

DIARRHÉES AIGUES INFECTIEUSES : TRAITEMENT ACTUEL ET PERSPECTIVES

D. CARRE, T. COTON, R. DELPY, M. GUISSSET, J.M. DEBONNE

Med. Trop. 2001 ; 61 : 521-528

RESUME • Les diarrhées aiguës infectieuses constituent, de part leur grande fréquence, un problème de santé publique. Elles sont encore responsables actuellement d'une importante mortalité, en majorité d'enfants, dans les pays en développement, malgré les progrès importants effectués au cours des deux dernières décennies dans leur prise en charge thérapeutique, notamment en matière de réhydratation. La mortalité dans les pays développés, est beaucoup plus faible, est restée globalement assez stable. Dans la majorité des cas, l'épisode diarrhéique aigu régresse en quelques jours spontanément ou avec un traitement symptomatique. Cette histoire naturelle bien souvent favorable et le coût engendré par cette affection, imposent dans un premier temps une démarche économe en examens complémentaires, qui repose essentiellement sur les données anamnestiques, cliniques, et sur le contexte dans lequel elle survient, véritables « poteaux indicateurs ». Après un court rappel sur les principaux médicaments disponibles, la prise en charge thérapeutique est détaillée chez le grand enfant et l'adulte non immunodéprimé. La réhydratation garde une place importante encore aujourd'hui. Le traitement dit étiologique (antibiothérapie, antiparasitaires) dépend, en général de la sévérité de la diarrhée et du contexte.

MOTS-CLES • Diarrhées aiguës - Diarrhées du voyageurs - Traitement médical - Racecadotril.

INFECTIOUS DIARRHEA : CURRENT TREATMENT AND PERSPECTIVES

ABSTRACT • Acute infectious diarrhea is a worldwide public health problem. In developing countries it remains a major cause infant mortality despite therapeutic progress, especially with regard to the efficacy of oral rehydration, during the last two decades. Mortality in industrialized countries is much lower and generally stable. In most cases, acute diarrhea is a self-limiting illness that resolves with or without symptomatic treatment in a few days. In view of the high frequency and generally benign course of diarrheal diseases, management must emphasize a cost-effective approach with selective use of available diagnostic methods. The initial approach should be based on the patient's history, physical examination, and risk factors to identify infections that require more specific measures. The purpose of this report is to review currently available drug therapies and to describe treatment guidelines for adolescents and adults with uncompromised immune systems. Early rehydration is still the mainstay of treatment. Use of "etiologic" treatment using antimicrobial or antiparasitic agents depends on the severity of disease and risk factors.

KEY WORDS • Acute diarrhea - Traveler's diarrhea - Drug therapy - Racecadotril.

Les progrès effectués en matière de réhydratation ont permis au cours des deux dernières décennies de réduire considérablement la mortalité imputable aux diarrhées infectieuses. Elles restent malgré tout un véritable fléau, avec un taux annuel de décès estimé actuellement à 3,3 millions dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement (1). Ce taux particulièrement élevé est principalement lié aux conditions d'hygiène locale, à la malnutrition et aux

moyens sanitaires limités (difficulté de se procurer une eau potable). Même aux Etats-Unis, elle atteint en moyenne 5 000 décès par an. L'impact financier est donc important, particulièrement lourd pour les pays en voie de développement. Dans la majorité des cas, l'épisode diarrhéique aigu régresse rapidement avec un traitement symptomatique. Cette histoire naturelle bien souvent favorable et le coût engendré par cette affection, imposent dans un premier temps une démarche économe en examens complémentaires, qui repose essentiellement sur les données anamnestiques, cliniques, et sur le contexte dans lequel elle survient. La prise en charge thérapeutique sera ensuite détaillée chez le grand enfant, l'adulte et le sujet âgé, les spécificités de l'immunodéprimé, du nourrisson et du voyageur ayant déjà été récemment abordées (2, 3). La prise en charge thérapeutique repose

• Travail Service de Pathologie Digestive (D.C., Docteur en médecine) Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille, France.

• Correspondance : D. CARRE, Travail Service de Pathologie Digestive () Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, 13998 Marseille Armées, France. • Fax : +33 (0) 4 91 61 70 04 • e-mail : dominique.carre@Fnac.net •

• Article sollicité

essentiellement sur la réhydratation. Le traitement du germe en cause évolue actuellement du fait de l'émergence de résistances bactériennes, qui pèsent ainsi davantage sur le coût financier de la maladie. Ces éléments amènent à faire le point sur les thérapeutiques actuellement disponibles.

EVALUATION DE LA DIARRHÉE ET FACTEURS PRONOSTICS

En pratique clinique, l'anamnèse est un temps très important. Elle permet de préciser le début de la symptomatologie, les signes associés, le traitement habituel et le contexte dans lequel l'épisode diarrhéique survient. L'origine médicamenteuse constitue une cause classique mais assez rare, qu'il faut savoir éliminer, après enquête minutieuse, en notant tous les médicaments pris depuis 3 mois. L'étiologie infectieuse doit ensuite être privilégiée, mais la symptomatologie et les données de l'examen sont insuffisantes pour cerner le germe en cause. Elles permettent le plus souvent d'approcher le mécanisme de la diarrhée et son retentissement. La démarche va donc s'appuyer sur trois types de données, afin de cerner les formes qui nécessiteront ou non des explorations microbiologiques, qui ont d'ailleurs été détaillés dans un article récent publié dans la même revue (4, 5) :

Le type de diarrhée.

