

ZINC ET TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE

O. FONTAINE

Med Trop 2006; **66** : 306-309

RÉSUMÉ • Récemment, l'OMS et l'UNICEF ont publié de nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée. La révision de ces recommandations se fonde sur les récentes avancées scientifiques suivantes : la nouvelle composition des sels de réhydratation orale (SRO) avec une concentration réduite en glucose et sodium, d'une part, et la supplémentation en zinc, d'autre part. Ces deux nouvelles avancées scientifiques peuvent permettre de réduire considérablement le nombre de décès d'enfants. Combinées à la prévention et au traitement de la déshydratation avec des solutions appropriées, à l'allaitement maternel, au maintien de l'alimentation et à l'utilisation sélective d'antibiotiques, elles permettent de réduire la durée et la sévérité des épisodes diarrhéiques et de diminuer leur fréquence. Cet article présente les études qui ont permis de mettre en évidence les effets du zinc dans le traitement de la diarrhée et ont permis de changer les recommandations de l'OMS.

MOTS-CLES • Diarrhée - Supplémentation en zinc - Déshydratation - Essais cliniques - Méta-analyse.

ZINC AND TREATMENT OF DIARRHOEA

ABSTRACT • Recently WHO and UNICEF issued a joint statement revising guidelines for clinical management of diarrhoea. These updated recommendations take into account new research findings showing the beneficial effects of oral rehydration salts (ORS) containing lower concentrations of glucose and salts and of zinc supplementation. In combination with prevention and treatment of dehydration with appropriate fluids, breastfeeding, continued feeding and selective use of antibiotics, these two advances can drastically diminish the number of child deaths by reducing the duration and severity of diarrhoeal episodes and lowering their incidence. The purpose of this report is to present the research findings that demonstrated the efficacy of zinc supplementation in the management of diarrhoea and led to revision of WHO/UNICEF guidelines.

KEY WORDS • Diarrhoea - Zinc supplementation - Dehydration - Clinical trials - Meta-analysis.

Les résultats de recherches conduites depuis les années 1990 ont montré que le zinc est un micronutriment qui peut réduire significativement la morbidité et la mortalité dans les populations déficientes en zinc (1, 2). La déficience en zinc est relativement répandue chez les enfants des pays en développement, tout particulièrement en Amérique Latine, en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie. Dans une présentation au « Global Forum for Health Research » en 1999, le docteur R.E. Black estimait que le nombre d'années perdues, pour décès ou incapacité (DALY) dû à la déficience en zinc, était de 57 425 209 chaque année (3).

Le zinc joue un rôle essentiel dans l'activité des métallo-enzymes, des polyribosomes, de la membrane cellulaire et des fonctions cellulaires, et donc joue aussi un rôle central dans la croissance cellulaire et la fonction du système immunitaire (4-7). Mais bien que la théorie soutenant

le rôle potentiel du zinc ait été formulée il y a déjà longtemps, les preuves scientifiques de son importance dans la santé de l'enfant ont été apportées seulement récemment à partir d'essais cliniques randomisés sur la supplémentation en zinc.

Un résumé des résultats de ces essais cliniques et d'autres études sur la supplémentation en zinc est présenté ici. Ces essais ont conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'UNICEF à réviser les recommandations sur le traitement de la diarrhée (8).

ZINC ET TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE AIGÜE

Effet sur la durée d'un épisode

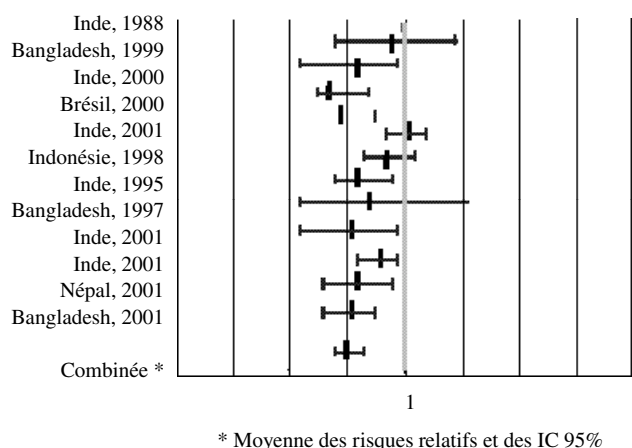
En ce qui concerne la durée d'un épisode, de l'admission dans l'étude jusqu'à l'arrêt de la diarrhée, il a été montré clairement que le zinc avait un effet bénéfique significatif sur l'évolution clinique de la diarrhée aiguë. Dans 11 des 12 études considérées, l'administration de zinc (5 - 45 mg/jour pendant 14 jours) a été associée à une réduction de la durée de l'épisode, et dans 8 de ces études, cette réduction était statistiquement significative (3,9-20). Une méta-

