dernières années.

2.4 Intoxication au plomb : un abus de prévention ?

2.4.1 **Le plomb, un métal dangereux**

2.4.1.1 *Généralités*

Le plomb est un métal utilisé depuis des millénaires. Retrouvé dans des tombes néandertaliennes, utilisé par les Égyptiens, les Hébreux et les Phéniciens, ce pigment parcourt nos ères. Les Grecs et les Romains l'ont employé dans la fabrication des céramiques, la construction d'adductions d'eau ou comme conservateur.

L'usage de ce métal n'a jamais cessé de se développer au fil du temps.

Le plomb est un métal gris bleuâtre facilement malléable.

Les composés organiques du plomb se dégradent rapidement dans l'atmosphère et forment des composés inorganiques. Ces derniers persistent dans le sol et dans l'eau. Chaque dérivé inorganique possède ses propres caractéristiques.

Dénomination	Masse atomique	Solubilité
Plomb (Pb)	207,10	Insoluble dans l'eau froide, faiblement soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool, soluble dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique à chaud.
Acétate de plomb	325,28	Très soluble dans l'eau
Carbonate neutre de plomb (cerussite)	267,2	Très soluble dans l'eau et les acides
Carbonate basique (céruse)	775,2	Très soluble dans les acides
Chlorure de plomb	278,11	Faiblement soluble dans l'eau chaude et l'acide chlorhydrique
Nitrate de plomb	331,20	Très soluble dans l'eau, l'alcool et l'ammoniaque
Oxyde jaune de plomb (litharge)	223,19	Très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acide acétique

Minium de plomb (oxyde rouge)	685,57	Insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique et dans l'acide nitrique dilué
Sulfate de plomb	303,35	Très peu soluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'acide sulfurique concentré
Sulfure de plomb	239,25	Très peu soluble dans l'eau, soluble dans les acides.

Tableau 16 : Propriétés physiques et chimiques du plomb et des ses dérivés inorganiques

Le plomb est pourvu d'une grande toxicité : l'intoxication saturnine. La connaissance de ce mal est aussi ancienne que l'utilisation du métal.

Les premières descriptions des coliques et de la goutte saturnine ont été décrites par Hippocrate (400 ans avant Jésus-Christ). Au fil des siècles de nombreuses intoxications ont été décrites dans la littérature. Elles touchaient aussi bien les travailleurs utilisant le plomb (mineurs, peintres, potiers) que la population générale.

Au XIX^e siècle, les premières descriptions modernes du saturnisme ont été publiées.

Aujourd'hui, le saturnisme infantile est une maladie à déclaration obligatoire. Les praticiens doivent déclarer tout nouveau cas d'enfant dont la plombémie est supérieure à 50 µg/L, au médecin inspecteur de la Direction Départemental de l'Action Sanitaire et Sociale (DDASS).

Le plomb est un métal très abondant. Les différentes sources d'expositions sont très nombreuses, rendant ce métal dangereux: l'intoxication par le plomb est une priorité en terme de santé environnementale.

La première source d'intoxication, en France, est l'habitat avec les sels de plombs contenu dans les peintures anciennes. Tous les logements construits avant 1993 peuvent contenir du plomb sur leurs murs. Depuis cette date, les propriétaires doivent effectuer des travaux de rénovation afin de supprimer au maximum les restes de peinture.

Dans certaines régions, une association d'eau faiblement minéralisée à pH acide avec des canalisations contenant du plomb peut augmenter la plombémie chez les enfants.

La stagnation de l'eau dans les tuyaux d'adduction et une température élevée favorise le passage du plomb dans la boisson. Il est donc important de ne jamais consommer l'eau

chaude du robinet, de faire couler un peu d'eau du mitigeur le matin avant de la boire afin d'éliminer les eaux stagnantes, et de ne pas adoucir l'eau. Il est essentiel de changer les anciens tuyaux.

Certains aliments contiennent du plomb comme les poissons, les produits laitiers, les légumes, le vin, etc. La croûte terrestre est riche en plomb : on parle de terrains plombifères c'est-à-dire de terres naturellement chargées en plomb (*Exemple : le Massif central*)

Aussi, les aliments conservés dans les poteries artisanales peuvent augmenter la plombémie. L'acidité de certaines denrées favorise d'avantage le transfert du plomb.

Une étude réalisée par la Direction Général de la Santé (DGS), a estimée à 24 µg par repas solide, l'apport du plomb par les aliments.

D'autres sources de plomb, plus rares, peuvent être notées comme la consommation de médicaments traditionnels, les plombs de pêche, la fabrication de munition, le tir avec des armes à feu dans un local non ventilé ou les blessures qu'ils peuvent entraîner.

Les enfants de moins de 2 ans sont une population plus sensible aux risques d'une intoxication par le plomb. Les tout-petits mettent plus facilement les objets à la bouche. Ils ingurgitent des substances qui ne sont normalement pas consommables : comportement de PICA.

Leurs particularités physiologiques augmentent aussi le risque. L'absorption pulmonaire et digestive est plus importante que chez l'adulte. L'élimination urinaire est quant à elle moindre, pour cause d'immaturation rénale.

Certaines carences jouent aussi un rôle dans l'intoxication au plomb :

- une carence en calcium
- une déficience en fer
- un apport calorique et une teneur en graisse élevés du régime alimentaire.

La femme enceinte est à surveiller : le métal traverse la barrière placentaire. Lors de la grossesse, le plomb stocké par la mère est mobilisé et un passage à travers le placenta et le lait maternel est possible. En conséquence le nourrisson va naître avec le taux sanguin de la mère.

Des intoxications néonatales ont été retrouvées chez les mamans utilisant des plats décorés par des peintures traditionnelles.

Dans la plupart des situations d'exposition au plomb, la principale voie d'absorption est digestive mais elle peut aussi être respiratoire.

Après transformation en sel, le plomb est absorbé par un mécanisme de transport actif, et passe dans la circulation sanguine. Le transfert est beaucoup plus important chez les jeunes enfants que chez les adultes.

Les hématies stockent dans un premier temps ce métal, avant de le distribuer dans les organes tels que les os et les tissus mous (reins, cerveaux, etc). La demi-vie du plomb dans le sang est d'environ 30 jours alors que dans les os, elle est de 20 ans.

L'élimination du plomb est principalement par voie urinaire (>75 %).

Le plomb est stocké durant de nombreuses années dans le corps humain : les risques pour la santé sont corrélés à la concentration de ce métal.

Deux cas de figures vont se présenter : l'intoxication aiguë qui reste rare à l'heure actuelle, et l'intoxication chronique.