Il faut distinguer, au plan physiopathologique, d'une part, les formes dites invasives qui provoquent des lésions de l'iléon terminal, du colon ou du rectum et d'autre part, les diarrhées dites «hydriques» (en fait hydro-électrolytiques) secondaires à une atteinte le plus souvent du jéjunum. Ces dernières relèvent soit d'une hypersécrétion muqueuse par un mécanisme toxinique (adhésion du germe ou action directe de sa toxine), soit d'une destruction de l'entérocyte (provoquant en plus une malabsorption des nutriments). Ainsi trois formes cliniques peuvent être individualisées :

- les diarrhées dites «hydriques» sont soit afécales, souvent abondantes, avec peu de douleur abdominale, évocatrices d'un mécanisme toxinique pur ; soit liquides, fécales avec douleurs abdominales, nausées et souvent vomissements, évocatrices de gastro-entérite ;

- les diarrhées comportant des selles sanglantes, parfois glaireuses, avec souvent des douleurs abdominales (réalisant au maximum le syndrome dysentérique) relèvent d'un mécanisme «invasif» : elles imposent au minimum des explorations microbiologiques voire endoscopiques si les prélèvements ne sont pas contributifs.

Cette distinction est théorique : l'expression d'une diarrhée invasive dépend tant de la virulence du germe que des défenses de l'hôte. Une forme «invasive» peut donc se traduire par une diarrhée fécale, jugée a priori de type hydrique. La recherche de leucocytes dans les selles constitue alors un argument d'orientation vers une forme «invasive». Leur retentissement est marqué par une déshydratation plus ou moins importante, constante dans les deux formes cliniques (mais surtout marquée en cas de diarrhée hydrique). Les diarrhées de mécanisme «invasif» exposent à un risque essentiellement de bactériémie : les formes

Tableau I - Contextes cliniques permettant d'orienter le clinicien vers certaines infections (citées à titre indicatif) ou bien vers les recherches microbiologiques à mener.

Contexte	Orientation microbiologique
Epidémique	
Crèches, écoles...	Rotavirus
Institutions (sujets âgés)	Virus Norwalk
TIAC (*)	Analyse du délai entre le repas suspect et la diarrhée Analyse microbiologique de l'aliment incriminé
Antibiothérapie	
Pénicilline, Clindamycine	Recherche de la Toxine de <i>Clostridium difficile</i>
Ampicilline et colite hémorragique	Evoquer une Colite à <i>Klebsiella oxytoca</i>
Diarrhées des voyageurs	Variations selon la destination et la saison Germe en général en cause : ETEC (**)
Immunodéprimé	Recherche des germes opportunistes
Homosexuel	Poly infection fréquente, avec en outre des parasites.

(*) : TIAC : toxi-infections alimentaires collectives

(**) : *Escherichia coli* entérotoxigène

sévères sont volontiers très fébriles (dépassant 39°C) ou s'accompagnent de signes de sepsis grave (hypotension artérielle, tachycardie, oligurie, altération importante de l'état général voire de l'état de conscience).

Le contexte clinique.

Le contexte clinique dans lequel elle survient (Tableau I) permet d'orienter les explorations microbiologiques qui comportent au minimum une coproculture (Tableau II). La recherche de kystes, œufs, amibes et parasites dans les selles, est indiquée d'emblée en cas de diarrhée suspecte d'être invasive, ou après 3 jours de traitement symptomatique bien conduit.

Une éventuelle fragilité du terrain .

Une éventuelle fragilité du terrain peut entraîner une moins bonne tolérance de la déshydratation ou du sepsis. Le patient peut alors décompenser une pathologie associée sous jacente qu'il faudra ensuite prendre en charge (Tableau III). Le pronostic dépend aussi de la présence d'une contre-indication éventuelle à une thérapeutique (allergie, femme

Tableau II : indications de la coproculture (5).

D'emblée	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée invasive (sang et/ou glaires dans les selles) • Diarrhée fébrile (fièvre > 39°C), • Déshydratation modérée à sévère, • Contexte particulier (détaillé dans le tableau III), • Patients fragiles ou ayant des tares viscérales.
Après 3 jours d'évolution	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées hydroélectrolytiques persistantes plus de trois jours malgré un traitement symptomatique bien conduit.

Tableau III - Facteurs de mauvais pronostic en cas de diarrhée sévère (1, 5).

- Liés à l'âge ou à l'état physiologique : enfants (de moins de 6 ans, surtout entre 6 et 11 mois (c'est-à-dire la période qui suit la fin de l'allaitement)) et la personne âgée (surtout au delà de 75 ans).
- Baisse des défenses de l'organisme : malnutrition, déficit immunitaire congénital ou acquis (hypogammaglobulinémie, SIDA, traitement immunosuppresseur, patient greffé).
- Liés à des tares viscérales susceptibles d'être décompensées en cas de diarrhées sévères (diabète sucré, insuffisance cardiaque ou rénale, cirrhose, colite inflammatoire), ou de greffe infectieuse (prothèse valvulaire cardiaque mécanique).
- Traitement pour lequel tout trouble ionique est potentiellement grave (digitalique, anti-arythmique, lithium).

enceinte, pathologie colique) qui gêne alors la mise en œuvre du traitement (1).

D'une manière générale, l'évolution des diarrhées est favorable spontanément (ou sous traitement symptomatique) dans la majorité des cas en quelques jours. Ces éléments imposent par conséquent au clinicien une démarche raisonnée et économe pour réserver les explorations microbiologiques aux formes jugées sévères chez lesquelles le traitement étiologique va modifier l'évolution de l'affection et/ou prévenir sa dissémination. Ainsi, une diarrhée aiguë, de type hydrique, sporadique, sans retentissement majeur, chez un patient n'ayant pas d'antécédent médical particulier, est le plus souvent d'origine infectieuse et d'évolution favorable en quelques jours. Elle ne nécessite aucune exploration complémentaire sauf si elle persiste au delà de 3 jours. Il s'agit du cas le plus fréquent notamment dans les pays développés.