• Travail du Département de la Santé et du Développement de l'Enfant et de l'Adolescent (O. F., Docteur en médecine), Organisation Mondiale de la Santé, Genève.

• Correspondance : O. FONTAINE, WHO/CAH, Via Appia, 1211 Geneva 27, Suisse • Fax : +41 22 791 48 53.

• Courriel : fontaineo@who.int •

• Article sollicité.



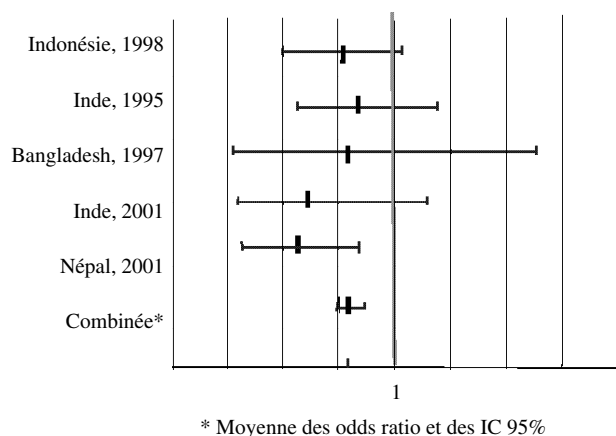
* Moyenne des risques relatifs et des IC 95%

Figure 1 - Effet de la supplémentation en zinc sur la durée des diarrhées aiguës.

analyse de ces études permet d'estimer que l'administration de zinc réduit la durée des épisodes de diarrhée d'environ 25 % (Fig. 1).

Effet sur la proportion des épisodes de moins de 7 jours

Cinq études ont enregistré des données sur la proportion d'épisodes durant plus de 7 jours (3,12-15). Les résultats de ces études ont montré une tendance à la réduction de la proportion des épisodes durant plus de 7 jours chez les enfants recevant du zinc, et dans une de ces études, cette réduction était statistiquement significative. A nouveau, une méta-analyse de ces études a montré que l'administration de zinc pouvait réduire de 25 % la proportion d'épisodes diarrhéiques durant plus de 7 jours, diminuant donc significativement la proportion d'épisodes de diarrhée devenant persistante (Fig. 2).



* Moyenne des odds ratio et des IC 95%

Figure 2 - Effet de la supplémentation en zinc sur la proportion de diarrhées durant plus de 7 jours.

Effet sur le volume des selles

Huit études ont collecté des informations sur le volume ou la fréquence des selles au cours des épisodes de diarrhée (3,9-10,13-16). Dans toutes ces études, l'administration de zinc a été associée à une réduction du volume ou de la fréquence des selles et dans cinq d'entre elles, la réduction était statistiquement significative. A partir de ces études, nous pouvons estimer que l'administration de zinc est associée à une réduction de 30 % du volume des selles.

Il apparaît donc clairement que l'administration de zinc au cours d'un épisode de diarrhée a un effet clinique bénéfique sur l'évolution de cette diarrhée, réduisant non seulement la sévérité de l'épisode mais aussi sa durée.

ZINC ET TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE PERSISTANTE

Pour mesurer l'effet de l'administration de zinc donnée conjointement à la thérapie de réhydratation par voie orale (TRO) sur l'évolution de la diarrhée persistante (durée : 14 jours), une méta-analyse a été réalisée sur les effets de l'administration de zinc chez des enfants de moins de 5 ans ayant une diarrhée persistante, dans 4 essais cliniques randomisés (publiés et non-publiés) (1). Les enfants avec diarrhée persistante ayant reçu du zinc avait significativement moins de risque de continuer d'avoir la diarrhée (-24%; Intervalle de Confiance IC 95% : -9%, -37%) et moins de risque d'un échec du traitement (-42%; IC 95% : -10%, -63%) que les enfants du groupe contrôle.

