

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	- 22 -
II.	DIARRHEE AIGUE ET SPECIFICITE DES SYMPTOMES ET DE LA PRISE EN CHARGE CHEZ LE SUJET JEUNE	- 25 -
II.1	Définitions et spécificités	- 25 -
II.2	Mécanismes physiopathologiques	- 26 -
II.3	Critères de gravité	- 27 -
II.4	Diagnostic différentiels	- 28 -
II.5	Examens complémentaires	- 28 -
II.6	Etiologies.....	- 29 -
II.6.1	Virus.....	- 29 -
II.6.2	Bactéries.....	- 30 -
II.6.2.1	Salmonella.....	- 30 -
II.6.2.2	Shigella	- 31 -
II.6.2.3	Campylobacter jejuni	- 32 -
II.6.2.4	Escherichia coli.....	- 32 -
II.6.2.5	Yersinia enterocolitica.....	- 33 -
II.6.2.6	Vibrio cholerae	- 34 -
II.6.2.7	Clostridium difficile	- 34 -
II.6.2.8	Staphylococcus aureus	- 34 -
II.6.3	Parasites	- 34 -
II.6.4	Diarrhées non infectieuses.....	- 34 -
II.7	Traitements de la gastro-entérite aiguë.....	- 35 -
II.7.1	Traitement de la déshydratation	- 35 -
II.7.2	Réalimentation précoce.....	- 37 -
II.7.3	Autres mesures thérapeutiques	- 39 -
II.7.3.1	Antibiotiques.....	- 39 -
II.7.3.2	Antidiarrhéiques	- 40 -
II.7.3.3	Antiémétiques	- 42 -
II.8	Prophylaxie.....	- 43 -
II.9	Conseils à l'officine	- 43 -
III.	DIARRHEE AIGUE CHEZ L'ADULTE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE -	45 -
III.1	Etiologies	- 45 -
III.1.1	Diarrhées post-antibiotiques	- 45 -
III.1.2	Autres diarrhées iatrogènes	- 46 -

III.1.3	Diarrhées aiguës de l'immunodéprimé	- 47 -
III.1.4	Autres causes des diarrhées aiguës	- 47 -
III.1.4.1	Intoxication alimentaire (hors toxi-infection alimentaire collective (TIAC)) -	47 -
III.1.4.2	Indigestion, dyspepsie	- 47 -
III.1.4.3	Causes psychologiques : stress, anxiété	- 47 -
III.1.5	Diarrhées glairo-sanglantes non infectieuses	- 48 -
III.2	Examens microbiologiques complémentaires : indications de la coproculture ..	- 48 -
III.3	Traitements de la gastro-entérite aiguë.....	- 48 -
III.3.1	Réhydratation	- 48 -
III.3.2	Traitements symptomatiques.....	- 49 -
III.3.2.1	Antidiarrhéiques	- 49 -
III.3.2.2	Prise en charge des autres symptômes associés.....	- 51 -
III.3.3	Traitements anti-infectieux.....	- 53 -
III.3.3.1	Les antibiotiques.....	- 53 -
III.3.3.2	Les antiseptiques intestinaux	- 54 -
III.4	Conseils à l'officine	- 55 -
III.4.1	Fiche conseil sur la gastro-entérite virale aiguë chez l'adulte.....	- 55 -
III.4.2	Conseils pour prévenir les nausées sous chimiothérapie anticancéreuse	- 56 -
IV.	ENQUETE REALISEE EN MILIEU OFFICINAL : Etude « Officine2014 »	- 57 -
IV.1	Objectifs.....	- 57 -
IV.2	Matériel et méthodes.....	- 58 -
IV.2.1	Méthode de recueil des données.....	- 58 -
IV.2.2	Description de l'algorithme de l'InVS.....	- 62 -
IV.2.2.1	Décalage entre prescription et délivrance	- 63 -
IV.2.2.2	Présence de SRO.....	- 63 -
IV.2.2.3	Trithérapies ou plus	- 63 -
IV.2.2.4	Médicaments excluant et mono/bithérapies.....	- 63 -
IV.2.2.5	Nombre de boîtes maximum par classe et bithérapie.....	- 66 -
IV.2.2.6	Monothérapies	- 67 -
IV.2.2.7	Logigramme de l'algorithme	- 68 -
IV.2.3	Méthode d'analyse statistique des résultats.....	- 69 -
IV.3	Résultats.....	- 71 -
IV.3.1	Description de l'échantillon.....	- 71 -
IV.3.2	Données démographiques.....	- 71 -
IV.3.3	Distribution temporelle des données.....	- 73 -
IV.3.4	Délai entre prescription et délivrance	- 74 -

IV.3.5	Caractéristiques des traitements et fréquence des symptômes	- 76 -
IV.3.5.1	Répartition par type de thérapie	- 76 -
IV.3.5.2	Répartition par classe thérapeutique.....	- 77 -
IV.3.5.3	Etude de la fréquence des symptômes associés à une GEA	- 80 -
IV.3.5.4	Répartition des différents types de thérapie en fonction des classes thérapeutiques prescrites	- 82 -
IV.3.5.5	Répartition des différentes classes thérapeutiques prescrites en fonction du type de thérapie	- 84 -
IV.3.5.6	Etiologies des prescriptions pour les cas Témoins	- 85 -
IV.3.5.7	Etiologies des « faux positifs » détectés par l'algorithme	- 89 -
IV.3.6	Calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme InVS.....	- 90 -
IV.3.7	Test statistique du Khi-deux	- 94 -
IV.3.8	Focus sur les enfants	- 96 -
IV.3.8.1	Présentation de l'étude GEA de l'InVS en population générale (Van Cauteren D et al., 2011)	- 97 -
IV.3.8.2	Compilation des données 2012, 2013 et 2014 : calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme InVS en fonction de la classe d'âge.....	- 103 -
IV.3.8.3	Etude des intervalles de confiance à 95% de la sensibilité et de la spécificité en fonction des classes d'âge	- 105 -
IV.3.8.4	Test statistique du khi-deux sur la sensibilité et la spécificité en fonction des classes d'âge	- 106 -
IV.3.9	Etude des cas avec prescription d'une coproculture	- 110 -
V.	Discussion	- 112 -
V.1	Analyse des performances de l'algorithme en fonction des classes d'âge.....	- 112 -
V.1.1	Synthèse des résultats pour chaque classe d'âge.....	- 114 -
V.1.2	Répartition des types de thérapies en fonction des classes d'âge	- 115 -
V.1.3	Etiologies des cas Témoins.....	- 118 -
V.1.4	Essais d'homogénéisation de la spécificité de l'algorithme en fonction des critères responsables de faux positifs	- 121 -
V.2	Comparaison des performances de l'algorithme entre les données de 2012 et celles de 2014.....	- 131 -
V.3	Limites de l'indicateur et axes d'amélioration de l'algorithme de l'InVS.....	- 132 -
V.3.1	Limites de l'indicateur de l'InVS	- 132 -
V.3.2	Pistes d'amélioration de l'algorithme de l'InVS	- 132 -
V.3.2.1	Critères d'exclusion : Nombre de boîtes maximum par classe et bithérapie .	- 132 -
V.3.2.2	Critères d'exclusion : Médicaments excluant	- 133 -
V.3.2.3	Metformine et diarrhées iatrogènes	- 133 -
V.3.2.4	Classement du Météospasmyl® dans les spasmolytiques	- 133 -

VI. CONCLUSION.....	- 135 -
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 137 -



TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Arbre décisionnel de la procédure de recueil de données	- 62 -
Figure 2 : Logigramme de l'algorithme de l'InVS	- 68 -
Figure 3 : Répartition par tranche d'âge des cas de GEA et des cas Témoins sur la période 2014 (n=310).....	- 72 -
Figure 4 : Comparaison de l'évolution du nombre de cas de GEA (Incidence) entre les données de l'étude « Officine2014 » et les données « Sentiweb » de Haute-Normandie, sur la période 2013-semaine 51 à 2014-semaine 26	- 73 -
Figure 5 : Comparaison (en nombre de cas) du décalage journalier entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (n=310)	- 75 -
Figure 6 : Comparaison (en pourcentage des cas) du décalage journalier entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (n=310)	- 76 -
Figure 7 : Comparaison de la répartition des types de thérapies utilisées pour traiter les cas de GEA et les cas Témoins (n=310)	- 77 -
Figure 8 : Proportion des cas de GEA et de cas Témoins pour chaque classe thérapeutique (en pourcentage du nombre total d'utilisation pour chaque classe)	- 78 -
Figure 9 : Pourcentage de patients recevant chaque classe thérapeutique pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (en pourcentage du nombre total de cas de GEA, soit n=121, et de cas Témoins, soit n=189)	- 79 -
Figure 10 : Fréquence des symptômes associés à une GEA en pourcentage du nombre total de GEA (n=121).....	- 82 -
Figure 11 : Répartition en pourcentage de l'utilisation des différentes classes thérapeutiques pour chaque type de thérapies pour les cas de GEA	- 83 -
Figure 12 : Répartition en nombre des classes thérapeutiques prescrites pour chaque type de thérapie pour les cas de GEA	- 84 -
Figure 13 : Etiologies des pathologies des cas Témoins (n=200)	- 85 -
Figure 14 : Etiologies des diarrhées iatrogènes chez les cas Témoins (n=26)	- 87 -
Figure 15 : Etiologies des cas de « faux positifs » (n=21)	- 89 -
Figure 16 : Evolution du nombre de faux positifs entre l'échantillon global et l'échantillon réduit hors ordonnances préventives.....	- 92 -

Figure 17 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité entre l'échantillon global et l'échantillon réduit hors ordonnances préventives.....	- 93 -
Figure 18 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité en fonction de la classe d'âge sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014	- 105 -
Figure 19 : Pourcentage de coprocultures par mois (nombre de coprocultures remboursées SNIIR-AM / nombre de coprocultures par consultation réseau Sentinelles)	- 111 -
Figure 20 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge 0-4 ans inclus	- 115 -
Figure 21 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge 5-14 ans inclus.....	- 116 -
Figure 22 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge ≥ 15 ans	- 117 -
Figure 23 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge 0-4 ans inclus (n=54).....	- 118 -
Figure 24 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge 5-14 ans inclus (n=33)	- 119 -
Figure 25 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge ≥ 15 ans (n=430).....	- 120 -
Figure 26 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction de la présence ou non du critère d'inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 0-4 ans..	- 130 -
Figure 27 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction de la présence ou non du critère d'inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 5-14 ans	- 130 -
Figure 28 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction du classement du Météospasmyl® dans les spasmolytiques.....	- 134 -

TABLEAUX

Tableau 1 : Recommandations de l'ESPGHAN et composition des différents solutés de réhydratation orale	- 36 -
Tableau 2 : Evaluation de la quantité de SRO nécessaire en fonction de la perte de poids .	- 37 -
Tableau 3 : Hydrolysats poussés sans PLV et laits sans lactose	- 39 -
Tableau 4 : Fiche conseil sur la prise en charge à l'officine de la diarrhée du nourrisson...	- 45 -
Tableau 5 : Fiche conseil sur la prise en charge à l'officine de la gastro-entérite aiguë virale chez l'adulte.....	- 56 -
Tableau 6: Médicaments cibles dans la procédure de recueil	- 59 -
Tableau 7 : Tableau schématique de résultats pour un indicateur et une maladie donnée ...	- 69 -

Tableau 8 : Tableau de données démographiques sur la période 2014 (n=310)	- 72 -
Tableau 9 : Fréquences des symptômes associés à une GEA	- 81 -
Tableau 10 : Tableau de contingence pour l'échantillon global de l'étude « Officine2014 »- 91 -	
Tableau 11 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives pour l'étude « Officine2014 »	- 92 -
Tableau 12 : Comparaison de la spécificité de l'algorithme et de l'intervalle de confiance à 95% pour l'échantillon global et l'échantillon hors ordonnances préventives	- 93 -
Tableau 13 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre les années 2012 et 2014.....	- 94 -
Tableau 14 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre les années 2012 et 2014.....	- 95 -
Tableau 15 : Tableau de contingence pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014	- 103 -
Tableau 16 : Tableau de contingence pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014	- 103 -
Tableau 17 : Tableau de contingence pour la classe d'âge supérieure ou égale à 15 ans sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014	- 104 -
Tableau 18 : Sensibilité et spécificité avec intervalles de confiances respectifs à 95% en fonction de la classe d'âge sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014.....	- 104 -
Tableau 19 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge 5-14 ans	- 107 -
Tableau 20 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans	- 107 -
Tableau 21 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge des plus de 15 ans	- 108 -
Tableau 22 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge 5-14 ans	- 109 -
Tableau 23 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans	- 109 -
Tableau 24 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge des plus de 15 ans	- 110 -
Tableau 25 : Sensibilité, spécificité et pourcentage de faux positifs sur la totalité des cas détectés par l'indicateur en fonction des classes d'âge.....	- 113 -

Tableau 26 : Etude des données pour chaque classe d'âge	- 115 -
Tableau 27 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014).....	- 125 -
Tableau 28 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014).....	- 125 -
Tableau 29 : Comparaison de la spécificité avec et hors ordonnances préventives responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014).....	- 125 -
Tableau 30 : Tableau de contingence hors monothérapies responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014).....	- 126 -
Tableau 31 : Tableau de contingence hors monothérapies responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014).....	- 126 -
Tableau 32 : Comparaison de la spécificité avec et hors monothérapies responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)	- 126 -
Tableau 33 : Tableau de contingence hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)	- 127 -
Tableau 34 : Tableau de contingence hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014) ...	- 127 -
Tableau 35 : Comparaison de la spécificité avec et hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)	- 127 -
Tableau 36 : Comparaison de la spécificité en fonction des facteurs responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)	- 128 -
Tableau 37 : Tableau de contingence sans inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)	- 129 -
Tableau 38 : Tableau de contingence sans inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)	- 129 -
Tableau 39 : Sensibilité et spécificité sans inclusion par l'algorithme des monothérapies chez les enfants	- 129 -

I. INTRODUCTION

La gastro-entérite aiguë (GEA) est une inflammation du système digestif, qui se traduit principalement par des diarrhées et/ou des vomissements pouvant s'accompagner de nausées, de douleurs abdominales et de fièvre. Son origine est principalement infectieuse, à savoir virale, bactérienne ou parasitaire.