Si le patient absorbe une grande quantité de plomb dans un laps de temps très court, on parle d'intoxication aiguë. Ce cas se rencontre lors d'activités professionnelles (décapage de peinture anciennes, fonderie, métallurgie, etc), ou lors d'actes criminels (historiquement des cas d'empoisonnements ont été décrits : l'eau blanche est un mélange de lait et d'acétate de plomb).

De son côté, l'intoxication chronique, connue sous le nom d'intoxication saturnine, est retrouvée chez les enfants mais aussi chez les adultes exposés notamment du fait de leur activité professionnelle. Elle résulte d'une accumulation de plomb dans l'organisme au fil des années. La source se trouve dans l'environnement du patient et le contamine petit à petit.

Regardons de plus près les différentes conséquences et signes cliniques de ces deux types d'intoxication par le plomb.

2.4.1.2 Les signes cliniques de l'intoxication au plomb

2.4.1.2.1 Intoxications aiguë

Il est important de noter qu'une toxicité aiguë au plomb est devenue rare. Elle survient lors d'une ingestion massive ou d'une administration parentérale de produits contenant ce métal.

Les signes cliniques sont dans ces cas majoritairement de trois ordres :

- digestif
- hématologique
- neurologique.

Dans les 2 à 48 heures après la prise, des douleurs abdominales accompagnées de vomissements et de diarrhées peuvent apparaître de manière transitoire. S'ajoute ensuite, des troubles hématologiques avec une hémolyse voire une cytolyse hépatique et une atteinte tubulaire rénale. L'altération extrême est l'atteinte neurologique pouvant aller jusqu'au coma.

Le « Tableau 17 : Symptomatologie des intoxications aiguës sévères (48) » résume les principales manifestations cliniques des intoxications aiguës sévères.

Système	Signes cliniques
Général	Malaise, Anorexie, insomnie, perte de poids
Gastro-intestinal	Nausées, colique
Nerveux Central	Céphalées, encéphalopathie, convulsions, coma
Nerveux Périphérique	Polynévrite, paralysie pseudoradiale
Hématopoïétique	Anémie normochrome microcytaire, hématies à granulation basophiles
Rénal	Néphropathie tubulaire
Reproducteur	Oligospermie, avortements
Fœtal	Retard de croissance, altérations du développement neurologique

Tableau 17 : Symptomatologie des intoxications aiguës sévères (48)

L'intoxication aiguë reste heureusement marginale. Une grande quantité de plomb devant être absorbée.

Le passage systémique réduit le risque : en cas de prise massive, les transporteurs actifs sont saturés et la diffusion passive reste mineure. Ce phénomène limite ainsi la gravité des intoxications aiguës par le plomb.

2.4.1.2.2 *Intoxication chronique : le saturnisme*

L'exposition répétée au plomb est la plus dangereuse : les effets nocifs de ce produit s'accumulent dans différents organes et tissus. Les principaux signes cliniques sont neurologiques, néphrologiques et hématologiques.

L'indicateur de référence de l'exposition au plomb est la plombémie : elle permet de mesurer la dose interne du métal mais aussi d'apprécier l'urgence de la prise en charge.

Classe	Plombémie µg/L	Recommandations
I	< 25	Absence d'intoxication.
	25 -99	Dépassement du seuil de vigilance Donner des conseils d'hygiène et diététiques. Répéter le dosage jusqu'à qu'il soit < 50 µg/L ou que la ou les sources d'expositions au plomb persistent.
II A	100 – 149	Répéter le dosage jusqu'à l'âge de 6 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque.
II B	150 – 249	Rechercher une carence martiale et une source de plomb dans l'environnement de l'enfant. Donner des conseils d'hygiène et diététiques. Répéter le dosage tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 6 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque.
III	250 – 449	Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant dans une structure médicale afin de traiter l'enfant.
IV	450 – 699	Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant dans une structure médicale afin de traiter l'enfant. L'identification, l'élimination des sources de plomb et le traitement doivent être mis en place dans les <u>48 heures</u> .
V	> 699	Urgence médicale Confirmation du dosage et traitement <u>sans délai</u> . Les sources du plomb seront identifiées et éliminées en parallèle.

Tableau 18 : Classement des enfants en fonction de la plombémie et les mesures qui en découlent (49)

Toute plombémie, au moins égale à 100 µg/L chez l'adulte et 50 µg/L chez l'enfant doit être prise en compte et doit faire mener une enquête (recherche de la source) et instaurer un suivi.

L'intoxication grave par le plomb peut se manifester de la manière suivante :

- **le liseré de Burton** : coloration bleu ardoisé au niveau du collet des dents ; il est surtout visible au niveau des canines et des incisives.
- **le semi de Sonkin** : pigment grisâtre au niveau de la macula.
- **les bandes denses métaphysaires** : opacités linéaires de la métaphyse des os longs ; ce symptôme apparaît seulement chez l'enfant, avant la disparition des cartilages de conjugaisons.

Les signes cliniques apparaissent quand la phase d'état est atteinte. Les taux de plombémie sont de plus en plus élevés.

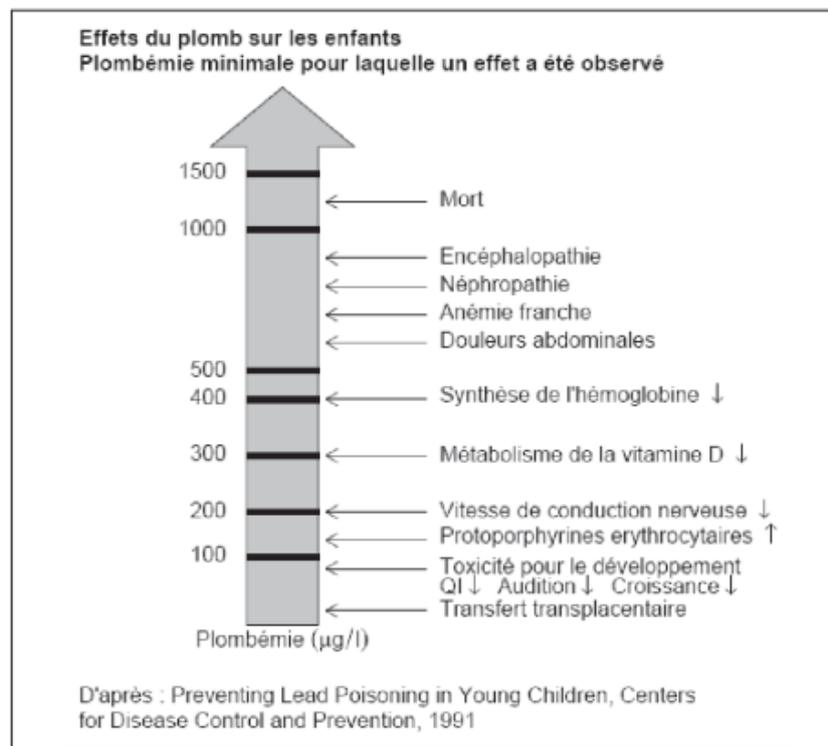


Figure 13 : Les effets du plomb chez les enfants en fonction de la plombémie (50)

Le système nerveux est le plus touché chez le jeune enfant : des effets critiques neurologiques apparaissent à de très faibles doses.