On a pu observer dans ces études une tendance à un plus grand effet chez les patients mâles de moins de 12 mois, ou chez ceux qui étaient malnutris ou avaient une concentration plasmatique en zinc basse.

Comme pour la diarrhée aiguë, l'administration de zinc réduit la durée et la sévérité de la diarrhée persistante.

ZINC ET PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE AIGÜE ET DE LA DIARRHÉE PERSISTANTE

Une méta-analyse des essais cliniques randomisés réalisés chez des enfants en pays en développement a évalué les effets de l'administration de zinc pour la prévention de la diarrhée (aiguë et persistante) (2). Au cours de ces essais la dose de zinc administrée correspondait à au moins la moitié de la dose journalière autorisée (DJA) d'après les recommandations américaines pour les enfants de moins de 5 ans. L'effet du zinc sur la prévention des infections sévères était mesuré au cours d'enquêtes à domicile.

Cette méta-analyse a inclus 7 «essais continus» au cours desquels une simple ou une double DJA de zinc était administrée 5 à 7 fois par semaine pendant toute la période de surveillance de la morbidité ; et 3 «essais courts» au cours desquels 2 à 4 fois la DJA de zinc était administrée pendant 2 semaines suivis par 2 à 3 mois de surveillance de la morbidité. Les effets sur la diarrhée ont été analysés sur l'ensemble des enfants et sur des sous-groupes définis par

l'âge, la concentration plasmatique en zinc, l'état nutritionnel ou le genre.

Au cours des « essais continus », l'incidence de la diarrhée a été réduite de 18 % (OR : 0,82 [IC 95 % : 0,72 - 0,93]) et la prévalence de 25 % (OR : 0,75 [IC 95 % : 0,63 - 0,88]) chez les enfants recevant le zinc comparés à ceux du groupe contrôle. Aucune différence significative n'a été observée dans les effets du zinc en fonction des sous-groupes définis plus haut.

Au cours des « essais courts », les effets du zinc ont été identiques à ceux observés dans les « essais continus » : l'incidence de la diarrhée a été réduite de 11 % (OR : 0,89 [IC 95 % : 0,62 - 1,28]) et la prévalence de 34 % (OR : 0,66 [IC 95 % : 0,52 - 0,83]) chez les enfants recevant le zinc comparés à ceux du groupe contrôle.

L'administration de zinc à des enfants, soit en continu soit en traitement de courte durée, dans les pays en développement est donc associée à une réduction substantielle de la prévalence et de l'incidence des diarrhées.

ZINC ET RAPPORT COÛT - EFFICACITÉ

Une étude récemment publiée a analysé les coûts ajoutés, les effets et le rapport coût-efficacité du zinc utilisé comme traitement additionnel au traitement standard de la diarrhée infantile, et réévalué le « coût-efficacité » du traitement standard avec les sels de réhydratation orale (SRO) (21). Un arbre de décision a été utilisé pour définir un modèle des effets cliniques et des coûts estimés en fonction de 4 stratégies de traitement différentes. Les meilleures données disponibles en matière d'épidémiologie, de clinique, et d'économie ont été utilisées, et la République Unie de Tanzanie a servi de pays de référence. Dans cette étude, il a été démontré que le « coût-efficacité » de la SRO était moindre qu'on ne le pensait. Toutefois, l'utilisation de zinc comme traitement additionnel a amélioré significativement le rapport « coût-efficacité » de la prise en charge clinique standard de la diarrhée, y compris de la dysentérie (diarrhée sanglante).

Les données de cette étude sont en fait tout à fait suffisantes pour que l'on puisse recommander l'administration de zinc dans le traitement standard de la diarrhée, y compris des dysentéries.

ZINC ET UTILISATION IRRATIONNELLE DES ANTIBIOTIQUES

L'utilisation excessive d'antibiotiques dans le traitement de la diarrhée est un facteur majeur contribuant à l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques dans les pays en développement. Une étude sur l'utilisation des antibiotiques dans une zone rurale du Bangladesh a montré que 26 % des médicaments achetés étaient des antibiotiques, et que ceux-ci étaient le plus souvent achetés pour traiter des diarrhées chez des enfants de moins de 5 ans. De plus, 48 % de ces antibiotiques étaient achetés seulement en quantité suffisante pour moins d'un jour de traitement (22).