MOYENS THERAPEUTIQUES ACTUELS

Le traitement des diarrhées est actuellement assez bien codifié dans la majorité des cas. Il comporte schématiquement deux volets :

- le traitement symptomatique, dominé par la réhydratation, est un élément capital dans la prise en charge. Les premiers essais de solutés de réhydratation par voie orale ont prouvé très vite leur efficacité sous forme d'une chute rapide du taux de mortalité (de 30 à 3 %) lors d'épidémies de choléra au Bangladesh en 1971 (6);

- le traitement étiologique est indiqué en cas de diarrhées invasives ou suspectes de l'être, à l'issue des divers prélèvements microbiologiques.

Tableau IV - Nom et composition des différents solutés de réhydratation orale (5).

Composition par litre reconstitué	Soluté OMS	Adiaril	Alhydrate	GES45	Lytren	Coca-cola	Jus d'orange
Na (mmol)	90	49	60	49	50	2	<1
K (mmol)	20	25	20	25	25	0,1	50
Glucose (g)	20	20	saccharose	19,7	9	100	120
Anions :							
- bicarbonates (mmol)		24		23	10		
- citrates (mmol)	10		6	9	15	13	50
- gluconates (mmol)		25					
Calories (calories)	80	160	320	158	205		
Osmolarité (mosm/L)	311	326	240	298	240	# 750	= 730

Les traitements symptomatiques.

Ils comportent principalement les mesures diététiques (réhydratation et régime alimentaire) et les médicaments anti-diarrhéiques.

• Les solutés de réhydratation orale

Les solutés de réhydratation orale (SRO) constituent la thérapeutique primordiale de la prise en charge des diarrhées, surtout chez l'enfant ou le sujet âgé, dès lors qu'il existe des signes de déshydratation. Le principe repose sur l'absorption active de sodium par la muqueuse intestinale lorsqu'il est associé à du glucose. L'absorption d'eau et d'électrolytes se fait alors de manière passive. La composition des SRO associe donc du sodium, un glucide (souvent du glucose), des bases avec une osmolarité proche de celle du plasma. Le soluté retenu par l'OMS est particulièrement adapté en cas de choléra (un rapport sodium/glucose de 4 pour 1) avec une osmolarité de 311 mosm/L environ (Tableau IV) (7). Utilisé pour des diarrhées hydriques plus modérées, il expose à un risque d'hypernatrémie, essentiellement chez le sujet âgé. Pour cette raison, d'autres types de solutés, moins riches en sodium, proposés dans les pays développés, ont une osmolarité souvent plus faible (Tableau IV). Le rapport sodium/glucose est alors de l'ordre de 2 pour 1. Ces solutés, souvent mieux acceptés par les enfants, ont récemment été comparés au SRO de l'OMS. La méta-analyse de Hahn (8) porte sur 15 études dont 14 ont été menées dans des pays à faible niveau d'hygiène, incluant des malades atteints ou non de choléra. La réhydratation orale par ces solutés hypo-osmolaires (ici moins de 270 mosm/L) s'est avérée aussi efficace que le soluté OMS, avec moins d'échecs (recours à une hydratation parentérale), au prix d'une hyponatrémie ($Na < 130$ mmol/L) mais asymptomatique. Le classique Coca-Cola ou bien le jus d'orange sont des produits trop riches en glucides, pauvre en sodium, souvent hyperosmolaires et donc ne peuvent être utilisés seuls comme moyen de réhydratation en cas de diarrhée aiguë. Les déshydratations sévères (donc avec hypovolémie, troubles de conscience) imposent une hydratation par voie parentérale adaptée au patient : schématiquement, il faut perfuser 30 ml/Kg en 30 mn puis 70 ml/Kg en 3 heures en utilisant des solutés de type Ringer Lactate, seuls ou associés à du chlorure de sodium à 0,9 % ou du soluté glucosé.

• *Le régime*

Bien que leur efficacité soit discutée, il est habituel de proposer un régime à base de riz (qui apporte des hydrates de carbone et s'avère hypoallergénique), de carottes, de féculents (pâtes...) et de bananes, tant que les diarrhées persistent. D'une manière générale, l'alimentation à base de céréales est bien adaptée car elle apporte des calories en phase aiguë et prévient ainsi la dénutrition, fréquente chez l'enfant.

L'apport d'acides gras à chaîne courte stimule la réabsorption d'eau au niveau du colon. Cette propriété peut donc être utilisée en cas de diarrhées aiguës dans le but de limiter la déshydratation. Ramakrishna (9) a testé un produit à base de farine d'amidon modifié (donc résistant à l'amylase) qui ferme dans le colon et entraîne donc la formation d'acides gras à chaîne courte. Ce produit artisanal associé à la réhydratation et testé dans les diarrhées aiguës du choléra montre sur une petite série de malades une diminution significative de la diarrhée notamment du délai de survenue des selles formées (56,7 heures *versus* 90,9 heures avec le soluté de réhydratation seul).

L'apport de Zinc (20 mg/j) est actuellement recommandé lors de diarrhées aiguës. Il contribue en effet à la trophicité de la muqueuse du grêle. Administré précocement, lors de la réhydratation, chez des enfants âgés de plus de 6 mois, il entraîne une augmentation de la consistance des selles ainsi qu'une réduction de l'ordre de 30 % des émissions (10). Il sera particulièrement utile en cas de dénutrition.

• *Les médications anti-diarrhéiques.*

Ces médicaments ont pour but de réduire le nombre d'émissions et donc la déshydratation. Ils agissent par 3 mécanismes différents : ralentissement du transit, action anti-sécrétoire, adsorption.