Dès 12 µg/L, 1 point de Quotient Intellectuel (QI) est perdu. On s'attend à une baisse de 6 à 7 points pour des valeurs atteignant 100 µg/L. Ces altérations sont durables dans le temps. Aussi, le plomb est responsable de troubles de l'attention avec un effet dose-dépendant, d'une baisse de l'acuité auditive, voire visuelle.

À partir de 450 µg/L, on peut observer une forme mineure de l'encéphalopathie. Puis, à des taux beaucoup plus élevés (supérieurs à 700-1000 µg/L), le tableau clinique est typiquement celui d'une hypertension intracrânienne avec apathie, céphalées, vomissements, diplopie, puis confusion, somnolences, troubles de l'équilibre et enfin, coma et convulsions. Si un traitement adapté n'est pas mis en place rapidement, ces intoxications peuvent devenir mortelles.

Au niveau rénal, le plomb induit deux types de néphropathie :

- une néphropathie subaigüe, appelé néphropathie tubulaire ;
- une néphropathie tardive (après 10 à 30 ans d'exposition au plomb) avec une atteinte tubulo-interstitielle et glomérulaire.

La néphropathie tubulaire s'explique par une modification calcique au niveau des mitochondries des tubules rénaux.

Cette pathologie peut être mise en évidence par une analyse urinaire permettant de trouver :

- une augmentation de l'uricémie
- une diminution de la clairance de la créatinine
- une apparition de la protéinurie.

Le risque majeur est une insuffisance rénale chronique (IRC).

Au niveau hématologique, le plomb interfère avec la synthèse de l'hème : il inhibe l'ALA déshydratase et l'hème synthétase et à moindre degré la coproporphyrinogène décarboxylase. Ces enzymes sont nécessaires à la formation de l'hème, et à son intégration dans l'hémoglobine.

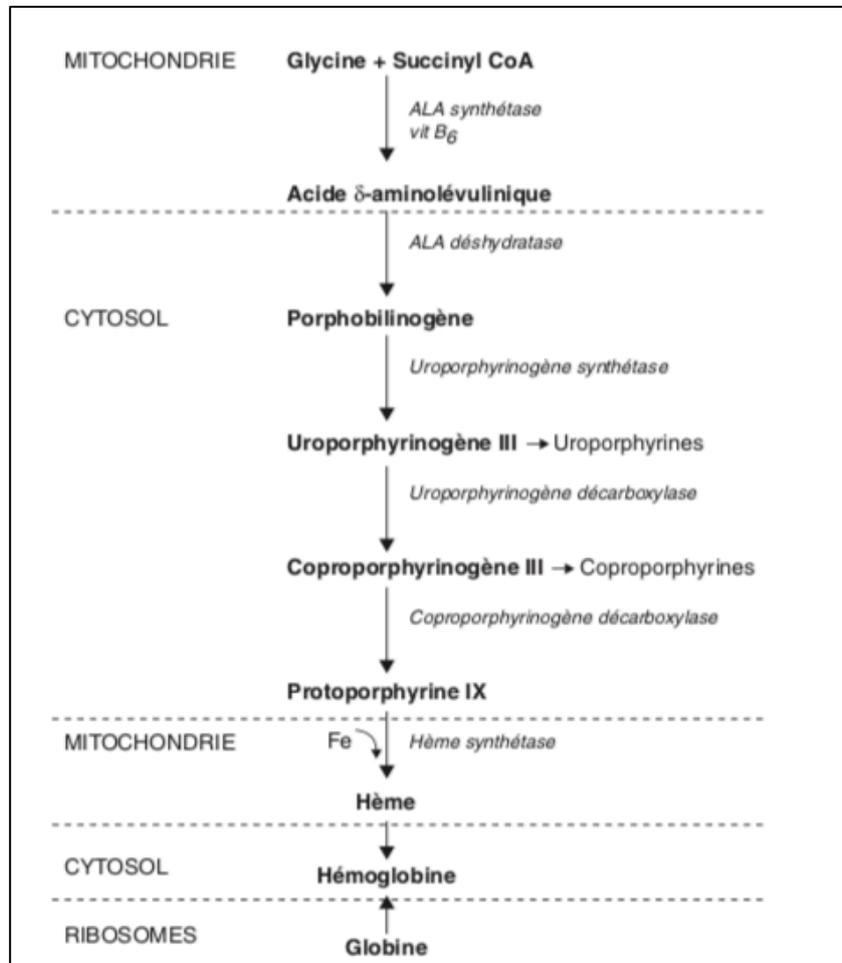


Figure 14 : La synthèse de l'hème

Cette inhibition est le principal mécanisme de l'anémie saturnine. On retrouve une diminution de l'hémoglobine associée à une augmentation de la plombémie (à partir de 400 µg/L).

Au départ, le blocage d'une de ces voies entraîne une anémie normochrome normocytaire. Cette anémie va évoluer vers une anémie microcytaire hypochrome.

Cette anémie est souvent associée à une carence martiale chez l'enfant.

Au niveau des érythrocytes, le plomb inhibe la pyrimidine-5'-nucléotidase. Cette enzyme catalyse la dégradation de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomique, lorsque les concentrations sanguines du plomb atteignent les 200 – 300 µg/L.

Une accumulation et une précipitation des nucléosides donnent naissance à des hématies à granulations basophiles. On parle d'hématies ponctuées.

D'autres symptômes touchant les différents tissus mous et les organes sont décrits dans la littérature. Les atteintes du système nerveux, rénaux et hématologiques restent toutefois les plus fréquentes.

2.4.1.3 La prise en charge de l'intoxication par le plomb chez l'enfant

Le traitement de l'intoxication par le plomb repose toujours sur l'éviction de toutes sources du toxique associée ou non à des chélateurs. Ces derniers sont considérés comme des antidotes.

La chélation, traitement spécifique de l'intoxication par le plomb, permet de fixer les molécules du métal dans l'organisme et de faciliter leur élimination par voie urinaire.

Cette étape est à discuter au cas par cas (cf. Tableau 19 : Traitement d'une intoxication au plomb chez l'enfant en fonction de sa plombémie (51)).

Une prise en charge dans des unités de soins intensifs pédiatriques peut être nécessaire.

Les traitements évacuateurs ne servent à rien dans la prise en charge du saturnisme. Ces traitements doivent être réservés aux intoxications aiguës.