Ces pratiques ont très certainement facilité l'émergence et la persistance de micro-organismes résistants aux antibiotiques.

Nous savons que le zinc a un effet bénéfique dans le traitement de la diarrhée de l'enfant, mais permet-il de remplacer la très forte demande en médicaments pour la diarrhée, réduisant d'autant l'utilisation d'antibiotiques, sans entrer en compétition avec les SRO ?

Un essai clinique communautaire a été entrepris à Matlab (Bangladesh). Au cours de cet essai, 30 zones (clusters) autour du Centre de Traitement de Matlab, chacune comprenant environ 200 enfants de 3 à 59 mois, ont été réparties par randomisation entre zones d'intervention et zones contrôle (23). Un agent de santé communautaire assurait les soins dans chaque zone. Tous les enfants de 3 à 59 mois ont été enrôlés dans cette étude.

L'utilisation d'antibiotiques a été réduite de 70 % dans les zones d'intervention, comparés aux zones contrôle. De plus, les visites aux pharmaciens et aux docteurs locaux ont été significativement réduites dans les zones d'intervention ; les visites aux docteurs locaux et aux pharmaciens sont parmi les plus importants déterminants de l'utilisation inappropriée d'antibiotiques. La réduction significative de l'utilisation des antibiotiques et des comportements associés dans les zones d'intervention démontrent que l'impact de l'administration de zinc dans le traitement de la diarrhée s'étend bien au-delà de la réduction de la morbidité et de la mortalité.

L'administration de zinc dans le traitement de la diarrhée avec un programme d'éducation, en plus de la thérapie de réhydratation orale (TRO), pourrait réduire l'utilisation inappropriée d'antibiotiques, cause principale de l'émergence de souches multi-résistantes.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Fondées sur ces résultats, l'OMS et l'UNICEF ont développé de nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique de la diarrhée (7), qui devraient devenir des pratiques de routine, tant à domicile que dans les centres de santé. Ces recommandations peuvent être résumées en 6 points :

- Conseiller aux mères de commencer à administrer des liquides adaptés disponibles à la maison dès l'apparition d'une diarrhée chez l'enfant.
- Traiter la déshydratation avec une solution de SRO (ou une perfusion intraveineuse de solutés électrolytiques dans les cas sévères de déshydratation).
- Rappeler que l'alimentation ou l'allaitement doivent se poursuivre pendant l'épisode de diarrhée, et qu'il faut augmenter l'alimentation après la guérison de la diarrhée.
- Utiliser des antibiotiques uniquement dans les cas nécessaires, c'est-à-dire en présence d'une diarrhée sanglante ou d'une shigellose, et s'abstenir de donner des médicaments anti-diarrhéiques.

• Fournir aux enfants 20 mg de supplément en zinc par jour pendant 10-14 jours (10 mg par jour pour les enfants de moins de 6 mois).

• Rappeler aux mères la nécessité d'augmenter les apports en liquide et de maintenir l'alimentation lors de futurs épisodes diarrhéiques.

Les agents de santé qui s'occupent d'enfants souffrant de diarrhée sont invités à remettre à l'entourage de ces enfants deux sachets d'un litre de la nouvelle solution de SRO (24) à utiliser à domicile jusqu'à l'arrêt de la diarrhée. Il faudrait également remettre à l'entourage suffisamment de zinc (sirop ou comprimés) pour continuer le traitement à la maison pendant 10 à 14 jours.

Ces nouvelles recommandations devraient contribuer à faire baisser les taux de mortalité par diarrhée, conformément aux objectifs qui visent, à l'échelle du monde, à :

• Réduire de moitié le nombre de décès par diarrhée chez les enfants de moins de cinq ans d'ici à 2010 par rapport à 2000 (« Un monde digne des enfants », document final de la Session extraordinaire des Nations Unies consacrée aux enfants) (25).

• Réduire des deux tiers le taux de mortalité des enfants de moins de cinq ans d'ici à 2015 par rapport à 1990 (Les Objectifs de développement pour le Millénaire, Nations Unies) (26).