Le loperamide et ses dérivés appartiennent à la famille des opiacés, et provoquent une diminution de la contraction de la fibre musculaire lisse (par action sur les récepteurs opiacés de type μ). Ils induisent par conséquent un ralentissement du transit (augmentation du temps de transit oro-caecal et du temps de transit colique) et donc augmentent le temps de contact du liquide intestinal avec la surface absorbante. Ce mode d'action explique le soulagement rapide du malade en réduisant le nombre de selles mais a pour conséquence une constipation relativement fréquente, source de douleurs abdominales. Il expose de plus à un risque de pullulation bactérienne et de mégacolon toxique en cas d'infection aiguë bactérienne sévère. Il est donc contre-indiqué dans les syndromes dysentériques et déconseillé en cas de diarrhée sévère (5). L'oxyde de loperamide (Arestal®), produit de loperamide, est mieux adapté aux diarrhées aiguës. Il diffère de son prédécesseur par une diffusion prédominante au niveau iléo-colique, essentiellement limitée à la muqueuse, d'où une action anti-sécrétoire un peu plus marquée et, à forte dose, moins d'effets sur le système nerveux central (11) et moins d'épisodes de pseudo-constipation. Il reste contre-indiqué en cas de syndrome dysentérique. Parmi les autres anti-diarrhéiques de cette famille, il faut citer le diphénoxylate qui comporte en plus de l'atropine et a les mêmes restrictions d'emploi que le loperamide.

D'autres médicaments ont un effet antisécrétoire sur la muqueuse de l'intestin grêle: le maléate de Zaldaride (non commercialisé en France) et le racecadotril (appelé autrefois acétorphan). Beaucoup d'études ont été récemment consacrées à ce produit (12) qui agit essentiellement au niveau du jéjunum par inhibition de l'enképhalinase, enzyme chargée de dégrader les enképhalines intracellulaires. Elles inhibent la pompe ATP-AMPC à l'origine de la sécrétion muqueuse. Les enképhalines n'interviennent pas à l'état basal mais seulement en cas d'agression muqueuse, si bien que le racecadotril n'agit que dans les états pathologiques conduisant à cette hypersécrétion muqueuse. Il ne modifie donc pas le temps de transit oro-caecal ni colique et donc n'induit pas de constipation. Ces éléments en font un produit très bien toléré, sans effet sur le système nerveux central à l'inverse des dérivés opiacés ; il n'expose pas à un risque de surdosage du fait de son mode d'action. Sa tolérance est excellente tant chez l'enfant que l'adulte (13, 14).

Les médicaments agissant par phénomène d'adsorption appartiennent à la famille des argiles dont les plus utilisés sont la diosmectite (Smecta®) et l'attapulgitte (Actapulgitte®). Ils entraînent une augmentation de la consistance des selles. La diosmectite s'est révélée être douée d'une action anti-diarrhéique dans une étude en double aveugle contre placebo chez l'enfant (15). Globalement, leur efficacité est modeste, très inférieure au loperamide (16). Du fait de leur structure, ils sont contre-indiqués en cas de sténose du tube digestif. Ils peuvent être administrés chez le jeune enfant. Les autres absorbants dérivés de la pectine ne sont utilisés que chez le nourrisson (Gélopectose®).

• *Divers*

Ces dernières années, beaucoup d'études ont évalué l'apport des probiotiques en pathologie humaine (17). Ils sont administrés sous formes de médicaments ou de préparations alimentaires, contenant des bactéries anaérobies (principalement *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces Boulardii*, *Bifidobacteria*). Il s'agit de germes saprophytes du tube digestif, qui jouent à l'état basal un rôle de « flore de barrière » face à des bactéries pathogènes et qui participent à la digestion de certains sucres tels que le lactose limitant le risque de malabsorption. Il existe, en effet, chez l'homme un déficit en lactase qui apparaît surtout après la période de l'allaitement lors de la consommation de produits lactés. Ce déficit n'est symptomatique qu'en cas d'infection du tube digestif qui conduit souvent à un déséquilibre de cette flore (devenant parfois mineur) et parfois à une malabsorption du lactose (18). Enfin ces probiotiques auraient de plus un rôle immunomodulateur de l'écosystème digestif de l'intestin grêle (17). Ces caractéristiques ont été confirmées chez l'animal et *in vitro*, mais les données chez l'homme sont encore partielles. Administrées à l'homme, ces bactéries séjournent habituellement dans le tube digestif moins de 5 jours (19). Il semble que des portages prolongés aient été associés à d'excellentes bactériémies. La tolérance de ces produits est par ailleurs excellente. Leur efficacité a surtout été bien documentée pour *Lactobacillus GG* et *Saccharomyces boulardii*. En complément du traitement, leur bénéfice a été prouvé en cas de diarrhées aiguës

de l'enfant, surtout d'origine virale. *Saccharomyces boulardii* est particulièrement adapté à la prévention des rechutes de colite à *Clostridium difficile* et à la prévention des autres diarrhées observées sous antibiotiques. *Lactobacillus GG* s'est avéré efficace dans la prévention des diarrhées chez l'enfant dénutri (19). Ils stimulent tous deux le système immunitaire au cours des diarrhées aiguës de l'enfant (et entraînent une élévation des IgA). La prise régulière de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacteria* (trouvé dans certains laitages du commerce) a un effet préventif sur les diarrhées lorsqu'il est donné avec l'alimentation, dans des régions où l'incidence est élevée. Apportés régulièrement dans l'alimentation, ils contribueraient à renforcer l'immunité maternelle et en corollaire, celle de l'enfant (18). Ces premiers résultats ouvrent beaucoup d'espoir sur la prise en charge future des diarrhées.

Le bismuth a un effet préventif et curatif sur les diarrhées aiguës. Il est de maniement difficile (car ne peut être associé aux antibiotiques) et n'est pas disponible en France.