La GEA est une pathologie très fréquente à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement. Dans les pays en voie de développement, elle est responsable de 5 à 10 millions de morts par an et représente la première cause de mortalité infantile et la 4ème cause de mortalité toutes classes d'âge confondues, le pronostic étant aggravé par le contexte de malnutrition. En France, la mortalité est très faible mais elle reste un problème majeur de santé publique. (Cf. [1])

Seul l'impact médico-économique des GEA virales dans le cadre des infections à rotavirus de l'enfant a été mesuré en France. Chez les enfants âgés de moins de cinq ans, en partant de l'hypothèse que l'infection à rotavirus est responsable annuellement en France de 296500 épisodes de diarrhée aiguë, 131200 consultations, 19200 hospitalisations et 13 décès, les coûts directs liés au rotavirus seraient estimés à 44 millions d'euros. (Cf. [2])

En France, les GEA sévissent toute l'année mais des épidémies d'origine virale ont lieu à chaque période hivernale. Selon les données issues du réseau Sentinelles, ces GEA seraient à l'origine de 700 000 à 3,7 millions de consultations en médecine générale chaque hiver. (Cf.[3])

Pour la saison hivernale 2012/2013 par exemple, l'épidémie de GEA a duré 4 semaines entre décembre et janvier et le réseau Sentinelles a estimé à 870000 le nombre de consultations en médecine générale pour « diarrhée aiguë ». (Cf. [4])

Une étude de l'InVS en population générale réalisée sur une période d'un an entre mai 2009 et avril 2010 en France métropolitaine estime à 21 millions le nombre d'épisodes de GEA survenant chaque année en France. Le taux d'incidence de GEA en France est estimé à 0,33 cas par personne et par an. (Cf. [5])

En France, la surveillance des GEA est assurée par plusieurs sources de données épidémiologiques complémentaires, notamment les données collectées via le réseau Sentinelles des médecins généralistes, en partenariat avec l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), et les données issues de l'Assurance Maladie, collectées et exploitées par l'InVS. La surveillance épidémiologique des GEA médicalisées contribue ainsi à mieux définir les mesures de veille sanitaire permettant de détecter plus précocement et d'enrayer l'apparition d'épidémies de GEA.

Le réseau Sentinelles permet le recueil, l'analyse, la prévision et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques. Il regroupe 1300 médecins généralistes répartis sur le territoire métropolitain français, recensant de manière permanente ou pour une période limitée tous les événements de nature préalablement identifiée dont ils seront témoins. Il fonctionne pour un certain nombre de pathologies infectieuses (grippe, diarrhée aiguë, etc...), et permet la détection précoce d'épidémies régionales ou nationales afin de définir une politique de santé publique. Les données, transmises via internet, alimentent une base de données de l'INSERM et permettent la publication d'un bulletin hebdomadaire de diffusion restreinte (abonnés). Un bulletin d'information trimestriel destiné à l'ensemble des médecins généralistes les informe ensuite des résultats de la surveillance.

L'InVS évalue l'incidence des GEA en se basant sur un indicateur issu des données de l'Assurance Maladie : les médicaments remboursés. A partir de ces données, un algorithme basé sur un ensemble des critères discriminants permet de distinguer les prescriptions relatives à un cas de GEA des autres prescriptions. Seules les prescriptions comportant un ou plusieurs médicaments « cibles », définis sur leur fréquence d'utilisation dans les GEA, sont initialement incluses dans l'algorithme.

Cet algorithme, basé sur les médicaments remboursés comme indicateur, est également utilisé pour la détection des cas de GEA en relation avec la qualité de l'eau de ville. La comparaison de ces deux données permet d'établir un éventuel lien de cause à effet entre une dégradation de la qualité de l'eau de ville et la survenue d'une épidémie de GEA. (Cf. [6])

Outre la surveillance des GEA, l'InVS utilise d'autres indicateurs basés sur les ventes de médicaments pour assurer la surveillance d'autres pathologies aiguës, telles que les affections bronchiques et respiratoires, mais également pour assurer la surveillance de pathologies

chroniques, telles que l'asthme, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou neurologiques. La problématique de la détection des cas de GEA sur la base de cet indicateur est que le traitement d'une GEA est le plus souvent symptomatique et les médicaments prescrits sont donc peu spécifiques de la maladie. D'où l'intérêt de l'algorithme mis en place par l'InVS pour discriminer, sur la base de médicaments « cibles », fréquemment utilisés dans le traitement des GEA mais peu spécifiques, les cas de GEA des non-cas ou cas Témoins.

Ainsi, la performance de l'indicateur dépend notamment des pratiques médicales de prescription, basées sur les symptômes exprimés par le patient, et de l'agent infectieux en cause qui peut, selon son origine, faire varier considérablement les symptômes associés. La présente étude réalisée sur la période de janvier à juin 2014, nommée « Officine2014 », a pour objectif premier de tester la performance de l'indicateur et de l'algorithme via le recueil d'ordonnances en officine. La performance est évaluée par le calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme et par la comparaison des résultats (test du khi-deux) avec les études antérieures utilisant cette même méthodologie.

Bien que l'indicateur de l'InVS permette d'aboutir aux mêmes incidences et prévalences que d'autres indicateurs de surveillance épidémiologique, il apparaît une sur-représentation des cas de GEA chez les enfants et une sous-représentation chez les adultes. Le second objectif de la thèse est donc d'étudier la performance de l'algorithme en fonction des classes d'âge.

II. DIARRHÉE AIGUE ET SPECIFICITÉ DES SYMPTÔMES ET DE LA PRISE EN CHARGE CHEZ LE SUJET JEUNE

II.1 Définitions et spécificités

La gastro-entérite aiguë correspond à une inflammation simultanée de la muqueuse intestinale et de l'estomac, dont l'origine est principalement infectieuse. Elle se définit par l'apparition brutale de selles trop liquides ou trop molles et abondantes, et/ou de vomissement au moins trois fois par 24 heures, mais persistant moins de sept jours. (Cf. [7])

La diarrhée aiguë, qui est un des symptômes principaux de la gastro-entérite, se définit cliniquement comme une augmentation du nombre (supérieur à trois par jour) et du volume (supérieur à 300 grammes par jour) des selles, et par une modification de leur consistance (molle ou liquide) ; son caractère aigu est affirmé par une survenue brutale et une évolution depuis moins de sept jours. (Cf. [8])

Il convient cependant de noter que la définition d'un transit normal varie selon l'âge et le type d'alimentation de l'enfant :

- Pour le nourrisson sous allaitement maternel, le transit normal correspond à une selle molle, grumeleuse et jaune d'or après chaque tétée ;
- Pour le nourrisson sous allaitement artificiel, le transit normal correspond à deux à trois selles pâteuses par jour ;
- Pour le nourrisson avec une alimentation diversifiée, le transit normal correspond à une à deux selles par jour ;
- Pour les enfants plus grands, le transit normal est supérieur ou égal à deux selles par semaine.

(Cf. [9] et [10])

La diarrhée aiguë entraîne une perte excessive d'eau et d'électrolytes dans les selles, causée par un déséquilibre au niveau de l'entérocyte entre les processus hydro-électrolytiques d'absorption et de sécrétion. En l'absence de compensation de cette fuite hydro-électrolytique, le risque évolutif majeur est la déshydratation aiguë, qui peut être très rapide chez le nourrisson, d'où sa gravité potentielle. Le premier objectif de la prise en charge d'une

diarrhée aiguë chez l'enfant est donc d'éviter toute déshydratation aiguë secondaire. Ainsi, le traitement repose essentiellement sur la correction des pertes hydro-électrolytique par l'utilisation de solutions de réhydratation par voie orale (SRO). La stratégie mise en place depuis quelques années par réhydratation orale associée à une réalimentation précoce a considérablement amélioré le pronostic des diarrhées aiguës de l'enfant. La prescription de médicaments antidiarrhéiques ou antibiotiques doit être limitée chez l'enfant : les antibiotiques seront réservés à des indications très précises et les antidiarrhéiques sont considérés comme des médicaments de confort dont il faudra évaluer le rapport bénéfice/risque chez l'enfant. (Cf. [11])

Dans les pays industrialisés, la diarrhée aiguë entraîne 3 à 4 millions de consultations médicales et représentent la deuxième cause d'hospitalisation infantile avec 7 à 10 % des hospitalisations avant l'âge de 5 ans. Chaque année, 20 à 30 nourrissons décèdent de déshydratation en France. L'incidence annuelle des diarrhées aiguës infantiles dans les pays industrialisés est estimée actuellement entre 1,3 à 2,3 épisodes par enfant, les chiffres étant plus élevés chez les enfants séjournant en collectivité. Cependant, les diarrhées aiguës du nourrisson restent majoritairement bénignes et évoluent spontanément vers la guérison en 48 heures.

II.2 Mécanismes physiopathologiques

Selon l'agent causal, plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent s'associer pour conduire à une diarrhée aiguë, par perturbation du cycle entéro-systémique de l'eau.

Les diarrhées bactériennes sont de deux types : toxinique ou invasif.

Le mécanisme entéro-toxinique correspond à la présence d'une bactérie sécrétant une entérotoxine (Choléra, Shigelle, *Escherichia coli* entérotoxino-gène, *Clostridium*, etc), qui provoque une hypersécrétion d'eau et d'électrolytes suite à l'activation de l'adénylate-cyclase membranaire des entérocytes. Le risque de déshydratation est élevé car la diarrhée induite est aqueuse, afécale et profuse, de type cholériforme.

Le mécanisme entéro-invasif correspond à l'invasion de la muqueuse digestive par une bactérie (*Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia coli* entéro-invasif, Salmonelles, etc), provoquant ainsi une réaction inflammatoire intense de cette muqueuse puis une destruction

par nécrose des entérocytes. Les selles sont sanglantes et glaireuses, voire purulentes, et le risque bactériémique est supérieur au risque de déshydratation. Il s'agit du syndrome dysentérique.

Dans la diarrhée motrice, le mécanisme correspond à une simple accélération du transit intestinal : les selles sont de consistance molle et sont peu abondantes.

Le mécanisme viral correspond à une invasion et à une destruction de la bordure en brosse des entérocytes par le virus. Cette destruction entérocytaire entraîne un renouvellement très accéléré d'où la prédominance d'entérocytes immatures, moins performants, conduisant à une diminution de la réabsorption. Il en résulte une diarrhée d'allure toxinique. (Cf. [12] et [13])

II.3 Critères de gravité

Le critère de gravité principal est l'intensité de la déshydratation, potentiellement fatale, même en France. Il convient donc en priorité de surveiller le poids du nourrisson diarrhéique. Généralement, il s'agit d'une déshydratation mixte, à la fois intra- et extracellulaire.

Les signes cliniques d'une déshydratation de gravité modérée par perte pondérale supérieure à 5% sont la dépression de la fontanelle chez le nourrisson, des yeux creux et cernés, la persistance du pli cutané, la sécheresse des muqueuses et de la langue, une salive filante, l'absence de larmes, l'hypotonie des globes oculaires, une diminution de la diurèse.

A un stade plus évolué, les signes cliniques d'une déshydratation de gravité sévère par perte pondérale supérieure à 10% sont un pli cutané persistant plus marqué, une langue rôtie, des troubles de la conscience par hypoperfusion cérébrale, une peau froide, marbrée, avec un allongement du temps de recoloration cutanée par hypoperfusion cutanée, une oligurie par hypoperfusion rénale, une tachycardie puis, plus tardivement, une hypotension par choc hypovolémique.

L'hospitalisation est systématique en cas de déshydratation supérieure à 10% du poids corporel, de troubles de la conscience, de troubles hémodynamiques (teint gris, marbrures, allongement du temps de recoloration, tachycardie, pouls filant, oligurie), de signes septiques majeurs (frissons, pâleur, fièvre ou hypothermie), de vomissements incoercibles ou bilieux, de selles sanglantes, de doute sur une pathologie sous-jacente (malnutrition ou maladie

chronique préexistante) ou sur la compétence des parents à surveiller l'évolution de la pathologie et de la déshydratation (milieu socio-économique défavorisé).

En plus des critères de gravité précédemment cités, l'âge du nourrisson est également à prendre en compte : toute diarrhée survenant chez un nourrisson de moins de trois mois doit déboucher sur une hospitalisation au moindre doute.

II.4 Diagnostic différentiels

La plupart des diarrhées infantiles sont d'origine virale (Rotavirus principalement) et forment un tableau de gastro-entérite par l'association de diarrhées et de vomissements, évoluent sous forme épidémique et guérissent spontanément en quelques jours.

Il convient toutefois d'éliminer d'autres causes de diarrhée aiguë : l'invagination intestinale aiguë, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et l'insuffisance surrénalienne aiguë.

L'invagination intestinale aiguë, à l'origine de douleurs abdominales, de vomissements et d'une diarrhée par vidange du segment aval, est caractérisée par la présence de sang dans les selles, une sensation de malaise et une évolution sur quelques heures. Le diagnostic sera confirmé par des examens radiologiques.

Le SHU doit être évoqué devant une diarrhée sanglante avec pâleur intense du sujet, de prise inhabituelle de poids ou d'hypertension artérielle.

II.5 Examens complémentaires

Plusieurs examens complémentaires peuvent être effectués en fonction des critères de gravité :

- Des recherches virales dans les selles peuvent être effectuées en milieu hospitalier à des fins diagnostiques et/ou épidémiologiques.
- La coproculture est indiquée uniquement si l'enfant présente une diarrhée glairo-sanglante avec de la fièvre et/ou un syndrome dysentérique. Elle ne se pratique jamais sur des selles liquides qui ont généralement une origine virale. En effet, le temps d'interprétation des examens bactériologiques des selles, qui est de 2 à 3 jours, est plus

long que le temps de guérison, généralement de 48 heures si l'origine est virale. Le résultat est donc disponible quand l'enfant est déjà guéri.

- Une hémoculture est prescrite en complément de la coproculture s'il s'agit d'un nourrisson de moins d'un an, d'un enfant immunodéprimé ou devant une fièvre supérieure à 39°C.
- Un examen parasitologique est indiqué chez un enfant voyageur.
- Un ionogramme sanguin peut être prescrit pour évaluer l'intensité de la déshydratation et en surveiller l'évolution.

II.6 Etiologies

La plupart des diarrhées aiguës sont d'origine infectieuse mais il faudra toujours éliminer une cause iatrogène, notamment associée à la prise d'antibiotiques. La majorité des diarrhées infectieuses correspondent à des gastro-entérites aiguës virales qui restent des pathologies bénignes et autolimitées et ne nécessitent généralement pas de prise en charge hospitalière, sauf dans des cas particuliers (terrain à risque et/ou diarrhée sévère mal tolérée).

Cinq pour cent de la population française consulte chaque année un médecin généraliste suite à une diarrhée aiguë se prolongeant pendant plus de 24 heures, avec un pic épidémique hivernal attribué aux virus et une recrudescence estivale attribuée aux bactéries. (Cf. [14])

II.6.1 Virus

Dans les pays industrialisés, 70 à 90% des diarrhées de l'enfant sont d'origine virale, le rotavirus étant de loin le germe le plus fréquent. (Cf. [1])

Le rotavirus est à l'origine de 30 à 60% des hospitalisations pédiatriques pour diarrhée et 75% en période épidémique hivernale. Le virus touche principalement les enfants entre 6 mois et 4 ans. Chez l'enfant comme chez l'adulte, les récurrences sont possibles puisqu'on dénombre plusieurs sérotypes chaque année. La première infection par le virus, surtout chez le nourrisson, constitue la forme la plus sévère.