RÉFÉRENCES

- 1 - BHUTTA ZA, BIRD SM, BLACK R *et Coll* - Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000 ; **72** : 1516-22.
- 2 - ZINC INVESTIGATORS' COLLABORATIVE GROUP - Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries - pooled analysis of randomized trials. *J Paediatr* 1999 ; **135** : 689-97.
- 3 - ANONYMOUS - Effect of Zinc Supplementation on Clinical Course of Acute Diarrhoea - Report of a Meeting, New Delhi, 7-8 May 2001. *J Health Popul Nutr* 2001 ; **19** : 338-46.
- 4 - RAQIB R, ROY SK, RAHMAN MJ *et Coll* - Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Am J Clin Nutr* 2004 ; **79** : 444-50.
- 5 - SHANKARAH, PRASAD AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998 ; **68 Suppl 2** : 447S-63S.
- 6 - FRAKER PJ, KING LE - Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 2004 ; **24** : 277-98.
- 7 - COUSINS RJ, BLANCHARD RK, POPP MP *et Coll* - A global view of the selectivity of zinc deprivation and excess on genes expressed in human THP-1 mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; **100** : 6952-7.
- 8 - OMS-UNICEF DÉCLARATION COMMUNE - Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. WHO/FCH/CAH/04.7.
- 9 - DUTTA P, MITRA U, DATTA A *et Coll* - Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute diarrhoea. *J Trop Pediatr* 2000 ; **46** : 259-63.
- 10 - SACHDEV HPS, MITTAL NK, MITTAL SK *et Coll* - A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhoea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988 ; **7** : 877-81.
- 11 - FARUQUE ASG, MAHALANABIS D, HAQUE SS *et Coll* - Double-blind, randomised, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1999 ; **88** : 154-60.
- 12 - HIDAYAT A, ACHADIA, SUNOTO, SOEDARNO SP - The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhoea in Indonesia. *Med J Indonesia* 1998 ; **7** : 237-41.
- 13 - SAZAWAL S, BLACK RE, BHAN MK *et Coll* - Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med* 1995 ; **333** : 839-44.
- 14 - ROY SK, TOMKINS AM, AKRAMUZZAMAN SM *et Coll* - Randomized controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1997 ; **77** : 196-200.
- 15 - STRAND TA, CHANDYO RK, BAHL R *et Coll* - Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics* 2002 ; **109** : 898-903.
- 16 - BHATNAGAR S, BAHL R, SHARMA PK *et Coll* - Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children : a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; **38** : 34-40.
- 17 - AL SONBOLI N, GURGEL RQ, SHENKIN A *et Coll* - Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Ann Trop Paediatr* 2003 ; **23** : 3-8.
- 18 - BAQUIAH, BLACK RE, SHAMS EL ARIFEEN *et Coll* - Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomized trial. *Br Med J* 2002 ; **325** : 1059.
- 19 - BROOKS WA, SANTOSHAM M, ROY SK *et Coll* - Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *Am J Clin Nutr* 2005 ; **82** : 605-10.
- 20 - BAHL R, BHANDARI N, SAKSENA M *et Coll* - Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr* 2002 ; **141** : 677-82.
- 21 - ROBBERTAD B, STRAND T, BLACK RE, SOMMERFELT H - Cost-effectiveness of zinc as adjunct therapy for acute childhood diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ* 2004 ; **82** : 523-31.
- 22 - HOSSAIN MM, GLASS RI, KHAN MR - Antibiotic use in a rural community in Bangladesh. *Int J Epidemiol* 1982 ; **11** : 402-5.
- 23 - BAQUIAH, BLACK RE, EL ARIFEEN S *et Coll* - Zinc therapy for diarrhoea increased the use of oral rehydration therapy and reduced the use of antibiotics in Bangladeshi children. *J Health Popul Nutr* 2004 ; **22** : 440-2.
- 24 - FONTAINE O. Actualités sur les solutions de sels de réhydratation par voie orale dans le traitement des diarrhées de l'enfant. *Med Trop* 2003 ; **63** : 486-90.
- 25 - UNICEF - Un monde digne des enfants. Rapport du Comité spécial plénier de la vingt-septième session extraordinaire de l'Assemblée générale consacrée aux enfants. Vingt-septième session extraordinaire Supplément No 3 (A/S-27/19/Rev.1) (<http://www.unicef.org/french/specialsession/wffc/index.html>)
- 26 - MILLENNIUM PROJECT. Investir dans le développement. Plan pratique pour réaliser les objectifs pour le Millénaire. New York, 2005. (<http://www.unmillenniumproject.org/reports/french.htm>).