• Les antiseptiques

Le plus utilisé en France est le nitrofuraxazole, qui réduit de 24 h la durée des diarrhées aiguës. Son action est bactériostatique sur les bactéries Gram positifs (staphylocoques et streptocoques) et surtout sur les bactéries Gram négatifs (salmonelles, shigelles, *Yersinia*, *Campylobacter*, vibrion). En pratique, leur place est discutée car d'efficacité modeste. Les dérivés de la quinoléine (Intérix® principalement) sont utilisés aussi comme amoebicide de contact.

Les traitements étiologiques.

• Les antibiotiques

Les antibiotiques les plus utilisés sont le cotrimoxazole (peu coûteux et ancien), les cyclines et les fluoroquinolones. Ces dernières sont contre indiquées chez l'enfant, sauf exception (cf chapitre « indications thérapeutiques ») et la femme enceinte. Les céphalosporines de 3^e génération constituent, pour beaucoup d'entérobactéries, une alternative intéressante car utilisables chez l'enfant et la femme enceinte, tout comme l'azithromycine, macrolide de nouvelle génération utile pour certaines infections à *Campylobacter jejuni* (notamment en Asie du Sud-Est où les souches sont résistantes aux fluoroquinolones).

• Les anti-parasitaires

Les plus utilisés sont les imidazolés dont le plus connu est le métronidazole. Ils sont actifs sur l'amibiase (responsable de syndromes dysentériques non fébriles) et la lambliaïse, fréquemment à l'origine de diarrhées aiguës qui ensuite peuvent avoir une évolution prolongée.

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Elle doit d'abord être adaptée au type de diarrhée, invasive ou de type hydrique. Toutefois, la réhydratation joue un rôle primordial dans les deux formes car il existe toujours une perte d'électrolytes. Elle a permis une réduction significative de la mortalité (6).

La réhydratation et la reprise de l'alimentation.

La réhydratation doit être débutée le plus précocement possible, avec des solutés adaptés (Tableau IV). Le volume à apporter est fonction de l'intensité de la déshydratation et de la perte de poids : important dans les diarrhées du choléra, il est souvent plus modéré dans les autres formes. L'apport oral doit toujours être privilégié même en cas de vomissements. En cas d'échec ou, d'emblée, de troubles de conscience ou bien de déshydratation sévère, il faut recourir à une hydratation par voie parentérale. Dans tous les cas, la reprise de la diurèse constitue un critère simple pour apprécier l'efficacité de ce traitement. La réhydratation par voie orale ne modifie pas la durée de la diarrhée, d'où souvent une impression d'échec pour les familles lorsque les diarrhées persistent, ce qui explique un défaut d'observance de ce traitement que l'on constate encore souvent actuellement.

La réalimentation est débutée dès que l'état le permet et au plus tard dans les 24 h. L'arrêt de l'alimentation lactée reste débattu. Elle est souvent recommandée en raison d'un déficit en lactase en phase diarrhéique, source de malabsorption et d'un risque très faible de sensibilisation vis-à-vis de certains nutriments dont les protéines du lait de vache chez l'enfant. Des préparations sans lactose sont d'ailleurs disponibles dans le commerce qui s'adressent essentiellement au petit enfant. Les aliments contenant des probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacteria* dans les yaourts notamment) trouvent ici une justification à leur prescription. Le régime décrit précédemment (riz, carottes...) est débuté très tôt et maintenu tant que persiste la diarrhée.

Le traitement médical (grand enfant et adulte).

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont les principaux sont le type de diarrhée et le contexte dans lequel elle survient.

• Traitement en l'absence de contexte particulier

En l'absence de contexte particulier, la diarrhée aiguë d'allure sporadique sera traitée selon les données de l'interrogatoire et la forme clinique.

La démarche repose donc essentiellement sur le type de diarrhée :

- diarrhée « hydrique » : elle se présente soit sous forme d'une diarrhée fécale soit le plus souvent comme un tableau de gastro-entérite, modérément fébrile. Outre le traitement antispasmodique, les médicaments anti-diarrhéiques trouvent là une bonne indication. Ils peuvent être débutés à partir de la seconde selle liquide dès qu'il y a de plus des douleurs abdominales, ou bien, au delà de trois selles liquides par jour. Ils réduisent significativement le nombre d'émissions de selles, la durée de la diarrhée et donc limitent le risque de déshydratation. Le lopéramide (et dérivés) ainsi que le racecadotril ont une efficacité globalement superposable (20, 21). L'épisode diarrhéique s'améliore ou régresse le plus souvent en moins de 48 heures. Au delà, une évaluation médicale est nécessaire, surtout en cas de diarrhée fébrile, afin de ne pas méconnaître une forme invasive. Des explorations microbiologiques (prélèvements de selles surtout) doivent

Tableau V - Antibiothérapie des diarrhées aiguës bactériennes (le traitement de *Campylobacter jejuni*, des salmonelles mineures et des shigelles est détaillé dans le texte).

Germe	Indication théorique	1 ^{er} choix	Alternative
Staphylocoque	Non		
<i>Clostridium perfringens</i>	Non		
ETEC	Non		
EHEC	?	Cotrimoxazole ou fluoroquinolone ou cycline	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Oui	Cyclines ou fluoroquinolone	Cotrimoxazole
<i>Clostridium difficile</i>	Oui	métronidazole	Vancomycine (per os)
<i>Vibrio cholerae</i>	Oui	Cycline	Cotrimoxazole Fluoroquinolone

ETEC : *Escherichia coli* entérotoxigène

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique

être pratiquées. Une diarrhée dépassant 4 selles par jour, persistant au 3^e jour, est de cause bactérienne ou parasitaire dans environ 80 % des cas (22). En l'absence de contre-indication, le traitement anti-diarrhéique peut être ensuite poursuivi jusqu'à ce que les selles soient plus formées ;