Des signes d'infection de la sphère ORL et parfois un exanthème « rubéoliforme » précèdent généralement la diarrhée à rotavirus. Outre la fièvre qui est fréquente, les principaux signes

cliniques rencontrés sont l'émission de selles liquides accompagnés de vomissements, d'où un risque important de déshydratation. La symptomatologie est résolutive généralement en 3 à 8 jours.

Les autres virus, tels que le calicivirus, l'astrovirus et l'adénovirus, touchent préférentiellement les grands enfants et jouent un rôle mineur.

II.6.2 Bactéries

Les bactéries sont responsables de 15 à 20% des diarrhées aiguës dans les pays industrialisés. (Cf. [1])

II.6.2.1 Salmonella

Les bactéries du genre *Salmonella* sont les plus fréquemment en cause dans la survenue de diarrhées aiguës bactériennes dans les pays industrialisés. Elles représentent 50% des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) en France, soit 4000 cas par ans déclarés. En réalité, ce nombre de cas serait 10 à 100 fois plus élevé selon les estimations.

Les principales souches isolées dans ces pays, et en particulier en France, sont *Salmonella thyphimurium* et *Salmonella enteritidis*. Ces entérobactéries Gram négatif, non sporulées, très virulentes, sécrètent des endotoxines thermostables donc difficilement détruites par la cuisson.

La contamination est essentiellement alimentaire par l'intermédiaire des œufs et produits à base d'œufs crus principalement (mayonnaise, mousse au chocolat...), mais aussi des viandes bovines hachées (contamination lors de la préparation), des viandes de volailles contaminées (cuisson insuffisante), des poissons et fruits de mer, des fromages crus et laitages, d'eaux contaminées. Il s'agit généralement d'aliments mal conservés, à des températures supérieures à 6°C, et crus ou non cuits à cœur, et/ou d'aliments contaminés par les manipulateurs (transmission fécale-orale).

Les nourrissons de moins de 1 an sont les plus touchés et les plus vulnérables face à la salmonellose. La déshydratation est à redouter chez les nourrissons, ainsi que chez les personnes âgées.

L'incubation, qui correspond au temps de multiplication bactérienne, dure en moyenne 6 à 24 heures après l'ingestion. Elle peut être réduite à quelques heures en cas d'ingestion massive. Les symptômes, d'apparition brutale, sont composés de douleurs abdominales, de vomissements abondants, d'une diarrhée non sanglante à odeur fétide, de céphalées et d'une fièvre élevée (39-40°C).

Ces diarrhées invasives, après translocation et passage lymphatique de la bactérie, peuvent conduire à des infections systémiques telles que la fièvre typhoïde, via les souches *Salmonella typhi* et *S. paratyphi*. Chez le nourrisson de moins de 1 an, l'immunodéprimé et le drépanocytaire, ces infections systémiques sont potentiellement graves car elles peuvent conduire à un foyer septique : méningite et abcès cérébral, endocardite, ostéite, foyer pleuropulmonaire. Ces bactéries libèrent, en se lysant, des entérotoxines qui donnent leurs caractéristiques aux fièvres typhoïdes et à leurs complications.

L'isolement et l'identification du germe se réalise par coproculture.

II.6.2.2 Shigella

Les bactéries du genre *Shigella* sont plus rarement en cause dans les pays industrialisés : on dénombre moins de 1000 cas par an en France. La shigellose touche principalement le grand enfant. La mortalité, non exceptionnelle dans les pays occidentaux, reste très élevée dans les pays en voie de développement. (Cf. [1])

Les shigelles sont des bactéries Gram-négatives sans capsule externe. Les principales souches sont : *Shigella dysenteriae* et *Shigella flexneri*, à l'origine des formes les plus sévères, ainsi que *Shigella boydii* et *Shigella sonnei*.

Les épidémies sont fréquentes en intrafamilial ou au sein des collectivités car la shigellose reste une des diarrhées bactériennes les plus contagieuses, car l'inoculum nécessaire est très faible (dans 10% des cas, seules 10 bacilles suffisent à engendrer des symptômes). La contamination est interhumaine et alimentaire de type fécale-orale, via une nourriture souillée par manque d'hygiène, l'homme étant le principal réservoir.

Les shigelles sécrètent une shigatoxine ou verotoxine, très cytotoxique, qui serait responsable de l'action sécrétoire à l'origine de la diarrhée et qui aurait un tropisme neurologique. Les

souches de *Shigella dysenteriae* de sérotype 1 en secrètent de 1000 à 10 000 fois plus que les autres espèces, d'où leur forte virulence. (Cf. [11])

Elles induisent un tableau clinique très polymorphe associant syndrome dysentérique, diarrhée sanglante, fièvre et douleur à la défécation. Dans 15 à 20% des cas, ce tableau se complique de convulsions, voire d'un choc toxinique dans les formes les plus sévères. Par ailleurs, d'autres complications peuvent survenir suite à une shigellose, tel qu'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).

II.6.2.3 Campylobacter jejuni

Cet agent est responsable d'environ 5% des diarrhées bactériennes en France contre 50% aux Etats-Unis, soit environ 2,5 millions de cas par ans.

La contamination se fait par transmission fécale-orale interhumaine ou inter-espèces (volailles, bétail, chien, chat), ou par l'intermédiaire d'aliments souillés (lait cru, eau) et/ou insuffisamment cuits (viandes de volailles). L'incubation dure en moyenne 2 à 7 jours, suivie d'une diarrhée fébrile d'apparition brutale, accompagnée de douleurs abdominales.

Deux types de diarrhées peuvent apparaître : soit un syndrome cholériforme avec diarrhée aqueuse abondante, via la production d'une entérotoxine, soit un syndrome dysentérique avec colite et diarrhée sanglante, via un système entéro-invasif.

II.6.2.4 Escherichia coli

Les colibacilles représentent la population microbienne commensale la plus importante à l'intérieur du tube digestif.

Les souches pathogènes d'*E. coli* sont classées en fonction de leur mécanisme d'action et des tableaux cliniques qu'elles entraînent :

- *E. coli* entéro-toxinogène (ETEC) :

La contamination par ETEC est favorisée par de mauvaises conditions d'hygiène, via de l'eau contaminée par des selles, des légumes crus mal lavés, des glaces artisanales, des fromages, etc. Cette souche est responsable de quelques épidémies, principalement chez les nourrissons, les jeunes enfants et les voyageurs, à l'origine de la « diarrhée du voyageur » ou « turista ».

L'incubation dure 10 à 15 heures en moyenne et est suivie d'une diarrhée aqueuse aiguë avec douleurs abdominales, nausées, céphalées et vomissements. La déshydratation survient principalement chez l'enfant de moins de 3 ans. Lors d'un séjour dans un pays en voie de développement, les mesures prophylactiques préconisées sont de ne consommer de l'eau que si elle est traitée (par de l'hydroclonazone par exemple), bouillie ou conditionnée en bouteille scellée, de ne pas consommer de légumes crus ou de glaces artisanales.

- *E. coli* entéro-pathogène (EPEC) : la contamination par EPEC se réalise principalement via la souche O111B4.
- *E. coli* entéro-invasif (EIEC) : il est responsable d'un syndrome dysentérique.
- *E. coli* entéro-hémorragique (EHEC) :

La contamination par EHEC se réalise via la souche O157 :H7 trouvée essentiellement dans les steaks hachés bovins non cuits à cœur, mais aussi dans les fromages au lait cru, la mayonnaise ou l'eau. Cette souche est productrice d'une verotoxine, qui est à l'origine d'une diarrhée sanglante peu fébrile, pouvant conduire, dans 10% des cas, à un syndrome hémolytique et urémique (SHU), de type dysenterie. Il s'agit d'une colite hémorragique qui se complique d'une néphrite aiguë et d'une anémie hémolytique. Les mesures préventives consistent d'une part en une hygiène rigoureuse dans les abattoirs et en cuisine lors de la manipulation des viandes et, d'autre part, en une cuisson suffisante des viandes.

- *E. coli* entéro-adhérent et agrégeant (EA-AggEC)

II.6.2.5 Yersinia enterocolitica

Agent pathogène invasif pour la muqueuse de l'intestin grêle, il entraîne des lésions de la bordure en brosse des entérocytes et des altérations des fonctions de transport, pouvant conduire à une malabsorption de certains nutriments. Il pourrait également sécréter une toxine. La diarrhée est d'une durée prolongée, en général de 1 à 2 semaines. Elle s'accompagne de fièvre et de douleurs abdominales. (Cf. [11]). La transmission se réalise soit par contamination alimentaire via de la nourriture souillée (lait, porc), soit par contamination interhumaine. L'infection à *Y. enterocolitica* a lieu principalement dans les pays froids et en hiver. Les symptômes peuvent persister pendant 1 à 2 semaines.

II.6.2.6 Vibrio cholerae

Micro-organisme mobile et aquatique, cette bactérie, à l'origine d'épidémies, voire de pandémies dans certaines régions du monde, induit une diarrhée profuse caractéristique de la diarrhée à entérotoxine.

II.6.2.7 Clostridium difficile

La cytotoxine de *Clostridium difficile*, en association aux antibiotiques à large spectre, est à l'origine des diarrhées post antibiotiques et peut conduire à sa forme la plus sévère : la colite pseudo-membraneuse.

II.6.2.8 Staphylococcus aureus

Certaines souches de *Staphylococcus aureus* secrètent une toxine thermostable, à l'origine d'une toxi-infection alimentaire avec diarrhée toxinique. La diarrhée provoquée apparaît très rapidement, soit deux à trois heures après l'ingestion de l'aliment suspect car la toxine est déjà présente sur l'aliment avant ingestion. La guérison a lieu en quelques heures seulement.

II.6.3 Parasites

Un des parasites intestinaux les plus répandus, *Giardia lamblia*, peut entraîner un portage asymptomatique ou un tableau de malabsorption chronique sévère. Cependant, une diarrhée aiguë est rarement observée. La transmission se fait par voie fécale-orale.

II.6.4 Diarrhées non infectieuses

Plusieurs types de diarrhées d'origine non infectieuses peuvent être rencontrés :

- Certaines infections ORL, pulmonaires, urinaires ou systémiques peuvent donner lieu à une symptomatologie diarrhéique : on parle alors de diarrhée « extra-digestive ».
- Des diarrhées concomitantes à la prise d'antibiotiques à large spectre, ou diarrhées post-antibiothérapie, peuvent survenir par déséquilibre de la flore intestinale ou par malabsorption des graisses.
- Des diarrhées osmotiques peuvent également survenir suite à une suralimentation, des excès de sucres ou de farines, des erreurs de reconstitution des biberons, ou suite à une allergie alimentaire aux protéines du lait de vache, au gluten, aux œufs, etc.

II.7 Traitements de la gastro-entérite aiguë

La prise en charge de la diarrhée aiguë chez l'enfant repose sur deux objectifs principaux :

- En premier lieu, la correction de l'état de déshydratation et le maintien d'un état d'hydratation optimal ;
- En deuxième lieu, la poursuite d'un apport nutritionnel normal par réalimentation précoce.

II.7.1 Traitement de la déshydratation

Trois stades de déshydratation peuvent être observés :

- La déshydratation bénigne ou légère, correspondant à une perte pondérale inférieure à 5%.
- La déshydratation modérée, correspondant à une perte pondérale comprise entre 5% et 10%.
- La déshydratation sévère avec choc hypovolémique, correspondant à une perte pondérale supérieure à 10%.

Les déshydratations légères à modérées par diarrhées aiguës, situations les plus courantes, sont prises en charge en ambulatoire par réhydratation orale. Les solutés de réhydratation orale (SRO) sont recommandés en première ligne pour leur efficacité, leur simplicité d'utilisation et leur faible coût.

Selon les estimations de l'OMS, l'utilisation des SRO permettrait de sauver environ un million de vies par an dans le monde, où il y aurait entre 1 à 1,7 milliards d'épisodes de GEA par an chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans, avec plus de trois millions de décès dans les pays en voie de développement. (Cf. [15] et [11])

La composition des SRO (Adiaril[®], Alhydrate[®], GES 45[®]...), mise au point par la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN), a été établie en fonction des pertes hydro-électrolytiques dans les gastro-entérites à germes les plus fréquents en Europe. Les solutés dits OMS, trop riches en sodium, sont plus adaptés aux pays tropicaux.

La composition des différents SRO est décrite dans le tableau suivant :

Spécialités	Energie (kcal/l)	Osmolarité (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
HYDROGOZ	330	270	82.5	60	20	18
PICOLITE	356	268	89	60	24.5	13.4
VIATOL	80	250	20	50	25	12.5
SRO OMS	80	245	20	75	20	10

Tableau 1 : Recommandations de l'ESPGHAN et composition des différents solutés de réhydratation orale

Les SRO se présentent en sachets à reconstituer dans 200 mL d'eau faiblement minéralisée et à conserver au maximum 24 heures au réfrigérateur après reconstitution. En officine, il est important d'expliquer clairement aux parents le mode d'emploi de cette reconstitution. Durant les quatre premières heures, le SRO sera proposé toutes les 15 minutes pendant deux heures, puis toutes les 30 minutes les deux heures suivantes.

En théorie, les quantités de SRO recommandées peuvent se calculer en fonction de la perte de poids, comme indiqué dans le Tableau 2 :

Perte de poids (%)	Quantité de SRO (mL/kg)
0 - 5	50
5 - 10	50 à 100
>10	100 à 150

Tableau 2 : Evaluation de la quantité de SRO nécessaire en fonction de la perte de poids

En pratique, le SRO sera proposé à volonté, l'enfant étant capable d'adapter lui-même sa consommation en fonction de ses besoins spécifiques.

L'existence de vomissements n'est pas une cause d'échec du traitement puisqu'ils sont davantage liés à un déficit énergétique (état de cétose dû au jeûne) et qu'ils vont s'estomper rapidement après administration d'une solution riche en glucides. Pour diminuer l'effet émétisant, il faut donner le SRO bien frais, de manière fractionnée par petites gorgées, éventuellement même au début à la petite cuillère.

Les seules contre-indications de la réhydratation orale sont l'état de choc, les vomissements incoercibles et l'auto-entretien de la diarrhée par la réhydratation orale. La réhydratation orale peut être effectuée par sonde naso-gastrique en cas de vomissements incoercibles.

L'efficacité du traitement sera réévaluée au bout de la quatrième heure en fonction du poids et de la diurèse. Si la déshydratation persiste, la réhydratation orale sera poursuivie et du SRO sera proposé après chaque selle liquide.