Plusieurs médicaments chélateurs sont disponibles sur le marché :

- l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) commercialisé sous le nom de Succinaptal®
- l'EDTA calcicodisodique (CaNa₂EDTA)
- le Dimercaprol commercialisé sous le nom de BAL® (British Anti Lewisite) ; ce dernier n'a plus d'intérêt dans la prise en charge de l'intoxication saturnine depuis la mise sur le marché du DMSA.

Plombémie	Prise en charge
< ou = 250 µg/L	Pas de chélation Eviction des sources de plomb
250 – 450 µg/L	<ul style="list-style-type: none"> - < 300 µg/L : Pas de chélation - > 400 µg/L : DMSA per os - 300 – 400 µg/L : Répéter la plombémie : si la valeur de contrôle est supérieure à la valeur initiale de la plombémie, un traitement par chélation doit être mis en place ou bien faire une plomburie provoquée
450 – 700 µg/L	DMSA per os, ou CaNa ₂ EDTA en milieu hospitalier avec une vérification des fonctions rénale et hépatique.
> 700 µg/L	Hospitalisation et chélation par CaNa ₂ EDTA et DMSA associée à une hyperhydratation Le nombre de cures est corrélé à la valeur de la plombémie.

Tableau 19 : Traitement d'une intoxication au plomb chez l'enfant en fonction de sa plombémie (51)

Quelle que soit la plombémie initiale, la chélation doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'une plombémie de contrôle inférieure à 400 µg/L mais surtout la plus faible possible surtout s'il s'agit d'un enfant.

La chélation est un traitement spécifique, qui doit être accompagné de traitements symptomatiques avec des antianémiques, des antalgiques et de la vitamine D.

Chez les enfants la vitamine D et le fer sont systématiquement administrés afin de limiter la carence en calcium et en fer.

Attention l'administration de la vitamine D doit être différée si des traces de plomb sont présentes dans le tube digestif : cette vitamine augmentant l'absorption digestive du plomb. Une décontamination digestive par des laxatifs osmotiques est réalisée si la radiographie de l'abdomen indique une présence de plomb dans le système digestif.

Concernant l'intoxication aiguë, le traitement repose sur une évacuation rapide du plomb.

Une radiographie de l'abdomen sans préparation permet de localiser les opacités digestives provoquées par le métal. Soit les opacités sont gastriques et un lavage d'estomac est nécessaire, soit elles sont intestinales et on procède à un lavement évacuateur et/ou une accélération du transit.

Dans ce type d'intoxication, les traitements chélateurs (DMSA, CaNa₂EDTA, British Anti Lewisite) ne sont pas systématiques. La plombémie initiale est un critère majeur à son instauration.

Un contrôle sanguin et urinaire est pratiqué au bout de 3 semaines afin d'évaluer la dose interne et de décider de l'intérêt de nouveaux traitements.

Il est important de différencier les deux types d'intoxications : aiguë et chronique. Dans les deux cas, la prise en charge doit, être la plus rapide et la plus adaptée possible.

La forme la plus à risque est l'intoxication chronique chez les enfants, connue sous le nom de « saturnisme infantile ».

L'Etat mène un combat depuis de nombreuses années, afin de lutter contre cette pathologie. Il a pour but d'évincer les différentes sources connues du plomb.

2.4.2 Un abus de prévention ?

L'intoxication par le plomb est définie pour des valeurs de plombémie supérieures à 100 µg/L. Comme vu précédemment, les symptômes chez les enfants apparaissent vers **50 µg/L** et sont essentiellement neurologiques.

Le Smecta® a perdu son autorisation de mise sur le marché chez les enfants de moins de 2 ans pour des risques d'intoxication au plomb en mars 2019. Le plomb est présent dans la croûte terrestre, parfois à des seuils élevés. Ce métal est donc retrouvé dans la Diosmectite extraite directement depuis le sol. Des contrôles sont effectués pour chaque lot avant commercialisation.

Au cours de la préparation cette thèse, nous avons pu consulter plusieurs études sur le Smecta® et le plomb. Il est intéressant de comparer les valeurs seuils d’empoisonnement et l’étude menée sur l’argile et ses taux de plombémie.

Après 35 jours de prises quotidiennes (1 sachet le matin, 1 sachet le midi et 1 sachet le soir) chez l’adulte, la plombémie moyenne et maximale retrouvée chez les patients est de 8,248ng/mL.

Dosage		Plombémie dans le sang (ng/mL)
Jour 35	2 heures après la dose 1	6,866
	Avant la dose 2	7,379
	3 heures après la dose 2	6,865
	Avant la dose 3	7,328
	3 heures après la dose 3	8,248
Jour 36		7,632
Jour 65		3,907
Jour 95		1,197

Tableau 20 : Dosage de la plombémie en ng/mL après 35 jours d’utilisation du Smecta® puis après son arrêt (47)

L’arrêt de l’utilisation de la Diosmectite est corrélé à une diminution de la plombémie (à partir du jour 36).

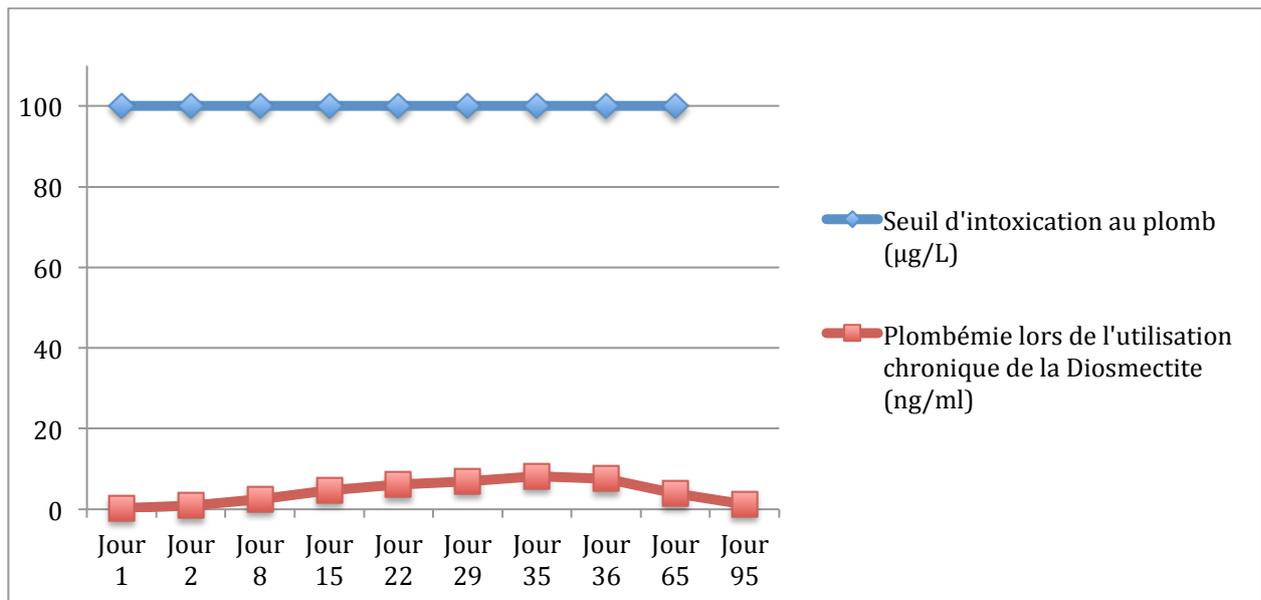


Figure 15 : Evolution de la plombémie (ng/mL) lors de prises quotidiennes de Diosmectite pendant 35 jours, puis après son arrêt et comparaison avec le seuil d'intoxications au plomb

L'absorption du plomb mesurée après 35 jours d'utilisation est bien inférieure au seuil d'intoxication.