- diarrhées « invasives » ou suspectes de l'être : elles sont dans la majorité des cas d'origine bactérienne. Les causes parasitaires sont rares sous nos latitudes, sauf peut être chez l'enfant en cas d'infestation massive à trichocéphales. A l'issue des prélèvements, le traitement de choix de première intention est une fluoroquinolone, car active sur les entérobactéries, germes les plus souvent en cause. Le cotrimoxazole est pénalisé par l'existence de fréquentes résistances bactériennes. Le traitement est ensuite adapté selon le germe isolé et l'antibiogramme (Tableau V). Si le prélèvement est négatif, l'origine bactérienne n'est pas exclue : l'antibiothérapie doit être idéalement poursuivie pour une durée minimale de 7 jours. Ces formes régressent le plus souvent sous traitement. Toute évolution anormalement prolongée impose de compléter les explorations par une coloscopie afin d'une part, de s'assurer de la régression ou non des lésions endoscopiques, si elles étaient présentes initialement, et d'autre part, pour ne pas méconnaître une autre pathologie dont une maladie inflammatoire du tube digestif déclenchée par un épisode infectieux digestif.

• *Traitement selon la bactérie en cause.*

L'émergence de résistances bactériennes a conduit à réserver le traitement à certaines situations cliniques, l'évolution spontanée d'une diarrhée bactérienne étant malgré tout le souvent favorable. Les indications thérapeutiques sont rappelées dans le tableau en annexe (Tableau V). Seule sera détaillée la prise en charge de 3 germes dont l'émergence de résistance a modifié la prise en charge :

- *Campylobacter jejuni* : cette bactérie constitue la principale cause de diarrhées aiguës bactériennes dans les pays développés (devant les salmonelles mineures et les shi-

gelles), et est observée aussi au cours des diarrhées du voyageur lors de séjours en Asie, particulièrement en Thaïlande. Dans environ de 50 % des cas, les selles sont sanglantes. L'antibiothérapie doit être réservée aux syndromes dysentériques modérés à sévères du sujet âgé, de l'immunodéprimé ou de la femme enceinte ainsi qu'aux formes cliniques avec sepsis (c'est à dire évoquant une bactériémie) (23). Parmi les facteurs de risques, la cirrhose constitue l'un des éléments les plus importants de risque de bactériémie. Les formes se traduisant par une gastro-entérite d'intensité modérée, ne nécessitent pas de traitement antibiotique et évoluent favorablement dans la majorité des cas en moins de 7 jours. Au plan thérapeutique, le taux de résistance aux fluoroquinolones est passé de 1,3 % en 1992 à 10,2 % en 1998 aux États-Unis (24). Dans une étude menée au Royaume-Uni, l'analyse des souches de *Campylobacter jejuni* montre l'émergence de résistance vis-à-vis de la ciprofloxacine pour 11 % des souches tandis que la sensibilité vis-à-vis de l'érythromycine est restée stable à 1 % (25). Plusieurs facteurs sont à l'origine de l'émergence récente de résistances bactériennes, essentiellement l'usage vétérinaire de quinolones puis de fluoroquinolones et les traitements des diarrhées des voyageurs (fréquente automédication alors par ce type d'antibiotique). En Thaïlande, leur taux de résistance aurait progressé de presque 30 % en 1 an. Malgré ces données, le traitement de première intention fait encore l'objet de débats. Idéalement un macrolide est préférable tels que l'érythromycine durant 14 jours. En pratique, une fluoroquinolone est bien souvent donnée en première intention en cas de diarrhée aiguë, en attendant le résultat de la coproculture. Si cette thérapeutique est efficace, il faut l'administrer durant 14 jours en cas de bactériémie chez un immunodéprimé et 3 à 4 semaines en cas de rechute. En cas de diarrhée du voyageur (ex : séjour en Thaïlande), l'azithromycine est actuellement recommandée (26) ;

- les salmonelloses mineures arrivent au 2^e rang après *Campylobacter jejuni*. Elles entraînent le plus souvent un tableau de gastro-entérite aiguë d'évolution spontanément favorable dans la majorité des cas, ne nécessitant pas donc d'antibiothérapie, qui favoriserait le portage prolongé. Les formes sévères, plus rares, ainsi que les gastro-entérites survenant sur un terrain particulièrement fragile nécessitent un traitement antibiotique. Les fluoroquinolones, durant 7 à 10 jours, restent le traitement de première intention malgré l'apparition de résistances aux États-Unis, en Europe et en Asie au cours de ces dernières années. Les céphalosporines de 3^e génération constituent une alternative (traitement durant 5 à 10 jours). Là encore, des résistances apparaissent notamment à la rocéphine qui sont pour l'instant limitées (23). Les céphalosporines de 1^e et 2^e génération ne sont pas efficaces.

- Les shigelloses sont observées dans les pays développés chez les enfants, dans les communautés d'homosexuels, et chez les voyageurs (lorsqu'ils séjournent dans un pays à bas niveau d'hygiène). L'antibiothérapie est toujours indiquée. Il existe actuellement souvent des résistances pour le cotrimoxazole. Les fluoroquinolones constituent donc l'antibiotique de choix dont la durée est modulée selon le

contexte. En cas de diarrhée du voyageur peu sévère, le traitement par fluoroquinolone d'une journée, pris de manière empirique (avant le résultat des prélèvements) entraîne une réduction significative de sa durée et peut suffire au traitement. Les formes plus sévères ou à *Shigella dysenteriae* (type 1) imposent un traitement de 5 jours. Malgré les contre-indications, il est actuellement licite de traiter un enfant par une fluoroquinolone en cas de forme sévère lorsqu'aucune autre thérapeutique efficace n'est disponible lors d'un séjour sous les tropiques (26). Parmi les autres thérapeutiques envisageables, l'azithromycine et les céphalosporines de 3^e génération (par voie parentérale) constituent une bonne alternative.