Les déshydratations sévères avec choc hypovolémique constituent une situation d'urgence. La réhydratation se fera par voie veineuse afin de rétablir rapidement la volémie. Le remplissage s'effectue grâce à un bolus de sérum salé isotonique (20mL/kg en 20 minutes). Ce bolus peut être réitéré jusqu'à la correction du choc. Puis, si l'état clinique de l'enfant le permet, la réhydratation orale sera reprise en relais. A défaut, la réhydratation par perfusion sera poursuivie.

II.7.2 Réalimentation précoce

La mise en place d'une réalimentation précoce, 4 heures après le début de la réhydratation, est fondamentale. Elle permet de maintenir ou de rétablir un apport nutritionnel sans aggraver le syndrome diarrhéique.

Les modalités de la réalimentation dépendent de l'âge de l'enfant, de la gravité et de la durée de la diarrhée, ainsi que de l'alimentation habituelle de l'enfant avant l'épisode diarrhéique.

Le remplacement du lait habituel par un lait sans lactose (SL) n'est pas recommandé systématiquement, dans la mesure où le risque d'apparition d'une réelle intolérance au lactose chez le nourrisson au cours d'une diarrhée aiguë n'est que de 5 à 10%. Plus couramment, il s'agit d'une « fausse » intolérance au lactose résultant d'une malabsorption de celui-ci, favorisée par la destruction entérocytaire, la diminution de l'activité lactasique et l'accélération du transit. Les laits sans lactose seront essentiellement réservés aux nourrissons entre 3 et 6 mois, en cas de diarrhée sévère d'emblée ou en cas de persistance de la diarrhée depuis plus de 5 jours. En effet, les intolérances au lactose sont d'autant plus fréquentes que le sujet est jeune et que l'épisode diarrhéique a été sévère et prolongé.

Pour les nourrissons âgés de moins de 3 mois, le lait infantile peut être remplacé par un hydrolysât poussé sans protéines du lait de vache (dit « lait sans PLV », aussi sans lactose) qui sera poursuivi pendant deux semaines. La reprise du lait antérieur se fera ensuite sans transition. Cependant, le remplacement du lait infantile 1^{er} âge utilisé habituellement par un lait sans PLV n'est pas effectué systématiquement.

Les différentes spécialités d'hydrolysats poussés sans PLV et de laits sans lactose sont listées dans le tableau suivant (Tableau 3) :

Hydrolysats poussés ou « laits sans PLV » (aussi sans lactose)	Laits sans lactose
Alfaré®	Enfamil O-lac®
Galliagène Progress®	AL110®
Nutramigen®	Diargal®
Pepti-Junior®	Nutriben sans lactose®
Prégestimil®	Diarigoz®
Nutriben APLV®	
Novalac allernova®	

Tableau 3 : Hydrolysats poussés sans PLV et laits sans lactose

En dehors de ces cas particuliers (intolérance au lactose et nourrissons de moins de trois mois), la réalimentation consiste soit à poursuivre l'allaitement maternel parallèlement à la réhydratation orale pendant tout l'épisode diarrhéique pour les nourrissons au sein, soit à reprendre l'alimentation habituelle lors d'une diarrhée bénigne ou modérée pour les autres. L'alimentation diversifiée sera ainsi poursuivie normalement mais en privilégiant les aliments riches en amidon et pectine, qui améliorent le confort en ralentissant le transit et en augmentant la consistance des selles : riz, carotte, banane, pomme crues râpées, coing. (Cf. [11]). Il convient d'éviter par ailleurs les aliments laxatifs tels que les légumes verts, les fruits frais et les jus de fruits.

II.7.3 Autres mesures thérapeutiques

Les autres mesures relèvent moins de l'urgence thérapeutique que précédemment.

II.7.3.1 Antibiotiques

L'utilisation de traitements antibiotiques ne doit pas être systématique en raison de l'augmentation des résistances acquises, du risque de développement de portages asymptomatiques suite à ces traitements, ainsi que de la prédominance des causes virales dans les pays occidentaux, trois fois plus fréquentes que les causes bactériennes. De plus, si une coproculture avec antibiogramme est réalisée pour déterminer le germe en question et sa

sensibilité aux antibiotiques, le délai d'obtention des résultats sera le plus souvent supérieur à la durée de l'épisode diarrhéique. (Cf. [11])

Une antibiothérapie probabiliste sera entreprise uniquement en cas de septicémie, de fièvre élevée, de diarrhée glairo-sanglante chez un nourrisson âgé de moins d'un an, ou de diarrhée chez l'immunodéprimé, le drépanocytaire ou chez un enfant sévèrement dénutri.

Le germe ciblé en probabiliste est la salmonelle (*Salmonella non typhique*). L'antibiothérapie aura ainsi pour objectif d'éviter les localisations septiques secondaires. L'antibiotique utilisé dans ce cas est soit l'amoxicilline à la posologie de 50 à 70 mg/kg/jour, soit l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole ou cotrimoxazole à la posologie de 50 mg/kg/jour. Dans les formes systémiques, la ceftriaxone par voie veineuse est recommandée. Le même traitement sera effectué pour un syndrome dysentérique fébrile, évocateur d'une shigellose. Le choix de l'antibiotique sera réévalué en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Suite à l'antibiogramme, seules les infections à *Shigella* seront traitées par antibiothérapie selon les recommandations de l'OMS. En effet, l'antibiothérapie ciblée permet dans ce cas de raccourcir la durée de la diarrhée, de la fièvre et du portage. De nombreuses souches de shigelles, en particulier *Shigella dysenteriae*, sont multirésistantes aux antibiotiques tels que l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines de première génération. En cas de résistance ou lorsque la sensibilité du germe est inconnue, le traitement de choix est la ceftriaxone à la posologie de 50 mg/kg/jour en une dose unique. Les fluoroquinolones peuvent également être prescrites en deuxième intention mais pas chez l'enfant car leur utilisation est contre-indiquée jusqu'à la fin de la période de croissance, du fait d'un risque majeur d'altération des cartilages de conjugaison.

II.7.3.2 Antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques sont des traitements adjuvants visant à améliorer le confort du patient. L'OMS recommande d'utiliser uniquement les antidiarrhéiques qui réduisent d'au moins 30% le débit des selles par rapport à un placebo, et qui diminuent ainsi le risque de déshydratation. Tous les autres médicaments ayant une efficacité moindre ne seront pas considérés comme des « antidiarrhéiques ».

Le racécadotril (TIORFAN®) est un inhibiteur de l'enképhalinase intestinale, ayant un effet antisécrétoire pur sans action sur le transit intestinal. Son efficacité sur le débit des selles a été prouvée, mais son administration ne dispense pas de la réhydratation par un SRO, qui représente l'essentiel du traitement. Le racécadotril est le seul médicament dont l'efficacité et l'innocuité ont réellement été démontrées pour traiter les diarrhées aiguës de l'enfant. (Cf. [16])

Le lopéramide (IMODIUM®) est un antidiarrhéique opiacé, ralentisseur du transit intestinal, qui a une efficacité comparable au racécadotril mais qui présente plus de risques et d'effets indésirables : constipation secondaire, voire risque d'iléus paralytique en cas de surdosage, franchissement de la barrière hémato-encéphalique avec risque de dépression du SNC, risque de translocation par stase digestive et risque de SHU. Son utilisation est contre-indiquée avant 2 ans pour les formes en solution buvable et avant 8 ans pour les formes solides (gélules et lyocs).

Les adsorbants antidiarrhéiques (GELOPECTOSE® à base de pectine, cellulose, silice, dextrine-maltose et chlorure de sodium, SACOLENE® à base de lactoprotéines méthyléniques) sont des substances hydrophiles visant à épaissir les selles. Ce sont des traitements symptomatiques d'appoint des diarrhées, toujours en association à la réhydratation.

Les produits d'origine microbienne, ou probiotiques, à base de flores levuriques pour l'ULTRA-LEVURE® (*Saccharomyces boulardii*) ou de flores bactériennes pour BACILOR® (*Lactobacillus casei*) et LACTEOL® (*Lactobacillus acidophilus*), sont également des traitements symptomatiques d'appoint des diarrhées. Quelques études ont montré qu'ils diminuaient la fréquence des diarrhées associées à l'antibiothérapie, qu'ils diminuaient le nombre de selles et de la durée de certaines diarrhées infectieuses et, enfin, qu'ils amélioraient l'évolution des colites pseudo-membraneuses. (Cf. [11]). Cependant, leur intérêt reste à prouver sur des études à grande échelle pour le traitement curatif et préventif des diarrhées infectieuses de l'enfant, en particulier d'origine virale.

Les antiseptiques intestinaux ou nitrofuranes intestinaux (Nifuroxazide) n'ont pas démontré leur efficacité dans les diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant.

Les silicates et argiles naturelles comme la diosmectite (SMECTA®) sont largement utilisés en tant que pansements digestifs, bien que leur utilisation soit déconseillée par l'OMS en raison d'une absence de preuve de leur efficacité dans les diarrhées aqueuses ou sécrétoires. (Cf. [11]). En revanche, ils diminuent le nombre de selles et améliorent ainsi le confort lors de certaines diarrhées invasives avec crampes et douleurs à l'exonération. La cholestyramine (QUESTRAN®) a également été utilisée, hors AMM, dans ces situations avec de bons résultats. (Cf. [11])

II.7.3.3 Antiémétiques

Les antiémétiques, bien que souvent prescrits, visent uniquement à améliorer le confort puisque les vomissements tendent à diminuer naturellement avec la réhydratation et l'évolution progressive de la GEA.

Selon les spécialités, différentes formes pédiatriques adaptées aux enfants et aux nourrissons existent :

- la Dompéridone (MOTILIUM®) est présenté sous forme de suspension buvable dosée à 1mg/ml ;
- le Métoclopramide (PRIMPERAN®) est présenté sous deux formes pédiatriques : une solution buvable pour enfants et nourrissons en gouttes, conditionné dans un flacon de 60 ml avec seringue graduée pour nourrissons et enfants de 1 à 15 kg ou pour enfants de 15 à 20 kg, et une forme suppositoire dosé à 10 mg réservée aux enfants pesant plus de 20 kg ;
- le Métopimazine (VOGALENE®) est présenté sous trois formes pédiatriques : une solution buvable à 0,1% en flacon de 150 ml, dosé à 5mg de Métopimazine par cuillère à café contient, une solution buvable en gouttes à 0,4% en flacon de 30 ml, dosé à 1mg de Métopimazine pour 10 gouttes, et une forme suppositoire, dosé à 5mg de Métopimazine par suppositoire.

Il convient cependant de les utiliser avec prudence au regard de leur rapport bénéfice/risque. En effet, des effets indésirables neurologiques à type de troubles extrapyramidaux notamment et/ou des troubles cardiaques ont été décrits pour ces spécialités et des retraits de marché ont été récemment effectués.

Ainsi, les spécialités de Métoclopramide (PRIMPERAN®) en suppositoires à 20 mg et en solutions injectables à 100 mg / 5 mL ont été retirées du marché le 12 février 2014, faute d'un rapport bénéfice/risque favorable. En effet, des effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires ont été décelés. La réévaluation de l'ANSM conduit à réserver la molécule, chez l'adulte, au traitement symptomatique des nausées et vomissements (voies orale et injectable) et à leur prévention après une opération (voie injectable), une radiothérapie (toutes voies d'administration) ou un traitement par chimiothérapie antimitotique (voies orale et rectale). La durée maximale de traitement recommandée est de 5 jours. (Cf. [17])

Le 19 février 2014, la revue *Prescrire* a également appelé au retrait du marché des médicaments à base de Dompéridone (MOTILIUM®) en raison des risques cardiaques élevés, notamment de mort subite. (Cf. [18])

II.8 Prophylaxie

En période épidémique, la prophylaxie des diarrhées aiguës du nourrisson repose sur l'isolement des sujets malades et sur le respect des règles d'hygiène fondamentales : lavage des mains, désinfection, et éléments de protection individuelle tels que blouses et gants. L'éviction des sujets infectants des espaces collectifs n'est indiquée qu'en cas de typhoïde, de shigellose et de SHU à *E. coli* O157 H7. Leur réintégration ne pourra être effectuée qu'après deux résultats négatifs de coproculture.

Le Haut Conseil de la santé publique, dans un avis publié le 14 février 2014, recommande désormais la vaccination contre les gastroentérites à rotavirus chez les enfants âgés de moins de 6 mois. Ce changement d'attitude par rapport aux avis de 2006 et 2010 résulte de données récentes en faveur de l'efficacité et de la tolérance des vaccins ROTARIX® et ROTATEQ®. Le schéma vaccinal recommandé doit impérativement être respecté pour s'assurer d'une immunisation précoce : une dose à 2 et 3 mois pour ROTARIX®, et une dose à 2, 3 et 4 mois pour ROTATEQ®. Une information sur le risque d'invagination intestinale aiguë doit être en outre délivrée aux parents des enfants vaccinés. (Cf. [17])

II.9 Conseils à l'officine

Fiche conseil sur la diarrhée du nourrisson : (Cf. [19], [20] et [21])

Pathologie	Diarrhée du nourrisson	
Limites du conseil	Perte de poids, selles glairo-sanglantes, diarrhées abondantes et profuses, fièvre supérieure à 38°C, vomissements associés, refus de boire ou de manger, signes de fatigue, diarrhées chroniques	
Traitement pilier	<u>Famille</u> Soluté de réhydratation orale (SRO) Interdire l'utilisation de solutions « maison » reconstituées de manière artisanale (eau pure ou boissons gazeuses à base de cola)	<u>Spécialités</u> Adiaril®, Viatol®, ... <ul style="list-style-type: none"> • Diluer un sachet de SRO dans 200 ml d'eau minérale plate (utilisée pour la préparation des biberons) • Conserver au réfrigérateur et utiliser dans les 24 heures suivant la reconstitution • Poursuivre le SRO à volonté en alternance après les tétées (lait maternel) et/ou après l'émission de chaque selle liquide (sont recommandés 10 mL/kg soit 2 cuillères à café/kg)
Traitements adjuvants potentialisant l'efficacité	Lait de régime pauvre en lactose ou sans lactose Adsorbant Ferments lactiques et levures Homéopathie	Diargal®, HN25®, Modilac® sans lactose, O-Lac®, Picot SL®, ... Smecta®, Sacolène® pédiatrique, ... Ultra-Levure®, Lactéol Fort®, ... Podophyllum 5CH, 1 granule toutes les 2 heures
Traitements des symptômes associés	Pâte à l'eau protectrice pour le siège Antispasmodique Antalgique/Antipyrétique	Mitosyl®, Eryplast®, ... Spasfon® lyoc Paracétamol
Conseils prophylactiques	Respect des règles d'hygiène Alimentation adaptée	
Accessoires	Balance, pèse bébé Cotocouches®	

Conseils hygiéno-diététiques	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation riche en amidon et pectine (riz, carottes, pommes, bananes, coings) • Eviter les légumes verts et le jus d'orange • Prévenir l'apparition d'un érythème fessier par des changes fréquents et l'application d'une crème protectrice • Pour éviter une contamination de l'entourage dans le cas d'une diarrhée virale, respecter les règles d'hygiène fondamentales : lavage des mains impératif, notamment après chaque change, aucun échange de couverts, tétines, biberons, ...
---	--

Tableau 4 : Fiche conseil sur la prise en charge à l'officine de la diarrhée du nourrisson

III. DIARRHÉE AIGUE CHEZ L'ADULTE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

(Cf. [8])

III.1 Etiologies

En plus des causes de diarrhées aiguës infectieuses citées ci-dessus pour l'enfant (virale, bactérienne et parasitaire), qui sont identiques pour l'adulte hormis le fait que les gastro-entérites virales soient moins fréquentes, les diarrhées aiguës de l'adulte peuvent avoir d'autres origines : iatrogénique ou révélatrice d'une pathologie digestive inflammatoire ou cancéreuse.