Toutefois, cet essai clinique a été réalisé chez les adultes et non sur la population des enfants, population critique car plus sensible par leur comportement et leur physiologie. L'interdiction de prescription et de délivrance de la Diosmectite chez les nourrissons se justifie par ces critères.

L'utilisation du Smecta®, dans la gastro-entérite de l'enfant, est différente de celle de l'objet de l'étude menée chez les adultes.

L'utilisation de cette molécule, en situation aiguë, ne doit pas dépasser 7 jours de traitement chez l'adulte et 4 jours chez l'enfant. Le passage durant ces quelques jours est inférieur à 1 ng/mL.

D'autres sources comme l'alimentation, la boisson et certaines activités apportent déjà du plomb dans le corps. Le Smecta® peut être perçu comme une nouvelle source mais son utilisation reste très ponctuelle. Le passage du plomb dans le sang, sur les quelques jours de prise de ce médicament, est très minime contrairement aux autres apports.

Rappelons qu'aucun cas n'a été reporté que ce soit auprès du laboratoire Ipsen ou auprès de la pharmacovigilance Française.

Finalement, le risque au vu de ces études apparaît comme très faible. L'Etat a mis en place une mesure de précaution afin de limiter au maximum un possible danger. On peut se demander si cette prévention est légitime ou si elle n'est pas exagérée?

La prévention est « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps » selon l'OMS.

La mesure prise concernant le Smecta® s'appuie sur de la prévention primaire. En réservant son utilisation à une population plus âgée, on cherche à éviter l'absorption du plomb chez les enfants ayant un métabolisme à risque.

La prévention primaire permet donc de supprimer le risque avant l'apparition d'un trouble. Cependant, cette argile est utilisée depuis des dizaines d'années, sans présenter de cas d'intoxication par le plomb. Après tant de temps, le risque n'est-il pas à considérer comme écarté ?

La démarche de l'ANSM repose sur le principe de précaution. Le laboratoire Ipsen n'a pas fourni de données concernant le passage du plomb dans le sang chez les nourrissons, l'agence ne peut exclure le risque. Pour l'instance Française on ne peut transposer les résultats de l'étude clinique à des nourrissons.

L'indication est donc supprimée afin d'éviter un éventuel passage sanguin.

La prévention et les principes de précautions mis en place par les différentes agences, Françaises, Européennes ou Mondiales permettent de diminuer les risques et l'incidence de certaines maladies : l'interdiction d'utilisation de l'argile chez les moins de 2 ans a pour but d'éviter le saturnisme infantile.

Les médicaments sont surveillés durant toutes les phases de leur vie ; de la phase I des essais cliniques aux conditions réelles d'utilisation, après leur autorisation de mise sur le marché.

En cas de suspicion d'un risque ou apparition d'un effet non attendu, un retrait est envisagé.

Dans le cas de notre enquête sur le Smecta®, aucune suspicion ou cas d'intoxication par le plomb n'ont été mis en évidence.

Un abus de prévention devient alors néfaste dans la prise en charge des pathologies.

Le médicament n'est pas un produit comme les autres. Il nécessite un suivi et un contrôle rapproché et peut être défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » dans le code de la Santé Publique (article L.5111-1).

Ces mesures de précaution sont éminemment nécessaires afin de garantir la sécurité des patients. Toutefois, être trop restrictif peut bloquer les professionnels de santé dans leurs actes et leurs conseils et donc aller à l'encontre de l'objectif.

Rappelons que le traitement de la gastro-entérite repose sur une réhydratation (SRO) et une réalimentation précoce. Le Smecta® trouve sa place comme traitement adjuvant : on parle de traitement de confort. Il n'est donc pas utilisé de façon systématique.

Cette nouvelle interdiction chez l'enfant de moins de 2 ans, accentue le vide thérapeutique pour la gastro-entérite, le Smecta® étant perçu comme un soutien dans la prise en charge.

Dans le cas du Smecta® peut-on parler d'abus de prévention ?

2.4.3 La responsabilité juridique

La société dans laquelle nous vivons est très contrôlée afin d'éviter tout risque. La population ne veut plus concevoir un danger évitable. En cas de soucis, elle est prête à saisir la justice.

Ce glissement de la société en regard des risques qu'elle ne supporte plus, est particulièrement accentué dans le domaine de la santé. On peut parler d'intolérance au risque.

Ce phénomène est la conséquence de différents scandales sanitaires :

- Le Thalidomide utilisé, entre 1950 et 1960, comme sédatif et anti-nauséeux, entraînant de graves malformations congénitales ;
- L'hormone de croissance contaminée ayant causé la maladie de Creutzfeldt-Jacob dans les années 80 et la mort d'une centaine de personnes.
- Le Médiator, médicament antidiabétique utilisé comme coupe faim, et responsable d'anomalies cardiaques.

A chaque fois des regroupements de patients et de professionnels de santé ont vu le jour, afin de faire réagir les autorités de santé.

Nous pouvons nous demander qui est responsable en cas de mise en danger d'un individu à la suite de son traitement médicamenteux ?

Deux personnes morales sont visées :

- Le laboratoire qui fabrique et/ou distribue le médicament
- l'Etat avec l'Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé (ANSM) qui contrôle.

En retirant un médicament ces deux entités ne prennent aucun risque : le laboratoire Ipsen n'a pas justifié par un essai contrôlé l'absence de passage du plomb dans le sang chez les enfants de moins de 2 ans, l'ANSM a donc retiré l'AMM du Smecta® dans cette population.