• *Les particularités de la prise en charge des populations vivant en zone tropicale.*

Elles associent des moyens pharmaceutiques limités (du fait du coût des traitements), un niveau d'hygiène faible et au plan étiologique des diarrhées aiguës le plus souvent d'origine bactérienne ou parasitaire (amibiase). Il existe, de plus, des zones d'endémie de choléra.

Une diarrhée importante évoque d'emblée un choléra en zone d'endémie ; ailleurs, des cas importés sont possibles d'où la nécessité d'une confirmation bactériologique autant que possible. Dans sa forme complète, la débâcle diarrhéique nécessite une réhydratation par voie orale, sauf dans les formes sévères où la voie parentérale s'impose. Le traitement étiologique est débattu car il alourdit le poids financier des épidémies. Lorsqu'il est prescrit, il faut préalablement s'assurer de l'épidémiologie locale des résistances quand elles sont connues. Le traitement standard repose sur les cyclines (tétracycline 500 mg, 4 fois par jour, ou bien doxycycline en une prise unique de 300 mg chez l'adulte). En cas de résistance, les fluoroquinolones constituent une alternative idéale car très efficace, sous forme d'une prise unique par exemple de 1 g de ciprofloxacine (23). Les résistances sont exceptionnelles. Leur usage est bien sûr limité par le coût.

La prise en charge d'une diarrhée aiguë fécale, type gastro-entérite est similaire à celle décrite dans le chapitre précédent. Les prélèvements, lorsqu'ils sont effectués, montrent souvent une poly-infestation avec des germes parfois non pathogènes (confusion parfois avec *Entamoeba coli*). En cas de fièvre, il faut toujours penser à un accès palustre surtout s'il s'agit d'un ancien autochtone revenant au pays.

Les diarrhées de type invasive sont d'origine bactérienne ou parasitaire. L'amibiase intestinale (dans sa forme hématophage donc pathogène) provoque un syndrome dysentérique non fébrile à l'inverse des formes bactériennes (notamment avec *Shigella*). A l'issue des prélèvements, la mise en évidence de l'amibe pathogène est rapide, justifiant la prescription d'imidazolés, qui sera relayée par un amœbicide de contact. Un syndrome dysentérique fébrile est presque toujours d'origine bactérienne. Il conduira d'emblée à introduire une antibiothérapie. Les fluoroquinolones sont coûteuses et souvent difficile à se procurer dans ces pays. Le cotrimoxazole est le plus souvent utilisé, malgré le risque de résistance bactérienne, l'alternative est alors une céphalosporine de 3^e génération, par voie parentérale (ceftriaxone notamment en intramusculaire), qu'il est souvent plus facile

à obtenir qu'une fluoroquinolone. Le choix thérapeutique est guidé par les moyens, l'écologie locale (lorsqu'elle est connue) et la sévérité du tableau clinique. La démarche est ensuite la même que celle décrite précédemment, modulée par les moyens locaux.

• *Diarrhée survenant dans un contexte particulier : la diarrhée des antibiotiques.*

Il faut penser à la colite à *Clostridium difficile*, même quand l'antibiothérapie a été arrêtée depuis 1 mois. Le diagnostic peut être effectué de façon très simple dans ce contexte d'antibiothérapie récente :

- soit par un examen endoscopique (rectoscopie), lorsqu'il montre un aspect de colite pseudo-membraneuse, assez spécifique de cette affection ;

- soit par la mise en évidence de la toxine A de *Clostridium difficile*. Celle-ci peut toutefois être négative sur un premier prélèvement qu'il faut donc renouveler. Il est important de la rechercher lorsque les examens endoscopiques ne montrent pas de lésion spécifique.

Le traitement de première intention repose sur le métronidazole administré par voie orale (250 mg toutes les 6 heures ou bien 500 mg 3 fois par jour, durant 10 jours) ou en cas d'échec sur la vancomycine (125 mg, 4 fois par jour). En cas d'intolérance alimentaire, il est possible d'associer du métronidazole par voie parentérale (moins efficace que la forme orale) et des lavements de vancomycine. Outre les mesures symptomatiques déjà rappelées, il est important d'éviter toute prescription de ralentisseur du transit. La prescription de *Saccharomyces boulardii* est ici utile pour prévenir la rechute qui survient dans 20 % des cas (à débiter au plus tard 4 jours avant la fin du traitement antibiotique spécifique précédent, à la dose idéalement de 1g/j durant au moins 1 mois).

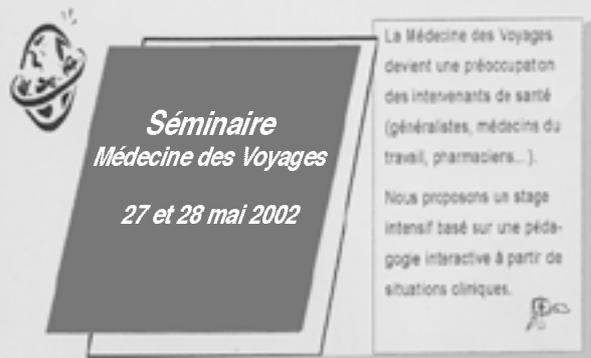
Les diarrhées à *Klebsiella oxytoca* sont typiquement des diarrhées sanglantes (colite aiguë) siégeant essentiellement au niveau du colon droit : elles rétrocedent avec l'arrêt de l'antibiotique en cause (ampicilline le plus souvent).