III.1.1 Diarrhées post-antibiotiques

Parmi les diarrhées iatrogènes, les diarrhées post-antibiothérapies sont très fréquentes, surtout en cas d'antibiothérapie à large spectre.

Les antibiotiques ayant un effet destructeur sur la flore intestinale résidante, protectrice par antagonisme microbien, il en résulte une prolifération de microorganismes potentiellement pathogènes, tels que *Clostridium difficile*. En se multipliant, *Clostridium difficile* sécrète une entérotoxine et une cytotoxine, toxines responsables des diarrhées post-antibiotiques. L'intensité et la durée des symptômes seraient vraisemblablement fonction de la quantité de toxines sécrétées. Le tableau clinique induit le plus redouté face à une diarrhée aiguë fébrile post-antibiothérapie est celui de la colite pseudo-membraneuse (CPM) à *Clostridium difficile*.

Tous les antibiotiques, à l'exception des aminosides, ont été incriminés dans l'émergence de CMP. Les antibiotiques les plus fréquemment responsables de CMP sont la clindamycine, les ampicillines et les céphalosporines.

Les premiers symptômes apparaissent généralement 4 à 10 jours après le début de l'antibiothérapie, mais dans un tiers des cas ils peuvent survenir plusieurs jours et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement. Les symptômes de la colite sont généralement d'allure banale : une diarrhée aqueuse accompagnée de douleurs abdominales et ténésme. La CMP est d'une allure plus sévère : la colite se traduit par une diarrhée sanglante avec émission de fausses membranes, fièvre élevée et altération rapide de l'état général.

Le diagnostic se fait grâce à la coloscopie, à la coproculture (mise en évidence de la bactérie *C. difficile* sur culture anaérobie) et à l'examen parasitologique direct des selles (mise en évidence de la toxine).

De manière plus exceptionnelle, d'autres agents pathogènes peuvent être sélectionnés, tels que *Klebsiella oxytoca* (colite hémorragique après prise de pénicilline A), *Staphylococcus aureus* ou *Candida albicans*. Ces microorganismes font partie de la flore commensale mais une antibiothérapie à large spectre peut induire leur prolifération.

La conduite à tenir en cas de diarrhée post-antibiothérapie est, en premier lieu et dès les premiers signes, l'arrêt du traitement antibiotique en cause, si celui-ci est toujours en cours.

En second lieu et si l'arrêt de l'antibiotique causal n'a pas suffi à stopper la colite, le traitement de référence repose sur la prescription de Métronidazole per os, à la dose de 500 mg trois fois par jour et pendant 10 jours. Le traitement de seconde intention repose sur la Vancomycine per os, son utilisation étant limitée en raison du risque d'émergences d'entérocoques résistants aux glycopeptides. (Cf. [8])

III.1.2 Autres diarrhées iatrogènes

Les diarrhées induites par iatrogénie concernent potentiellement tous les médicaments qui peuvent accélérer le transit intestinal : laxatifs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, prostaglandines, anti-rétroviraux (nelfinavir, lopinavir, didanosine...).

Les diarrhées iatrogènes peuvent également survenir suite à un surdosage : c'est le cas notamment des surdosages en digitaliques, en colchicine et en théophylline.

III.1.3 Diarrhées aiguës de l'immunodéprimé

Avant l'apparition de traitements antirétroviraux réellement actifs, les diarrhées de l'immunodéprimé infecté par le VIH étaient une complication très fréquente, touchant 60 à 90% des patients à un moment donné de l'évolution de leur maladie.

Ces diarrhées faisaient généralement suite à une infection virale ou parasitaire, ou tout simplement parce que le VIH lui-même pouvait être responsable de troubles du transit de phénomènes de malabsorption. Les infections à Cytomégalo virus étaient redoutées chez ces patients ; elles le sont toujours pour les autres patients immunodéprimés. Au niveau parasitaire, la cryptosporidiose, la microsporidiose et la cyclospore étaient très fréquemment observées.

III.1.4 Autres causes des diarrhées aiguës

III.1.4.1 Intoxication alimentaire (hors toxi-infection alimentaire collective (TIAC))

L'intoxication alimentaire par ingestion de moules ou de champignons est souvent à l'origine de diarrhées. Seul l'interrogatoire du patient permettra dans ce cas d'orienter le diagnostic.

III.1.4.2 Indigestion, dyspepsie

Des excès alimentaires, notamment associés à des excès d'alcool, peuvent être à l'origine d'une diarrhée aiguë post-prandiale, souvent accompagnée de nausées et vomissements. Il s'agit d'une diarrhée osmotique, induite par un mécanisme de surcharge osmotique du grêle, associé le plus souvent à une accélération du transit intestinal par absorption concomitante d'alcool.

III.1.4.3 Causes psychologiques : stress, anxiété

En situation de stress aigu ou en cas d'anxiété, une diarrhée motrice aiguë d'apparition brutale peut survenir.

III.1.5 Diarrhées glairo-sanglantes non infectieuses

Les diarrhées glairo-sanglantes d'origine non infectieuse sont généralement chroniques. Les pathologies chroniques en cause sont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Ce type de diarrhée peut également révéler une tumeur recto-sigmoïdienne. Le diagnostic se fait par coloscopie.

Lorsqu'elles sont aiguës, les diarrhées glairo-sanglantes non infectieuses peuvent être induites par une colite ischémique, surtout observée chez le sujet âgé.

III.2 Examens microbiologiques complémentaires : indications de la coproculture

Une coproculture sera réalisée uniquement en cas de syndrome dysentérique, d'une diarrhée fébrile depuis plus de trois jours, d'une diarrhée au retour d'un voyage à l'étranger ou d'une diarrhée chez l'immunodéprimé.

III.3 Traitements de la gastro-entérite aiguë

III.3.1 Réhydratation

Devant tout syndrome diarrhéique important, quel que soit son origine, il convient en priorité de prévenir ou de prendre en charge en urgence la déshydratation.

La déshydratation extracellulaire est le premier stade de déshydratation. Cliniquement, elle s'observe quand le patient présente une sécheresse et un pli cutané, des yeux cernés, des globes oculaires hypotoniques, une tension artérielle faible, voire un collapsus. Le second stade de déshydratation, plus tardif, est la déshydratation intracellulaire, appréciée sur la perte de poids, une sensation de soif intense associée à une sécheresse des muqueuses, suivie d'une dyspnée, d'une fièvre et de troubles de la conscience.

Le plus fréquemment, la réhydratation est effectuée par voie orale avec un soluté de réhydratation orale contenant de l'eau et des électrolytes. Pour référence, la composition du soluté OMS est la suivante : pour 1 litre d'eau, 20 grammes de glucose, 3.5 grammes de chlorure de sodium, 2.5 grammes de bicarbonate de sodium et 1.5 grammes de chlorure de potassium. Dans les formes sévères de déshydratation, la prise en charge initiale se fait par

une réhydratation par voie veineuse en urgence. Quelle que soit l'intensité de la déshydratation, la reprise de l'alimentation s'effectue le plus tôt possible.

III.3.2 Traitements symptomatiques

Deux règles sont à respecter :

- La prescription d'antibiotiques n'est pas systématique et est réservée à des indications précises.
- La prescription d'antidiarrhéiques ralentisseurs du transit (Lopéramide) est contre-indiquée en cas de syndrome dysentérique.

III.3.2.1 Antidiarrhéiques

➤ Les ralentisseurs du transit

Le Lopéramide (IMODIUM, gélule à 2 mg, posologie : 1 gélule après chaque selle non moulée, maximum 6 à 8 par jour) et l'oxyde de Lopéramide (ARESTAL, comprimé à 1mg, posologie : maximum 6 à 8 par jour) sont des inhibiteurs du péristaltisme intestinal, favorisant dans un second temps la réabsorption d'eau et d'électrolytes.

Leur contre-indication dans les syndromes dysentériques s'explique par leur mécanisme d'action qui favorise lors des diarrhées invasives la stase bactérienne au niveau intestinal en diminuant son élimination et donc la diffusion de la bactérie au niveau systémique.

En raison des effets secondaires du Lopéramide (cités ci-dessus), rappelons qu'il est contre-indiqué avant 2 ans pour les formes en solution buvable et avant 8 ans pour les formes solides (gélules et lyocs).

➤ Les antisécrétoires

Le Racécadotril (TIORFAN) est un inhibiteur de l'enképhalinase qui présente uniquement une activité antisécrétoire intestinale et n'a donc pas de contre-indication chez l'enfant ou chez l'adulte (sauf grossesse et allaitement). La posologie recommandée chez l'adulte est de 3 gélules de 100 mg par jour, avant les repas, pendant une durée de 7 jours au maximum.

➤ ***Les produits d'origine microbienne***

Les produits microbiens sont composés soit des flores levuriques, soit des flores bactériennes :

- Flores levuriques
 - ✓ Saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE®)
- Flores bactériennes
 - ✓ Lactobacillus casei (BACILOR®)
 - ✓ Lactobacillus acidophilus (LACTEOL®)

Ces produits microbiens sont des modulateurs de la flore intestinale, c'est-à-dire que leur présence dans le tube digestif permet de régénérer la flore colique saprophyte suite aux déséquilibres causés par une diarrhée. La croissance des germes pathogènes est ainsi inhibée, en particulier celle de *Clostridium difficile* et autres germes impliqués dans les diarrhées post-antibiotiques. Bien que leur utilisation soit très controversée, ils sont largement utilisés en prévention des diarrhées post-antibiotiques.

L'avis rendu par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) le 18 avril 2001, est un service médical rendu (SMR) de niveau insuffisant pour justifier une prise en charge. Ils ne sont donc plus remboursés depuis le 1^{er} mars 2006 par l'Assurance Maladie. (Cf. [22])

➤ ***Les adsorbants antidiarrhéiques***

- Le charbon activé :
 - ✓ Charbon activé + levure (CARBOLEVURE®)
 - ✓ Charbon activé + siméticone (CARBOSYLANE®)
 - ✓ Charbon activé seul (CHARBON de BELLOC®) ; (COLOCARB®)

Le charbon est un topique digestif qui possède un fort pouvoir adsorbant des liquides, des gaz et des toxines microbiennes par action physique.

- Les silicates :

Les silicates ou argiles utilisés dans le traitement des GEA sont représentés par les médicaments suivants :

- ✓ Attapulgite de Mormoiron ou montmorillonite bedellitique (ACTAPULGITE®)
- ✓ Attapulgite de Mormoiron + hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium (BEDELIX®)
- ✓ Diosmectite (SMECTA®)

Les silicates ont une action de pansement digestif par formation d'une couche protectrice homogène au niveau de la muqueuse intestinale et ont également un haut pouvoir adsorbant de l'eau, des gaz et des toxines microbiennes. Ils agissent uniquement sur la consistance des selles dans les diarrhées aiguës ou chroniques. Ils sont contre-indiqués en cas de mégacôlon toxique et de troubles du péristaltisme (affections sténosantes du tube digestif).

III.3.2.2 Prise en charge des autres symptômes associés

➤ Les antiémétiques

Les antiémétiques couramment utilisés lors des gastro-entérites aiguës accompagnées de nausées et vomissements sont les médicaments suivants :

- Dompéridone (MOTILIUM®, MOTILYO®, PERIDYS®, BIPERIDYS®)
- Métoclopramide (PRIMPERAN®)
- Métopimazine (VOGALENE®)

Tous ces antiémétiques fonctionnent par antagonisme avec la dopamine. Outre leur action symptomatique, ils permettent de diminuer l'intensité de la déshydratation.

La Dompéridone et le Métoclopramide ont également un effet antireflux par stimulation de la motricité oeso-gastro-duodénale ; ils sont donc indiqués dans les manifestations dyspeptiques liées aux troubles de la motricité digestive.

Toutes les gastro-entérites aiguës ne sont pas systématiquement accompagnées de nausées et vomissements. Mais ces symptômes sont généralement assez fréquents et peuvent même constituer les principaux signes cliniques de gastro-entérite : c'est notamment le cas de gastro-entérites aiguës avec nausées et vomissements sans diarrhée. (Cf. IV.3.5.3 Etude de la fréquence des symptômes associés à une GEA)

En février 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) informe par écrit les professionnels de santé « de l'actualisation de l'information des spécialités à base de Métoclopramide suite à une réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque. [...] Cette réévaluation a confirmé le profil de risque connu du Métoclopramide, notamment le risque d'effets indésirables neurologiques, tels que les symptômes extrapyramidaux aigus et les dyskinésies tardives irréversibles ». Le risque de survenue de ces effets indésirables est plus élevé à forte dose ou pour des traitements de longue durée, ainsi que chez les enfants.

Par conséquent, et en raison du risque de survenue d'effets neurologiques impliquant un rapport bénéfice/risque défavorable, le Métoclopramide :

- est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 mois (risque d'effets neurologiques et de méthémoglobinémie)
- doit être réservé en seconde intention chez les enfants âgés de 1 à 18 ans pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires et en prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie.
- ne doit pas être utilisé dans les pathologies chroniques, telles que gastroparésie, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien
- doit être uniquement prescrit pour une courte durée en respectant les doses et intervalles de prises recommandés pour les adultes et les enfants.

(Cf. [23])

➤ *Les antispasmodiques*

Les antispasmodiques musculotropes couramment utilisés lors des gastro-entérites accompagnées de spasmes et/ou douleurs abdominales sont les suivants :

- Phloroglucinol (SPASFON[®], SPASFON-LYOC[®], SPASMOCALM[®])
- Trimébutine (DEBRIDAT[®])
- Mebévérine (DUSPATALIN[®], SPASMOPRIV[®], COLOPRIV[®])
- Pinavérium (DICETEL[®])

Plus généralement, ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et/ou douloureuses au niveau du tube digestif, notamment dans les colopathies

fonctionnelles, ainsi qu'au niveau des voies biliaires, urinaires et utérines. Leur domaine d'utilisation est donc très étendu.