Les Français ont confiance en leurs médicaments. Selon le Leem, en 2018, environ 8 Français sur 10 ont un sentiment de sécurité en prenant leur traitement (77%) et d'autant plus dans les médicaments qu'ils prennent (83%). Ce niveau de confiance atteint même les 84% chez les patients chroniques. (52)

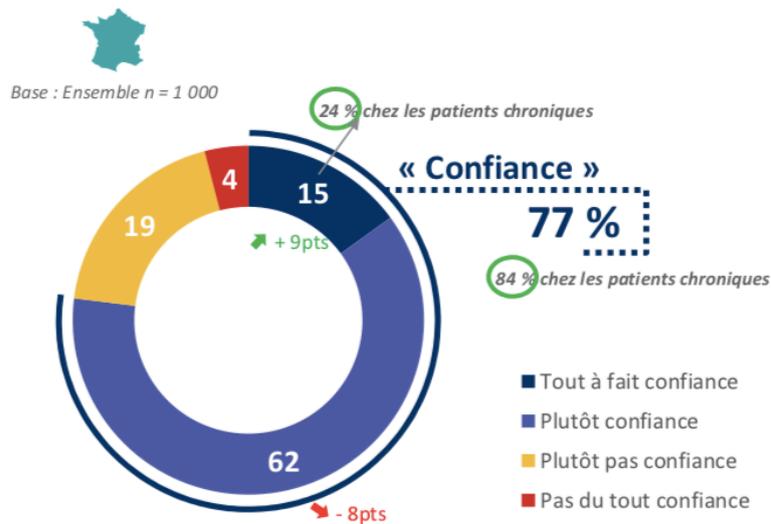


Figure 16 : Niveau de confiance des Français dans les médicaments (enquête Ipsos)(52)

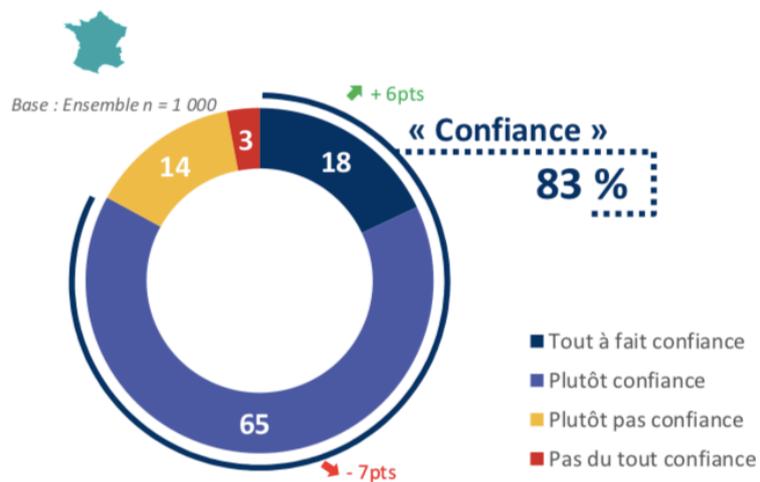


Figure 17 : Niveau de confiance des Français vis-à-vis de leur traitement

Cette appréciation est liée au système Français très strict en matière de sécurité du médicament et à notre mentalité. La tolérance est importante sauf en cas de risque sanitaire.

Notre système n'est-il pas trop strict ?

La plateforme de déclaration des effets indésirables « *signalement-sante.gouv.fr* », permet aux patients et professionnels de santé de déclarer des effets indésirables. Ces notifications aboutissent à :

- une évaluation détaillée des signalements et des données ;
- des enquêtes par les autorités de santé ;
- des précautions d'emplois sur la notice du médicament ;
- des retraits d'AMM ou d'indication avant l'apparition d'un risque sanitaire.

Supprimer les médicaments malgré une absence d'accident depuis de nombreuses années, peut ainsi s'avérer abusif. Personne ne veut être responsable d'un scandale mais des retraits excessifs, réduisent le nombre de thérapeutiques dont l'efficacité a pourtant été démontrée. Chaque entité a sa part de responsabilité et ne peut être associée : depuis 2011, les laboratoires ne peuvent plus participer au financement de l'ANSM ; Les subventions doivent être directement envoyées à l'État.

Selon la loi Bertrand du 29 décembre 2011 « *L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est suspendue, retirée ou modifiée dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'Etat, et notamment pour l'un des motifs suivants :*

- *Le médicament est nocif ;*
- *Le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ;*
- *Le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable ;*
- *La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;*
- *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ne respecte pas les conditions prévues au même article L. 5121-8 ou les obligations qui lui sont imposées en application des articles L. 5121-8-1 et L. 5121-24. » (53)*

Le Service Médicale rendu (SMR) du Smecta® dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant et le nourrisson en complément de la réhydratation est modéré selon la Commission de la Transparence en février 2018. La Diosmectite a donc un intérêt thérapeutique, sans être nocive, et les bénéfices semblent supérieurs aux risques. La composition de l'argile est bien fournie pour chaque lot avant leur commercialisation.

Le même article de loi affirme qu'une AMM peut être accordé malgré la non justification de certains documents : « *Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles et sous réserve du respect d'obligations spécifiques définies par voie réglementaire, concernant notamment la sécurité du médicament, la notification à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée à un demandeur qui démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'emploi. Le maintien de cette autorisation est décidé par l'agence sur la base d'une réévaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire.* » Article L3121-9 modifié le 29 décembre 2011. (53)

L'AMM du Smecta® pourrait donc être poursuivie dans la population pédiatrique.

Dans un contexte juridique, il est intéressant d'étudier l'axe économique. Le Smecta® est-il rentable dans cette population ? Le laboratoire Ipsen n'ayant pas fourni les justificatifs chez les enfants, la réponse est inconnue. Est-ce lié à la complexité des études chez les tout-petits ?

Finalement, les laboratoires et l'Etat cherchent à limiter au maximum tout scandale. La limite entre les bénéfices recherchés et les risques est difficile à définir surtout dans la société actuelle où les intoxications aux métaux génèrent une inquiétude croissante (« plombages » dentaires par exemple).

3 Conclusion : un excès de contrôle ?

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, il nécessite un contrôle continu et rapproché.

Une ligne de conduite est exigée afin d'éviter tout risque sanitaire, mais chaque molécule est différente. Les autorités de santé doivent s'adapter à chaque situation. Le problème qui se pose est :

- Quel est le moment le plus adapté pour retirer un médicament du marché ?
- Doit-on attendre un accident ou prévenir avant l'arrivée d'une hypothétique catastrophe?

Dans une population si jeune (enfants de moins de 2 ans) et si sensible, il est important de vérifier en amont tous les risques possibles qu'encourt le petit patient lors de sa prise médicamenteuse. La limite à se fixer est importante, on parle de balance bénéfique/risque. Plus le service rendu est important, plus le rapport sera en faveur du bénéfice face au risque.

Certains médicaments, comme la Dompéridone, présentent un réel danger. Les conséquences cardiaques induites par ce médicament sont démontrées à travers des études ou des cas. Il est important de retirer ces molécules du marché avant l'apparition d'une situation dangereuse.

D'autres traitement comme le Smecta[®], se voient retirer leur Autorisation de Mise sur le Marché sur une population spécifique par mesure préventive.