CONCLUSION

La prise en charge des diarrhées aiguës repose sur une démarche raisonnée et économe dans le but de limiter le coût du traitement pour une affection fréquente. L'hydratation reste à l'heure actuelle la principale thérapeutique. Le recours à l'antibiothérapie est réservée aux seuls cas qui le nécessitent, qui ont été succinctement résumés dans cet exposé. Les probiotiques ont une place encore limitée. Il est possible qu'ils jouent à l'avenir un rôle plus important s'ils permettent d'une part, de limiter à titre curatif le recours aux antibiotiques (ces médications étant pénalisées par l'émergence sans cesse de résistances bactériennes) et d'autre part, à titre préventif s'ils s'avèrent efficaces dans les zones où la prévalence des diarrhées est importante. Leur place doit donc être confirmée car elle risque d'alourdir le poids financier de cette affection particulièrement fréquente sévissant dans des pays dont le budget par habitant est souvent très limité ■

REFERENCES

- 1 - FARTHING M.J.G. - Diarrhoea : a significant worldwide problem. *Int. J. Antimicrobiol Agents* 2000; **14** : 65-69.
- 2 - IMBERT P. - Prise en charge des diarrhées aiguës de l'enfant en milieu tropical. *Med. Trop.* 2001; **61** : 226-230.
- 3 - BOUCHAUD O. - Les diarrhées du voyageur. *Med. Trop.* 2001; **61** : 215-219.
- 4 - KLOTZ F. - Prise en charge des diarrhées aiguës. *Med Trop.* 2001; **61** : 220-223.
- 5 - CARRE D., CHAPALAIN J.C., DEBONNE J.-M., KLOTZ F. - Diarrhées aiguës infectieuses. *Encycl. Med. Chir. - Maladies infectieuses*, 8-0003-V-10, 2000, 16p.
- 6 - HIRSCHORN N. - The treatment of acute diarrhea in children. An historical and physiological perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; **33** : 637-663.
- 7 - AVERY ME, SNYDER J.D. Oral therapy for acute diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 1990; **323** : 891-894.
- 8 - HAHN S., KIM Y., GARNER P. - Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhea in children : systematic review. *Br. Med. J.* 2001; **323** : 81-85.
- 9 - RAMAKRISHNA B.S., VENKATARAMAN S., SRINIVASAN P. et Coll. - Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N. Engl. J. Med.* 2000; **342** : 308-313.
- 10 - BHAN M.K. Current and futur management of childhood diarrhea. *Int. J. Microbiol. Agents* 2000; **14** : 71-73.
- 11 - FLORENT C. - Lopéramide et oxyde de lopéramide. *Actual Med. Int. Gastroenterol.* 1999; **13** : 28-39.
- 12 - LECOMTE J.M. - An overview of clinical Studies with racecadotril in adults. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; **14** : 81-87.
- 13 - CEZARD J.P., DUHAMEL J.F., MEYER M. et Coll. - Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterol.* 2001; **120** : 799-805.
- 14 - 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.* 2000; **343** : 463-467.
- 15 - MADKOUR A.A., MADINA E.M.H., EL AZZOUNI O.E.Z., ABBAS T. - Smectite in acute diarrhea of children : a double blind placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterol.* 1991; **100** : A 227.
- 16 - DUPOND H.L. - Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; **92** : 1962-1975.
- 17 - ISOLAURI E. - Probiotics in human disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; **73 Suppl.** : 1142-1146.
- 18 - SAAVEDRA J.M. - Clinical applications of probiotic agents. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; **73 Suppl.** : 1147-1151.
- 19 - ELMER G.W., MCFARLAND L.V. - Biotherapeutic agents in the treatment of infectious diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2001; **30** : 837-854.
- 20 - ROGE J., BAUMER P., BERARD H. et Coll. - The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhea : a double blind controlled clinical trial versus loperamide. *Scand. J. Gastroenterol.* 1993; **28** : 352-354.
- 21 - VETEL J.M., BERARD H., FRETAUD N., LECOMTE J.M. - Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; **13 Suppl.** : 21-26.
- 22 - DRYDEN M.S., GABB R.J., WRIGHT S.K. - Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin. Infect. Dis.* 1996; **22** : 1019-1025.
- 23 - OLDFIELD E.C., WALLACE M.R. - The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2001; **30** : 817-836.
- 24 - SMITH K.E., BESSER J.M., HEDBERG C.W. et Coll. - Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N. Engl. J. Med.* 1999; **340** : 1525-1532.
- 25 - TWAITES R.T., FROST J.A. - Drug resistance in *Campylobacter jejuni*, *C. Coli*, an *C. lari* isolated from humans in North West England and Wales (1997). *J. Clin. Pathol.* 1999; **52** : 812-814.
- 26 - ADACHI J.A., OSTROSKY-ZEICHNER L., DUPONT H.L., ERICSSON C. - Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin. Inf. Dis.* 2000; **31** : 1079-1083.



**Séminaire
Médecine des Voyages**
27 et 28 mai 2002

La Médecine des Voyages devient une préoccupation des intervenants de santé (généralistes, médecins du travail, pharmaciens...).

Nous proposons un stage intensif basé sur une pédagogie interactive à partir de situations cliniques.

LUNDI 27 MAI de 10h00 à 18h00

- Introduction à la médecine du voyage
- Évaluation des risques
- Vaccination du voyageur

MARDI 28 MAI de 9h00 à 18h00

- Prévention du paludisme et maladies à transmission vectorielle
- Gestion des principales pathologies du retour
- Voyageurs à risques particuliers



Bulletin d'inscription au Séminaire

SEMINAIRE
Médecine des voyages

Écrire à :
Médecine des voyages

IMEA
Faculté de Médecine Bichat
Département de Santé Tropicale
16 rue Henri Hucard
75018 PARIS
Tel. : 01 44 85 63 00
E-mail : imea@bichat.inserm.fr
Fax : 01 44 85 63 04

Inscription au plus tard le 15 mai 2002

Tarif : 125 € (repas de midi inclus) (Séminaire agréé par la formation permanente ou continue)
PEUVENT S'INSCRIRE les MEDECINS, les PHARMACIENS, et les INFIRMIER(E)S