III.3.3 Traitements anti-infectieux

III.3.3.1 Les antibiotiques

Les gastro-entérites étant principalement d'origine virale avec une évolution spontanément favorable en quelques jours, la prescription systématique d'antibiotiques est illogique. Les diarrhées bactériennes ne représentent en effet que 10% des diarrhées en France. De plus, l'administration d'antibiotiques peut parfois avoir des effets délétères lors de certaines diarrhées invasives car ils favorisent la lyse bactérienne, aggravant ainsi les symptômes, augmentent la durée du portage des germes et sélectionnent des souches résistantes.

Ainsi, l'administration d'antibiotiques doit être réservée aux cas les plus sévères ou à fort risque de complications, à savoir :

- Les âges extrêmes de la vie : les nourrissons d'âge inférieur à 3 mois et les sujets âgés
- Les contextes d'épidémie
- Les patients immunodéprimés ou porteurs d'une entérocolite chronique
- Les diarrhées invasives accompagnées de symptômes sévères
- Les syndromes toxi-infectieux avec dissémination septique extradigestive
- Les diarrhées sévères accompagnées de fièvre élevée avec altération de l'état général

Dans l'hypothèse où une antibiothérapie probabiliste est initiée, celle-ci sera éventuellement réévaluée en fonction des résultats de la coproculture et de l'antibiogramme.

Les principaux antibiotiques utilisés sont les suivants :

- Les fluoroquinolones pour une durée de traitement de 5 à 10 jours, car leur spectre d'action est large et concerne ainsi de nombreuses souches de germes fréquemment impliqués dans les gastro-entérites : *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*

- Les macrolides pour une durée de traitement de 5 à 10 jours, car ils sont actifs sur *Campylobacter jejuni*
- Le Cotrimoxazole (BACTRIM®) pour une durée de traitement de 5 jours, plus spécifiquement préconisé chez l'enfant.

Dans le cas d'une colite pseudomembraneuse post-antibiotique à *Clostridium difficile*, le traitement consiste à arrêter immédiatement l'antibiotique impliqué et à effectuer en première intention un traitement au Métronidazole (antianaérobies de la famille des Nitro-imidazolés ; FLAGYL®) pendant 10 jours. Le traitement de seconde intention est la Vancomycine *per os* pendant 10 jours mais son utilisation se fera uniquement en dernier recours du fait du risque d'augmentation des résistances acquises, notamment l'apparition d'entérocoques résistants à la Vancomycine.

III.3.3.2 Les antiseptiques intestinaux

Le Nifuroxazide (ERCEFURYL®) est un antiseptique intestinal de la famille des Nitrofuranes intestinaux qui présente une action locale bactériostatique au niveau du tube digestif. Il est indiqué pour traiter des diarrhées aiguës non compliquées probablement d'origine bactérienne. En cas de diarrhée à caractère invasif (fièvre avec altération de l'état général, selles sanglantes ou purulentes, signes toxi-infectieux...), il convient de ne pas utiliser d'antiseptiques intestinaux, de réaliser une coproculture et d'utiliser un antibiotique adapté à action systémique.

Le Nifuroxazide est contre-indiqué chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans.

La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi que les antiseptiques intestinaux ne présentent aucun intérêt en terme de santé public, et que le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge. (Cf. [24])

Leur déremboursement par l'assurance maladie est effectif depuis le 1er janvier 2008. (Cf. [25])

III.4 Conseils à l'officine

III.4.1 Fiche conseil sur la gastro-entérite virale aiguë chez l'adulte

Fiche conseil sur la gastro-entérite virale chez l'adulte : (Cf. [21])

Pathologie	Gastro-entérite virale	
Limites du conseil	Personne âgée, diarrhée sanglante, diarrhée suite à un retour de voyage en zone tropicale, symptômes identiques survenus chez plusieurs personnes ayant partagé le même repas, diarrhée post-antibiothérapie	
Traitement pilier	<u>Famille</u> Ralentisseur du transit ou antisécrétoire	<u>Spécialités</u> Tiorfast [®] , Imossel [®] , ...
Traitements adjuvants potentialisant l'efficacité	Adsorbant Ferments lactiques et levures Antiseptique intestinal (si suspicion d'une origine bactérienne) Homéopathie	Smecta [®] Ultra-Levure [®] , Lactéol Fort [®] , Carbolevure [®] Ercéfuryl [®] L107 [®]
Traitements des symptômes associés	Antiémétique Antispasmodique Antalgique/Antipyrétique	Vogalib [®] Spasfon [®] Paracétamol
Conseils prophylactiques	Homéopathie Respect des règles d'hygiène Alimentation adaptée	Oscillococcinum [®] : 1 dose par jour pendant 3 jours pour toutes les personnes contact
Accessoires	Solution hydro-alcoolique pour le lavage des mains	Baccide [®] , Sterilium [®] gel

Conseils hygiéno-diététiques (Cf. [26], [27], [28] et [29])	<ul style="list-style-type: none"> • Lavage très fréquent des mains. • Désinfection régulière des toilettes. • Prévenir la déshydratation : boire au minimum 2 litres d'eau par jour en variant les apports : eaux minérales et boissons sucrées-salées, tels que bouillons de légumes salés, eaux de riz, infusions, boissons à base de cola. Poursuivre ce régime hydrique pendant 24 à 48 heures, en buvant de manière fractionnée tout au long de la journée. Proscrire les boissons glacées et l'alcool. Si besoin, recourir aux SRO (habituellement recommandés pour les enfants et les nourrissons). • Adapter l'alimentation pendant quelques jours : faire des repas fractionnés (4 à 5 repas par jour) et manger lentement en petites quantités. Privilégier un régime à base de riz-carottes. • Eviter les aliments riches en fibres ou à effet laxatif, susceptibles d'accroître l'irritation de l'intestin et les douleurs associées : éviter graisses et jus de fruits et pain complet notamment. • Bien saler les aliments. • A la fin de la diarrhée, réintroduire les aliments habituels progressivement : fruits frais puis laitages.
--	--

Tableau 5 : Fiche conseil sur la prise en charge à l'officine de la gastro-entérite aiguë virale chez l'adulte

III.4.2 Conseils pour prévenir les nausées sous chimiothérapie anticancéreuse

- Respecter scrupuleusement les horaires de prise des antiémétiques ;
- Eviter les odeurs fortes (peinture, parfum, friture, poisson...) durant le traitement ;
- Fractionner les repas afin de manger en petites quantités, lentement, en évitant les aliments gras, épicés ou trop sucrés susceptibles d'intensifier les sensations d'écoeurement ;
- Préférer les aliments lisses et épais, de type purée ou flan, qui sont généralement mieux tolérés ;
- Limiter les odeurs en consommant les plats froids ou tièdes ;
- Préférer les boissons froides ou glacées, ainsi que les boissons gazeuses qui contribuent à diminuer les sensations de nausées ;
- Pour lutter contre la perception d'un mauvais goût dans la bouche, sucer des bonbons acidulés ou mentholés et se brosser les dents après chaque prise alimentaire ;

- Pratiquer des exercices de relaxation avant et pendant la séance de chimiothérapie pour combattre l'anxiété et le stress, qui sont des facteurs majorants des nausées.

(Cf. [30])

IV. ENQUETE REALISEE EN MILIEU OFFICINAL : ETUDE « OFFICINE2014 »

IV.1 Objectifs

Le premier objectif de cette étude en milieu officinal, basée sur le recueil d'ordonnances et d'informations associées, est d'extraire à partir de ces données les éléments nécessaires à une interprétation ultérieure des pratiques de prise en charge médicamenteuse des cas de GEA, notamment par comparaison avec les cas témoins rassemblés, et des données plus générales concernant la maladie:

- Temps de décalage entre la prescription médicale et la délivrance officinale
- Incidence par classe d'âge
- Evolution du nombre de cas de GEA sur la période étudiée
- Statistiques sur le nombre de médicaments impliqués et sur la fréquence d'utilisation des différentes classes thérapeutiques
- Fréquence des symptômes décrits associés à une GEA

Le second objectif de cette étude est d'évaluer pour l'année 2014 la performance de l'algorithme établi par l'Institut national de veille sanitaire (InVS) pour la détection des cas de GEA par le biais des prescriptions médicales. Cette évaluation est effectuée par calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'indicateur.

Le troisième objectif de cette étude est d'effectuer un focus sur les données recueillies chez les enfants sur les périodes 2012-2013-2014, en différenciant trois classes d'âge :

- Classe d'âge de 0 à 4 ans inclus
- Classe d'âge de 5 à 14 ans inclus
- Classe d'âge supérieure ou égale à 15 ans.

Ce focus permettra d'évaluer si l'algorithme induit une sur-représentation des cas de GEA chez les enfants par rapport aux cas de GEA chez les adultes, comme cela a été constaté dans d'autres études.

La sensibilité et la spécificité de l'indicateur seront étudiées pour chacune de ces classes d'âges.

Tous ces objectifs rentrent dans le cadre d'un système de surveillance épidémiologique mis au point par l'InVS et basé sur les médicaments comme marqueurs de la maladie. La surveillance des cas de GEA permet de guider les actions des professionnels de santé, d'anticiper de nouveaux cas à venir et ainsi de contrôler en amont de telles maladies à caractère épidémique. Grâce à l'arrivée du codage des médicaments depuis 1999, les médicaments prescrits et remboursés peuvent désormais constituer des marqueurs fiables. En reliant par le biais d'un algorithme la consommation ponctuelle de certains médicaments à une pathologie aiguë étudiée, ici la GEA, le nombre de cas de cette pathologie peut ainsi être évalué.

IV.2 Matériel et méthodes

IV.2.1 Méthode de recueil des données

Le recueil d'ordonnances a été effectué au sein de la pharmacie d'officine située à Offranville en Haute-Normandie. Cette officine est qualifiée de rurale et les patients qui s'y rendent sont en grande partie des patients réguliers. De par sa situation géographique (proximité du littoral), il existe également une « clientèle » de passage, composée de vacanciers et de résidents temporaires lors des week-ends.

La sélection des ordonnances s'effectue sur un seul critère : la présence d'au moins un médicament « cible » faisant partie d'une des classes thérapeutiques utilisées dans le traitement d'une GEA à l'exclusion des spasmolytiques seuls. Sept classes thérapeutiques sont ainsi retenues dans le traitement des GEA : les Spasmolytiques (S), les Adsorbants (Ads), les Antidiarrhéiques (ADI), les Produits microbiens (PM), les Antiémétiques (AE), les Solutés de Réhydratation Orale (SRO) et les Antiseptiques intestinaux (ATS).

Bien que les antiseptiques intestinaux et les produits microbiens soient respectivement déremboursés depuis 2008 et 2006, il semble toutefois judicieux de les inclure dans l'étude en raison de la fréquence de leur prescription dans les GEA.

Le recueil de données s'effectue uniquement sur la base des prescriptions médicales, les ventes conseil sont exclues du protocole d'étude. Conformément à la procédure de recueil utilisée par l'InVS, les monothérapies avec spasmolytique seul sont également exclues en raison de leur faible spécificité vis-à-vis du traitement des GEA. Ainsi, les spasmolytiques seuls ne font pas partie du groupe des médicaments cibles.

Le tableau suivant (Tableau 6) regroupe l'ensemble des médicaments « cibles » utilisés dans le traitement des GEA :

Classes thérapeutiques	Médicaments
Anti diarrhéiques	Lopéramide (Imodium®, Arestal®) Racécadotril (Tiorfan®, Tiorfanor®)
Antémétiques	Dompéridone (Motilium®, Motilyo®, Péri dys®, Bipérydis®) Métoclopramide (Primpéran®, Prokinyl LP®, Anausin LP®) Métopimazine (Vogalène®)
Antiseptiques intestinaux	Nifuroxazide (Ercéfuryl®, Panfurex®, Bifix®, Ediston®, septidiaryl®)
Adsorbants antidiarrhéiques & Pansements digestifs	Diosmectite (Smecta®)
Produits microbiens antidiarrhéiques	Ultra-Levure®, Lactéol®, Bacilor®
Solutés de réhydratation	Adiaril®, Viatol®, Picolite®, GES 45®, Fanolyte®, Hydrigoz®, Alhydrate®, SRO OMS®...
Spasmolytiques (si associé à au moins un des traitements ci-dessus)	Phloroglucinol (Spasfon®, Spasfon-Lyoc®, Spasmocalm®, Spassirex®) Trimébutine (Débridat®, Modulon®, Transacalm®) Mebévérine (Duspatalin®, Spasmopriv®, Colopriv®) Météospasmyl®

Tableau 6: Médicaments cibles dans la procédure de recueil

Dans la catégorie des adsorbants antidiarrhéiques et pansements digestifs, les silicones composés de Diméticone ou Polysilane (PEPSANE®, POLYSILANE®) ainsi que les silicates

d'aluminium et de magnésium type GASTROPULGITE® ne font pas partie des médicaments cibles car ils sont plus spécifiquement utilisés dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien. Ce sont des médicaments « excluants ». (Cf. IV.2.2.4 Médicaments excluant et mono/bithérapies)

Bien que parfois utilisés dans le traitement des GEA, les médicaments adsorbants antidiarrhéiques non remboursés ne sont pas inclus dans les médicaments cibles :

- les spécialités silicatées à base de Montmorillonite ACTAPULGITE® et BEDELIX® ;
- le Charbon activé (CARBOLEVURE®, CARBOSYLANE®, CHARBON de BELLOC®, COLOCARB®) ;
- les adsorbants hydrophiles GELOPECTOSE® et SACOLENE®.

L'étude est basée sur un algorithme de discrimination qui distingue les cas de GEA médicalisés des non-cas, c'est-à-dire des cas Témoins. Avec son consentement, le patient ou le porteur de l'ordonnance est interrogé sur le diagnostic médical afin de classer l'ordonnance dans une de ces deux catégories :

- « GEA » pour les ordonnances prescrites suite à un diagnostic de GEA, défini par l'apparition brutale de vomissements et/ou de selles trop liquides, au moins trois fois par jour, pendant plus de 24h et pour une durée ne dépassant pas 7 jours.

La cohérence du diagnostic rapporté est vérifiée sur la base de cette définition. Tout tableau clinique rapporté par le patient ne correspondant pas exactement à cette définition est classé comme « Témoin ».

Si le diagnostic de GEA rapporté est validé, le patient sera également interrogé sur les symptômes présents : diarrhée, fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$), nausées, vomissements, douleurs abdominales, spasmes intestinaux etc.

- « Témoin » pour les ordonnances prescrites pour d'autres pathologies.