Pour rappel la Diosmectite est un ancien médicament utilisé sur une courte période avec un risque écarté chez l'adulte. Cette molécule de confort n'a jamais occasionné d'alerte auprès du laboratoire Ipsen ou des pharmacovigilances françaises.

Cette situation montre la difficulté à retirer un médicament du marché.

L'ancienneté et l'absence de cas dans cette population ne peuvent-ils pas justifier la poursuite de l'utilisation de ce médicament ?

Toutefois, la gastro-entérite à Rotavirus est une maladie spontanément résolutive et un médicament quel qu'il soit, n'est jamais sans risque. Le Smecta[®] n'étant pas indispensable dans la stratégie thérapeutique, le retrait peut ainsi se justifier mais avec une incidence sur le confort du patient.

Finally, the withdrawals of AMM by the health authorities are very important and ensure a secure health system. Excessive withdrawals can leave gaps in therapy as in the case of gastroenteritis due to Rotavirus.

A risk must always be reported against the benefit of a molecule. The patient's comfort is also a very important criterion to take into account in this balance.

Let us remember that an abuse is always bad.

CONCLUSION

La gastro-entérite à Rotavirus est une maladie spontanément résolutive, mais occasionnant de nombreux désagréments. Son traitement chez le nourrisson et le jeune enfant de moins de 2 ans, repose systématiquement sur une solution de réhydratation orale, des conseils de réalimentation, des conseils de surveillance et éventuellement sur la prise de médicaments. Ces derniers sont dits de confort.

Avec ou sans ordonnance l'officiel devra conseiller et guider le patient ou ses parents afin de garantir une bonne prise en charge. Ces conseils sont nécessaires afin de diminuer la morbidité de cette pathologie.

Depuis une dizaine d'années, de nombreux médicaments ont perdu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication. Ces retraits, pourtant justifiés, laissent place à un vide thérapeutique :

- Que reste-il à l'officine chez les enfants de moins 2 ans ?

Des Solutés de Réhydratation Orale (SRO), des laits spécifiques dans certaines situations et des traitements de confort comme le Racécadotril, le Spasfon-LYOC ou le Vogalène sont les derniers éléments disponibles en pharmacie de ville.

Il est aussi important que les médecins et pharmaciens aient une bonne connaissance de cette pathologie afin d'optimiser la prise en charge.

Le pharmacien a un rôle important dans la dispensation des traitements concernant la gastro-entérite mais également un rôle fondamental dans les conseils à apporter aux patients (conseils dans l'alimentation, la surveillance du patient et l'administration des médicaments). Il devra répondre aux interrogations et inquiétudes des parents.

Finalement, l'officiel doit se concentrer sur le peu de molécule dont il dispose et améliorer la prise en charge à travers le suivi et les conseils prodigués.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. Maladies diarrhéiques [Internet]. who.int. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
2. Santé publique France. Gastro-entérites aiguës [Internet]. Santépubliquefrance. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-hivernales/gastro-enterites-aigues>
3. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de santé publique. Réseau Sentinelles : Bilan annuel 2018. 2019.
4. Feigin RD, Fitzgerald JF, Rodriguez WJ, et al. Anagement of diarrheal illness. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1989;
5. Gastroenterite a rotavirus du nourrisson : comment la traiter ? Quand la prevenir ? [Internet]. 15 avr 2008 [cité 14 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/140519/resultatrecherche/1>
6. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatr Infect Dis J*. oct 2000;19(10):S103.
7. De ROUGEMONT A, Pothier P. Rotavirus. 1 janv 2009 [cité 1 oct 2019]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/290121844_Rotavirus
8. Gastro-entérite à rotavirus [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Gastro-enterite-a-rotavirus>
9. RCP Rotarix - EMA [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_fr.pdf
10. RCP RotaTeq - EMA [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_fr.pdf
11. Dommergues M-A, Gaudelus J, Weil-Olivier C, Thiebault G, Sage FV le, Virey B, et al. La vaccination rotavirus en 2012. Position du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA). [Internet]. 21 nov 2012 [cité 8 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/768838/resultatrecherche/2>
12. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins Rotarix® et Rotateq® : Actualisation de l'information de sécurité - Communiqué [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Vaccins-Rotarix-R-et-Rotateq-R-Actualisation-de-l-information-de-securite-Communiqué>
13. Aubert M, Beytout J, Callamand P, Cheymol J, Combadière B, Dahlab A, et al. Actualités en matière de recherche vaccinale. Compte-rendu de la 15 e conférence annuelle sur la recherche vaccinale organisée par la National Foundation for Infectious Diseases. [Internet]. 25 mars 2013 [cité 1 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/796212/resultatrecherche/12>
14. HCSP. Infections à rotavirus : suspension des recommandations de vaccination

des nourrissons [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 avr [cité 14 oct 2019]. Disponible sur:

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=501>

15. Olives J-P, Tounian P, Lamireau T. La vaccination rotavirus en France : position du groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques.

[Internet]. 26 oct 2007 [cité 19 sept 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/66607/resultatrecherche/3>

16. Vital Durand LJ. Dorosz - Guide pratique des médicaments. Maloine. 870-871 p. Disponible sur: www.maloine.fr

17. Avis de l'ANSES relatif à « l'évaluation d'une solution adaptée pour la réhydratation orale des nourrissons et enfants en bas âge en cas de diarrhée »

[Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0017.pdf>

18. Avis de commission - 16 octobre 2002 [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020117.pdf>

19. Chouraqui J-P, Michard-Lenoir A-P. Alimentation au cours des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant. [Internet]. 26 oct 2007 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur:

<https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/66604/resultatrecherche/1>

20. V. Guinard-samuel. Réalités pédiatriques - Constipation et diarrhée aiguë de l'enfant : reste-t-il encore une place pour le régime ? juin 2016; [cité 3 jan 2020]

21. Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, et al. Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant.

[Internet]. [cité 14 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/8814/resultatrecherche/1>

22. Szajewska H, Skórka A. Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. 1 nov 2009;30(9):960-1. [cité 15 oct 2019]

23. Gladys Villarruel, Daniel Martinez Rubio, Fani Lopez, Julio Cintioni, Rubén Gurevech, Gladis Romero, Yvan Vandenplas. Saccharomyces boulardii dans la diarrhée aiguë de l'enfant : une étude randomisée contre placebo. Acta Paediatrica [Internet]. 2007 [cité 15 oct 2019]. p. 538-41. Disponible sur: www.actapaediatrica.com

24. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J Pediatric Gastroenterology Nutrition. juill 2014;59(1):132-52. [cité 13 oct 2019]

25. WGO Review Team. World gastroenterology Organisation Global Guidelines - Probiotiques et prébiotiques. 2017.

26. Watkins JB WW Hamilton, Ontario, DV Decker. Body composition and growth. Nutrition in pediatrics [Internet]. 2^e éd. 1996 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur:

https://www.msdmanuals.com/en-au/professional/multimedia/figure/ped_body_proportion_changes_growth

27. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in

the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*. 17 août 2000;343(7):463-7.