L'étiologie du cas Témoin sera précisée, si elle est connue. Les étiologies les plus fréquemment recensées sont les suivantes : prévention pour voyage à l'étranger, diarrhée consécutive à une prise d'antibiotiques, nausées dues à la grossesse, colopathie, douleur abdominale, colique néphrétique, nausées et vomissements rebelles induits par les chimiothérapies anticancéreuses, migraine,

réapprovisionnement préventif de l'armoire à pharmacie, iatrogénie, reflux gastro-œsophagien, diarrhée aiguës hors GEA, diarrhées chroniques, nausées/vomissements hors GEA, intoxication, manifestations dyspeptiques etc.

Pour chaque ordonnance sélectionnée, une copie du ticket vital est effectuée, de sorte à faire figurer l'ensemble des informations nécessaires au recueil des données :

- Données concernant le bénéficiaire : sexe et âge (date de naissance) du patient
- Données concernant le prescripteur, la prescription et la dispensation : nom de prescripteur, dates de prescription et de dispensation de l'ordonnance, nom de l'officine où est effectuée la dispensation
- Données concernant les médicaments : références précises des médicaments délivrés et leur quantité.

Il convient également de faire figurer sur cette copie l'ensemble des informations précédemment recueillies lors de l'interrogatoire, à savoir les symptômes s'il s'agit d'un cas de GEA et la ou les étiologies s'il s'agit d'un cas Témoin.

Le schéma page suivante (Figure 1) résume la procédure de recueil de données utilisée à partir des prescriptions médicales initiales obtenues au comptoir.

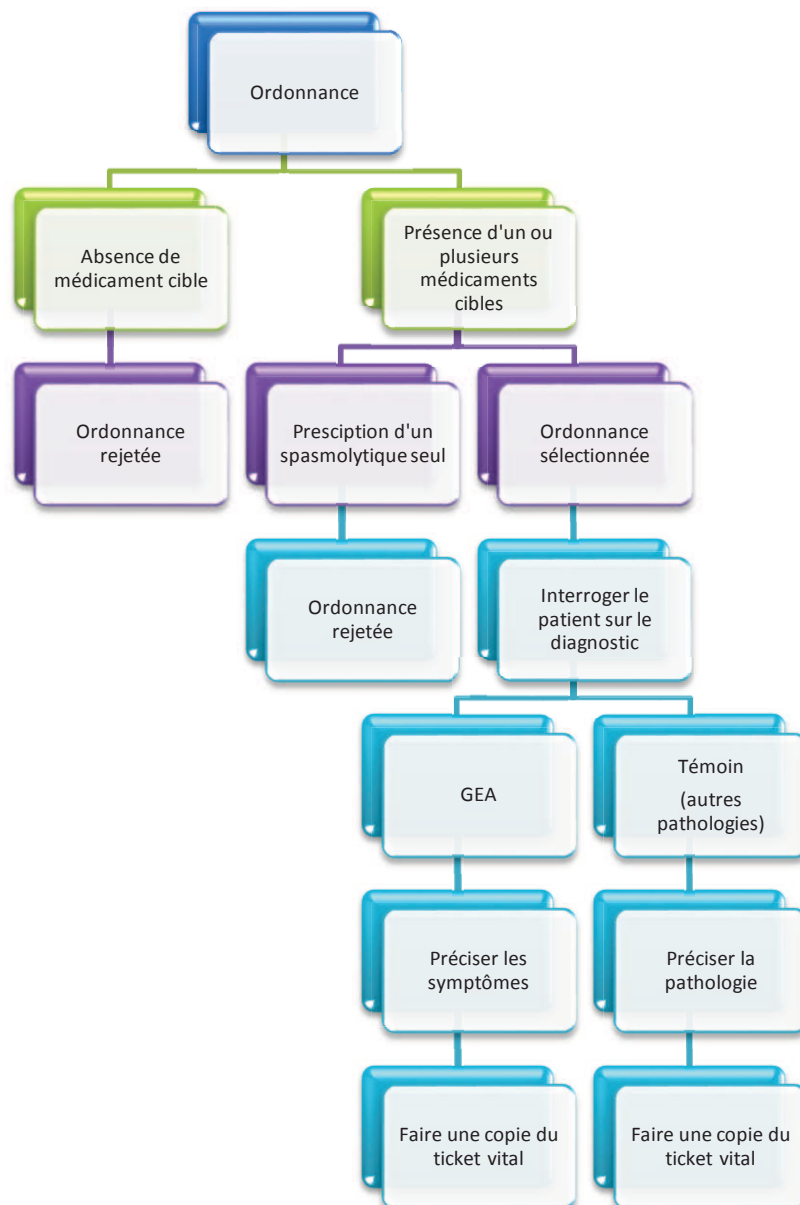


Figure 1 : Arbre décisionnel de la procédure de recueil de données

IV.2.2 Description de l'algorithme de l'InVS

L'InVS a mis au point un algorithme de discrimination qui permet, à partir des données de remboursement des médicaments issues de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM), de différencier les prescriptions correspondant à un cas de GEA médicalisé des prescriptions correspondant à un non-cas ou cas Témoin. Les données de remboursement des médicaments issues de la CPAM sont obtenues par l'intermédiaire du ticket vital sur les ordonnances sélectionnées.

Cet algorithme est constitué d'une succession d'inclusions et d'exclusions afin d'aboutir à ce résultat final discriminant. Ainsi, les ordonnances recueillies qui ne présentent aucun critère d'exclusion sont incluses automatiquement par l'algorithme dans les ordonnances traitant d'un cas de GEA.

Les tests d'inclusion et d'exclusion se réalisent dans l'ordre suivant :

IV.2.2.1 Décalage entre prescription et délivrance

Si le délai entre la date de la prescription et celle de la dispensation au comptoir est strictement inférieur à deux jours ouvrés, l'ordonnance est considérée comme traitant un cas de GEA. Un délai supérieur ou égal à deux jours ouvrés exclut d'emblée l'ordonnance, considérée alors par l'algorithme comme un cas Témoin.

IV.2.2.2 Présence de SRO

La présence d'au moins un soluté de réhydratation orale sur une ordonnance d'un patient âgé de moins de 15 ans est un critère d'inclusion : l'ordonnance est alors considérée comme traitant un cas de GEA. Il s'agit d'un critère d'inclusion « élargi » puisque le remboursement des SRO n'est effectué que chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

IV.2.2.3 Trithérapies ou plus

On désigne par trithérapie une ordonnance contenant trois classes thérapeutiques de médicaments cibles parmi les classes suivantes : ADI, AE, S, Ads et SRO. Les antiseptiques intestinaux (ATS) et les produits microbiens (PM) sont exclus car ces classes ont été respectivement déremboursés depuis 2008 et 2006.

La présence sur l'ordonnance d'au moins trois classes thérapeutiques contenant des médicaments cibles (sauf ATS et PM) est un critère d'inclusion : l'ordonnance est alors considérée comme un cas de GEA.

IV.2.2.4 Médicaments excluant et mono/bithérapies

Un médicament excluant est « éliminatoire » en raison d'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Soit il s'agit d'un médicament dont les effets indésirables feraient penser ou pourraient être confondus avec un cas de GEA (effets indésirables à type de diarrhée, nausées et vomissements...)
- Soit il s'agit d'un antibiotique
- Soit en fonction de son indication
- Soit en fonction de son conditionnement
- Soit en fonction de son mode d'administration

Ainsi, toutes les ordonnances de monothérapies et de bithérapies contenant au moins un médicament excluant sont considérées comme des cas Témoin.

➤ ***Médicaments dont les effets indésirables pourraient être confondus avec un cas de GEA***

Citons par exemple la Colchicine (COLCHICINE[®], COLCHIMAX[®]), qui est un antigoutteux pouvant être à l'origine de troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées, et le Thiocolchicoside (COLTRAMYL[®], MIOREL[®]), qui est un myorelaxant pouvant également induire des diarrhées et/ou des gastralgies. Ces deux médicaments induisent fréquemment la prescription d'antidiarrhéiques et/ou de produits microbiens, parfois également associés à des antiémétiques, en préventif surtout mais aussi en curatif.

Dans cette même catégorie, tous les traitements antiparkinsoniens (notamment le STALEVO[®], association d'un inhibiteur de la Catéchol-O-méthyltransférase, l'Entacapone, et d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, la Carbidopa) ou ceux utilisés dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (le Ropinirole ou ADARTREL[®]) sont considérés comme des médicaments éliminatoires car ils potentialisent les effets dopaminergiques et sont ainsi fréquemment à l'origine de nausées et/ou de diarrhées avec douleurs abdominales.

Tous les antirétroviraux (notamment le NORVIR[®], le KALETRA[®], le VIRACEPT[®]) sont également des médicaments éliminatoires de par leurs effets indésirables digestifs très fréquents (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales).

L'ensemble des chimiothérapies, des plus fortement émétisantes (cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, épirubicine, ifosfamide...) au plus faiblement émétisantes (vinblastine, vincristine...), sont des thérapies éliminatoires.

Les préparations coliques à action purgative, utilisées à des fins diagnostiques par exploration (coloscopie, lavement baryté) ou avant une chirurgie colique, tels que COLOPEG[®], KLEAN-PREP[®], X-PREP[®], entraînent de par leur mécanisme d'action une diarrhée en quelques heures. Outre cet effet recherché, ils peuvent avoir pour effets indésirables des nausées, des vomissements et/ou des douleurs abdominales par ballonnement. Ce sont donc également des médicaments éliminatoires.

➤ *Antibiotiques*

Tous les antibiotiques sont considérés comme des médicaments excluant en raison de l'induction fréquente de diarrhées post-antibiothérapie, ce qui conduit régulièrement à la prescription anticipée de produits microbiens en prévention de ces effets indésirables.

➤ *Médicament à indication spécifique*

Certains médicaments sont caractéristiques de l'étiologie de la prescription en raison de leur spécificité de prescription pour une ou plusieurs pathologies. Par exemple, les anti-inflammatoires coliques sont des médicaments indiqués dans le traitement des rectocolites hémorragiques et de la maladie de Crohn. Les spécialités de cette classe thérapeutique (PENTASA[®], ROWASA[®], SALAZOPYRINE[®]...) sont des marqueurs de non appartenance à une GEA.

Un autre exemple caractéristique est celui des antiémétiques d'exception réservés aux pathologies cancéreuses : les antagonistes des récepteurs 5 HT3 de la sérotonine ou Sétrons dont la spécialité ZOPHREN[®]. Même s'ils sont utilisés en association à d'autres antiémétiques qui sont des médicaments cibles retrouvés dans les GEA, leur présence sur l'ordonnance exclue un cas de GEA.

D'autres exemples de médicaments caractéristiques d'une indication peuvent être cités, notamment : le Miconazole (DAKTARIN[®] sous forme de gel buccal) est un antifongique azolé destiné au traitement des candidoses buccales ; le Flubendazole (FLUVERMAL[®]) est un antihelminthique indiqué dans les oxyuroses et autres nématodoses ; les pansements digestifs de type alginates (GAVISCON[®]) ou silicones (PEPSANE[®], POLYSILANE[®]) ainsi que l'ensemble des topiques antiacides (XOLAAM[®], MAALOX[®], ...) sont indiqués dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) ; tous les médicaments inhibiteurs de la pompe à protons (Esomeprazole INEXIUM[®], Lansoprazole OGAST[®],

Oméprazole MOPRAL[®], Pantoprazole EUPANTOL[®], Rabéprazole PARIET[®]) sont des antiulcéreux indiqués notamment dans l'œsophagite par RGO ; citons également la Prednisone (CORTANCYL[®]) qui, en association à la Dompéridone (MOTILIUM[®]), permet de potentialiser les effets de la Dompéridone sur les nausées et vomissements chimio-induits.

Tous ces médicaments à indication spécifique excluent un cas de GEA.

➤ ***Médicament excluant en fonction de son conditionnement***

La prescription de SMECTA[®] en conditionnement de 60 sachets ne correspond pas au traitement d'une pathologie aiguë telle qu'une GEA. En effet, une GEA est résolutive en 10 jours maximum et ne nécessite donc qu'un boîtage inférieur en 30 sachets, la posologie recommandée pour un adulte étant de trois sachets par jour sur une durée ne dépassant pas 10 jours.

➤ ***Médicaments excluant en fonction de leur mode d'administration***

Tous les médicaments de la sphère digestive utilisés en injectable (par exemple le Métoclopramide ou PRIMPERAN[®] injectable, le Phloroglucinol ou SPASFON[®] injectable, la Métopimazine ou VOGALENE[®] injectable) sont des médicaments éliminatoires car leur utilisation est inadaptée au traitement d'une GEA.

IV.2.2.5 Nombre de boîtes maximum par classe et bithérapie

Pour les bithérapies (définies par la présence sur l'ordonnance de deux classes thérapeutiques de médicaments cibles sauf les classes ATSI et PM), un cas est comptabilisé comme GEA lorsque le nombre de boîtes par classe est inférieur ou égal à deux. Lorsque le nombre de boîtes par classe sur l'ordonnance est supérieur ou égal à trois, l'algorithme exclut un cas de GEA. En effet, les GEA sont des pathologies aiguës d'évolution rapide et les prescriptions se font généralement pour une période de 4 à 5 jours.

Ce critère discriminant s'applique sur tous les médicaments cibles à l'exception de deux médicaments :

- Le Phloroglucinol en comprimés orodispersibles (SPASFON Lyoc[®]) est conditionné en boîte de 10 lyocs donc excluant pour un nombre de boîtes supérieur ou égal à quatre (au lieu de trois). La posologie recommandée pour un adulte est en effet de 2

lyocs à prendre 2 à 3 fois par jour soit un maximum de 30 lyocs sur une période traitement de 5 jours.

- La Dompéridone (BIPERIDYS®) en boîtier grand modèle de 40 comprimés est excluant pour un nombre de boîte supérieur ou égal à deux (au lieu de trois), la posologie recommandée pour un adulte étant de 1/2 à 1 comprimé à prendre 3 fois par jour.

IV.2.2.6 Monothérapies

Les résultats de l'étude actuelle indiquent que 81% des cas Témoins sont traités par monothérapie (définie par la présence sur l'ordonnance d'une seule classe thérapeutique de médicament cible sans compter les classes ATSI et PM) contre 10,7% pour les cas de GEA.

Les trois critères d'exclusion des monothérapies sont les suivants :

- Age du patient supérieur ou égal à 15 ans :

Un cas de GEA chez un enfant âgé de moins de 15 ans est régulièrement pris en charge par une monothérapie. Pour une pathologie bénigne spontanément résolutive, comme cela est généralement le cas pour les GEA, une poly-médication s'avère inutile voire même à éviter chez un enfant, compte tenu du rapport bénéfice/risque de chaque médicament et d'une plus grande sensibilité aux effets indésirables dûe au jeune âge. De plus, les formes galéniques utilisables étant moins nombreuses chez l'enfant que chez l'adulte, les monothérapies sont plus fréquentes et l'algorithme peut donc les intégrer dans les cas de GEA. En revanche, pour les patients âgés de plus de 15 ans, une monothérapie devient un critère d'exclusion.