28. Cézard J-P, Bellaïche M, Viala J, Hugot J-P. Traitement médicamenteux des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant. 26 oct 2007 [cité 8 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/66603/resultatrecherche/8>

29. TIORFAN 30 mg poudre orale en sachet-dose enfant - VIDAL [Internet]. 2019 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/tiorfan_30_mg_pdre_oral_en_sachet_dose_enfant-16431-posologie_et_mode_d_administration.html

30. VOGALENE 0,1 % solution buvable en flacon - VIDAL [Internet]. 2019 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/vogalene_0_1_sol_buv_en_flacon-17836.html

31. SPASFON LYOC 80 mg lyophilisat oral - VIDAL [Internet]. 2019 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur : https://evidal.vidal.fr/medicament/spasfon_lyoc_80_mg_lyoph_oral-15377.html

32. Rossignol J-F. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. [Internet]. 1 oct 2014;110:94-103. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137>

33. ALINIA 500 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ALINIA-500-mg-comprime>

34. Jean-Louis Masson. L'homéopathie de A à Z - Mieux connaître l'homéopathie pour bien l'utiliser au quotidien. Marabout. 132 p.

35. Motala C, Hill ID, Mann MD, Bowle MD. Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhea in infants. *J Pediatr*. [Internet]. 1 sept 1990;117(3):467-71. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002234760581100X>

36. Commission de la transparence - avis loperamide -décembre 2018 [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17200_IMODIUM_gamme_PIS_RI_Avis1_CT17200.pdf

37. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans - Point d'information [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-domperidone-Motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-Point-d-information>

38. Primperan et ses génériques (métoclopramide) : Actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque d'effets indésirables - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Primperan-et-ses-generiques-metoclopramide-Actualisation-des-indications-et-de-la-posologie-pour-diminuer-le-risque-d-effets>

indesirables-Point-d-Information

39. PRIMPERAN 0,1 % solution buvable édulcorée au cyclamate sodium et saccharine sodium - VIDAL [Internet]. 2019 [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/primperan_0_1_sol_buv_edulcoree_au_cyclamate_sod_et_saccharine_sod-13720-formes_et_presentations.html
40. Actualités pharmaceutiques. Wwwem-Premiumcomdatarevues09877983unassignS098779831930074X [Internet]. 7 juill 2019 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1303622/resultatrecherche/1>
41. Trimébutine (Debricalm®, Debridat® et ses génériques) : modification des indications et contre-indication chez l'enfant de moins de 2 ans - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 15 oct 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Trimebutine-Debricalm-R-Debridat-R-et-ses-generiques-modification-des-indications-et-contre-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-2-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
42. Saviuc P, Babai S, Cabot C, Gazin V, Gibaja V, Nancy C-A, et al. La trimébutine à forte dose peut-elle induire une intoxication grave ? [cité 21 oct 2019] oct 2011;66. Disponible sur : http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Debridat_Octobre_2011.pdf
43. Première évaluation scientifique des médicaments homéopathiques en France [Internet]. [cité 21 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/presse_dp_evaluation_medicaments_homeopathiques_2019-06-27_18-28-22_631.pdf
44. SMECTA 3 g poudre suspension buvable en sachet orange vanille - VIDAL [Internet]. 2019 [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/smecta_3_g_pdre_p_susp_buv_en_sachet_orange_vanille-157282.html
45. Assathiany R, Guedj R, Bocquet A, Thiebault G, Salinier C, Girardet J-P, et al. Pratiques de prise en charge des gastro-entérites aiguës : enquête auprès de 641 pédiatres libéraux. [Internet]. 2 oct 2013 [cité 28 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/841661/resultatrecherche/4>
46. Uhlen S, Toursel F, Gottrand F. Traitement des diarrhées aiguës : les habitudes de prescription des pédiatres libéraux [Internet]. [cité 28 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/26632/resultatrecherche/5>
47. Directeur Médical IPSEN. Chronic Administration of Diosmectite (SMECTA®) in Subjects With Chronic Diarrhoea - Study Results [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03045926>
48. Dollfus C. Saturnisme chez l'enfant. 13 févr 2014 [cité 31 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/870889/resultatrecherche/1>
49. Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. [Internet]. [cité 31 oct 2019];

Disponible sur: <https://www-em-premium-com.docelec.u-bordeaux.fr/article/30295/resultatrecherche/9>

50. Ministère de la Santé et des Solidarités. L'intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte [Internet]. 2006 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_depistage_saturnisme.pdf

51. Haut Conseil de la Santé publique, Ministère de la Santé et des Solidarités. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte. 2017.

52. Ipsos, Leem. Observatoire sociétal du médicament 8ème vague - conférence de presse [Internet]. 2018 [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/201811/slides%20conf%20de%20presse_0.pdf

53. Code de la santé publique - Article L5121-9 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=9FB9C5A1B577F77CC0538353D7EE2B1F.tplgfr33s_3?idArticle=LEGIARTI000025139212&cidTexte=LEGITEX T000006072665&dateTexte=20200219

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Titre :

Retrait des médicaments traitant les gastro-entérites chez les enfants de moins de 2 ans : Que reste-t-il à l'officine ?

Thèse soutenue le 30 juin 2020

Par QUERAUX Mathilde

Résumé :

La gastro-entérite est une pathologie très courante chez les enfants de moins de 2 ans. Liée majoritairement à un virus, le *Rotavirus*, cette maladie connue de tous peut s'avérer particulièrement dangereuse pour le nourrisson en cas de mauvaise prise en charge, la déshydratation étant le principal risque à apprécier et à traiter rapidement. Dans le cas particulier des enfants et à l'heure actuelle, peu de médicaments peuvent être prescrits ou dispensés. En conséquence il est important d'avoir une bonne connaissance de cette pathologie et des quelques traitements associés que nous allons détailler au cours de cette thèse.

Récemment le Smecta®, a perdu son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les tout-petits. Une décision de retrait pour un médicament accentuant le vide thérapeutique actuel pour soulager les nourrissons. Cette annulation est justifiée par le principe de précaution face au risque d'intoxication aux métaux lourds. Nous détaillerons cette action qui semble déconcertante, les contextes juridique et économique étant deux axes décisifs dans le choix du retrait des médicaments.

Mots clés :

Gastro-entérite – Rotavirus – Enfant – Prise en charge – Smecta® – Intoxication

Directeur de thèse	Service	Nature
Magali OLIVA-LABADIE	Centre Antipoison et pharmacovigilance	Bibliographique