- Présence d'un ou plusieurs antibiotiques :

La prescription d'un antibiotique pour un cas de GEA, généralement d'origine virale, est rare et témoigne plutôt d'un contexte poly-pathologique : par exemple, un cas de GEA simultané à une pathologie ORL, telle qu'une angine ou une bronchite, pour laquelle un antibiotique sera prescrit. De plus, les prescriptions de GEA d'origine bactérienne contenant des antibiotiques sont généralement associées à la prescription d'au moins deux autres classes de médicaments cibles des GEA. Une monothérapie avec présence d'un ou plusieurs antibiotiques sur l'ordonnance est un critère d'exclusion d'un cas de GEA.

- Nombre de lignes de médicaments remboursés strictement supérieur à 4 :

Le nombre de lignes de médicaments remboursés est défini par le nombre de codes CIP (code identifiant de présentation) différents. Une monothérapie avec un nombre de lignes de médicaments remboursés strictement supérieur à 4, est un critère d'exclusion d'un cas de GEA.

Ainsi, une monothérapie avec au moins un des trois critères d'exclusion cités ci-dessus n'est pas considéré comme un cas de GEA.

IV.2.2.7 Logigramme de l'algorithme

Le logigramme suivant synthétise le cheminement de l'algorithme avec les différents critères d'inclusion ou d'exclusion mis en œuvre pour déterminer un cas de GEA :

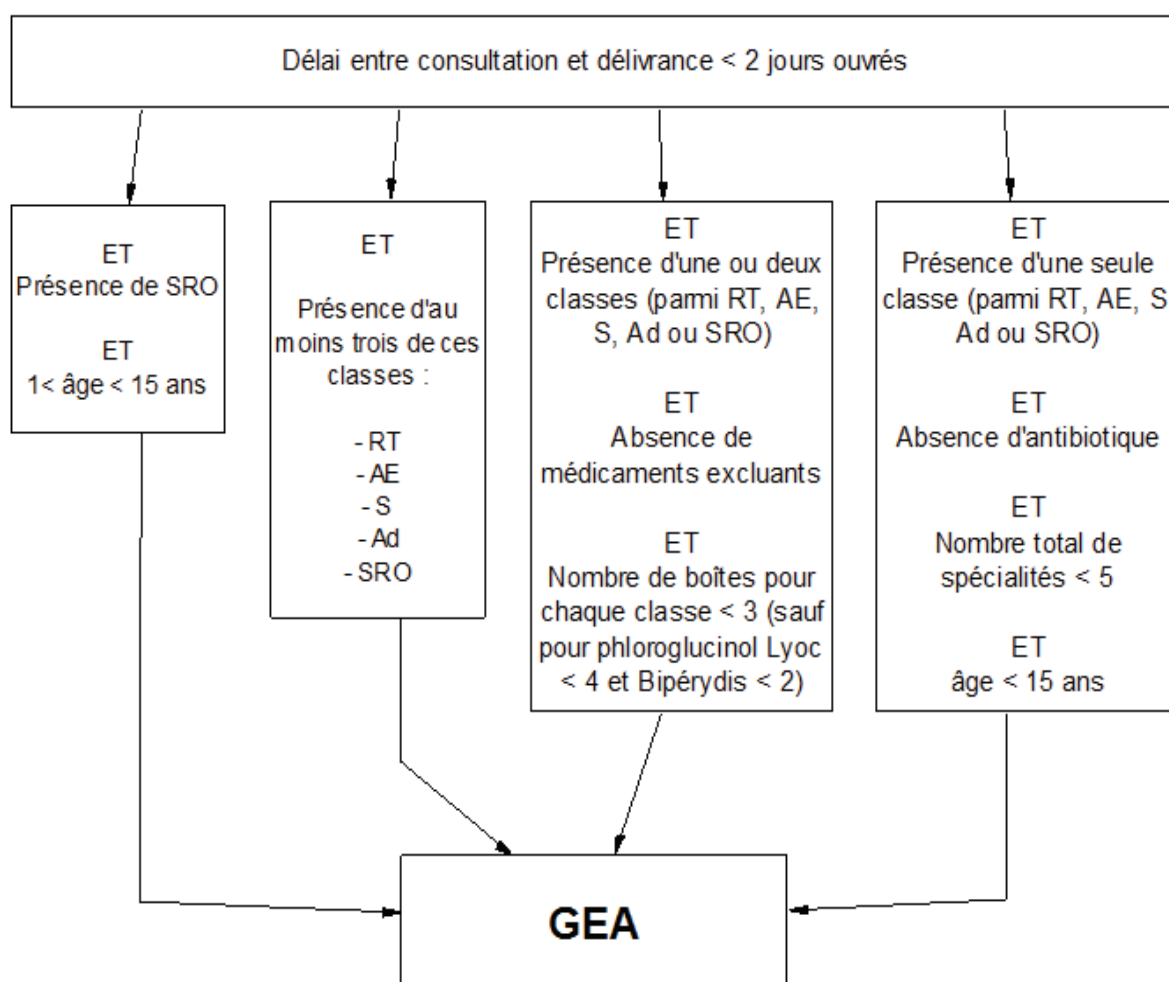


Figure 2 : Logigramme de l'algorithme de l'InVS

IV.2.3 Méthode d'analyse statistique des résultats

Les indicateurs de cas de GEA basés sur les médicaments sont évalués en termes de sensibilité et de spécificité afin d'analyser leur qualité et donc la performance de l'algorithme pour déterminer un cas de GEA.

Pour un indicateur et une maladie donnée, on obtient schématiquement les résultats suivants (Tableau 7) :

	Malades	Non malades	Total
Indicateur positif	a	b	a+b
Indicateur négatif	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Tableau 7 : Tableau schématique de résultats pour un indicateur et une maladie donnée

Dans ce tableau :

- « a » correspond au nombre de malades détectés comme malades par l'indicateur, soit le nombre de vrais positifs : cas de GEA réels effectivement détectés comme GEA par l'algorithme dans la présente étude ;
- « b » correspond au nombre de non-malades détectés comme malades par l'indicateur, soit le nombre de faux positifs (nombre de cas Témoins détectés comme des cas de GEA) ;
- « c » correspond au nombre de malades non détectés par l'indicateur, donc considérés comme des non-malades à tort, soit le nombre de faux négatifs (nombre de cas de GEA détectés comme des cas Témoins) ;
- « d » correspond au nombre de non-malades non détectés par l'indicateur, soit de vrais négatifs détectés comme effectivement non-malades (nombre de cas Témoins réels effectivement détectés comme cas Témoins) ;
- « a+c » correspond au nombre total de malades ;
- « b+d » correspond au nombre total de non-malades ;

- « a+b » correspond au nombre total de cas détectés positifs par l'indicateur (donc détectés comme malades) ;
- « c+d » correspond au nombre total de cas détectés négatifs par l'indicateur (donc détectés comme non-malades).

Ainsi, la sensibilité « Se » se définit par l'équation suivante :

$$Se = a / (a+c)$$

La sensibilité est la probabilité d'observer un indicateur positif chez les malades. Elle correspond à la proportion de cas détectés par l'indicateur. Plus sa valeur est proche de 1, plus l'indicateur est sensible et plus il est performant pour détecter les cas malades.

La spécificité « Sp » se définit par l'équation suivante :

$$Sp = d / (b+d) = 1 - [b / (b+d)]$$

La spécificité d'un indicateur est sa capacité à ne reconnaître comme malades que les malades, c'est-à-dire à ne pas reconnaître les non-malades comme malades (faux positifs). Plus sa valeur est proche de 1, plus la proportion des cas détectés comme malades parmi les non-malades ou faux positifs est faible.

Le recrutement des ordonnances au sein de l'officine étant conditionné par la présence sur cette ordonnance d'un ou plusieurs médicaments cibles, la sensibilité est considérée comme non biaisée si on prend comme hypothèse que 100% des cas de GEA ayant consulté se sont vu prescrire au moins un médicament cible. Etant donné que les médicaments cibles ont été définis par un ensemble d'experts sur la base des pratiques médicales actuelles de prescription des médecins généralistes, l'hypothèse précédente est valide. En revanche, la spécificité est biaisée par construction puisqu'elle se base sur l'échantillon de non-malades.

La performance de l'algorithme au cours du temps est mesurée par l'intermédiaire du test statistique du Khi-deux (χ^2). Ce test permet d'évaluer l'indépendance entre deux séries de données. Dans la présente étude, l'hypothèse à tester est l'indépendance entre la sensibilité et la spécificité des données recueillies en 2012 et la sensibilité et la spécificité des données recueillies en 2014. Si la variation de la sensibilité et de la spécificité sur ces deux périodes

distinctes est statistiquement significative, l'hypothèse d'indépendance sera validée, c'est-à-dire que le fait de connaître les données de 2012 n'influence pas les valeurs obtenues en 2014. Les données sont synthétisées dans un tableau de contingence pour la sensibilité et pour la spécificité, avec « O » le nombre de cas observés et « E » le nombre des cas espérés ou attendus pour chaque année. La formule du khi-deux est la suivante :

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Le recueil des données et l'ensemble des calculs ont été réalisés sur Excel®.

IV.3 Résultats

Afin de simplifier la lecture, les données et résultats de cette étude réalisée en milieu officinal seront désignés par le terme « Officine2014 » dans la suite du présent rapport.

IV.3.1 Description de l'échantillon

L'échantillon d'ordonnances recueillies en pharmacie d'officine sur une période de 6 mois allant de janvier 2014 à juin 2014 comprend au total 310 ordonnances (n=310), dont 121 cas de GEA et 189 cas Témoins. Ces ordonnances ont été sélectionnées sur la présence d'un ou plusieurs médicaments cibles et l'échantillon ainsi constitué n'est donc pas un échantillon aléatoire de malades et de non-malades.

50 prescripteurs différents ont contribué à l'élaboration de ces ordonnances.

IV.3.2 Données démographiques

La répartition des cas de GEA et des cas Témoins par tranche d'âge est illustrée par la figure suivante :

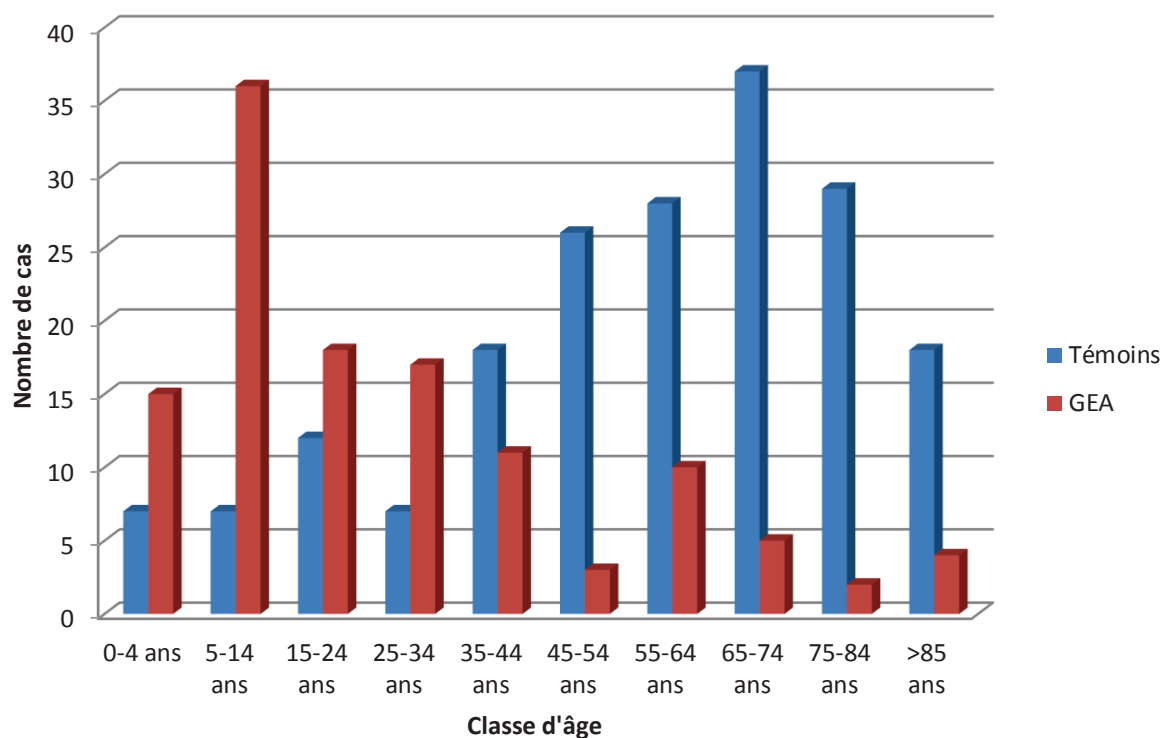


Figure 3 : Répartition par tranche d'âge des cas de GEA et des cas Témoins sur la période 2014 (n=310)

	0-4 ans	5-14 ans	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	75-84 ans	>85 ans	Total
Témoins	7	7	12	7	18	26	28	37	29	18	189
GEA	15	36	18	17	11	3	10	5	2	4	121
Total	22	43	30	24	29	29	38	42	31	22	310

Tableau 8 : Tableau de données démographiques sur la période 2014 (n=310)

L'âge moyen pour l'ensemble des patients, soit 310 au total, est de 45,1 ans, le plus jeune ayant 4 mois et le plus âgé ayant 94 ans. La moyenne d'âge des patients traités pour une GEA est de 27,1 ans alors que les cas témoins concernent des patients plus âgés, dont la moyenne d'âge est de 56,7 ans.

Sur les 310 patients, on compte 190 femmes contre 120 hommes, soit en pourcentage 61% de femmes contre 39% d'hommes.

Sur les 121 cas de GEA, 86 concernent des patients âgés de moins de 35 ans ; ainsi, 71% des cas de GEA sont relatifs à une population « jeune ». L'histogramme de la Figure 3 montre effectivement cette répartition des cas avec un pic en nombre pour la classe d'âge 5-14 ans inclus, qui comptabilise 36 cas de GEA.

IV.3.3 Distribution temporelle des données

La Figure 4 montre la répartition dans le temps des cas de GEA relevés « localement » au cours de l'étude « Officine2014 » (n=121) et celle des cas de GEA comptabilisés sur l'ensemble de la région Haute-Normandie par l'InVS et le réseau Sentinelles (étude Sentiweb). (Cf. [4])

La Figure 4 permet d'évaluer la capacité des données issues de l'étude « Officine2014 » à décrire l'impact sanitaire des GEA en les comparant aux données transmises par le réseau Sentinelles. Ainsi, il s'agit de comparer la série temporelle des ventes de médicaments délivrés sur ordonnance et correspondant à des cas de GEA avec le nombre de cas de diarrhées aiguës vus en consultation à travers le réseau Sentinelles.

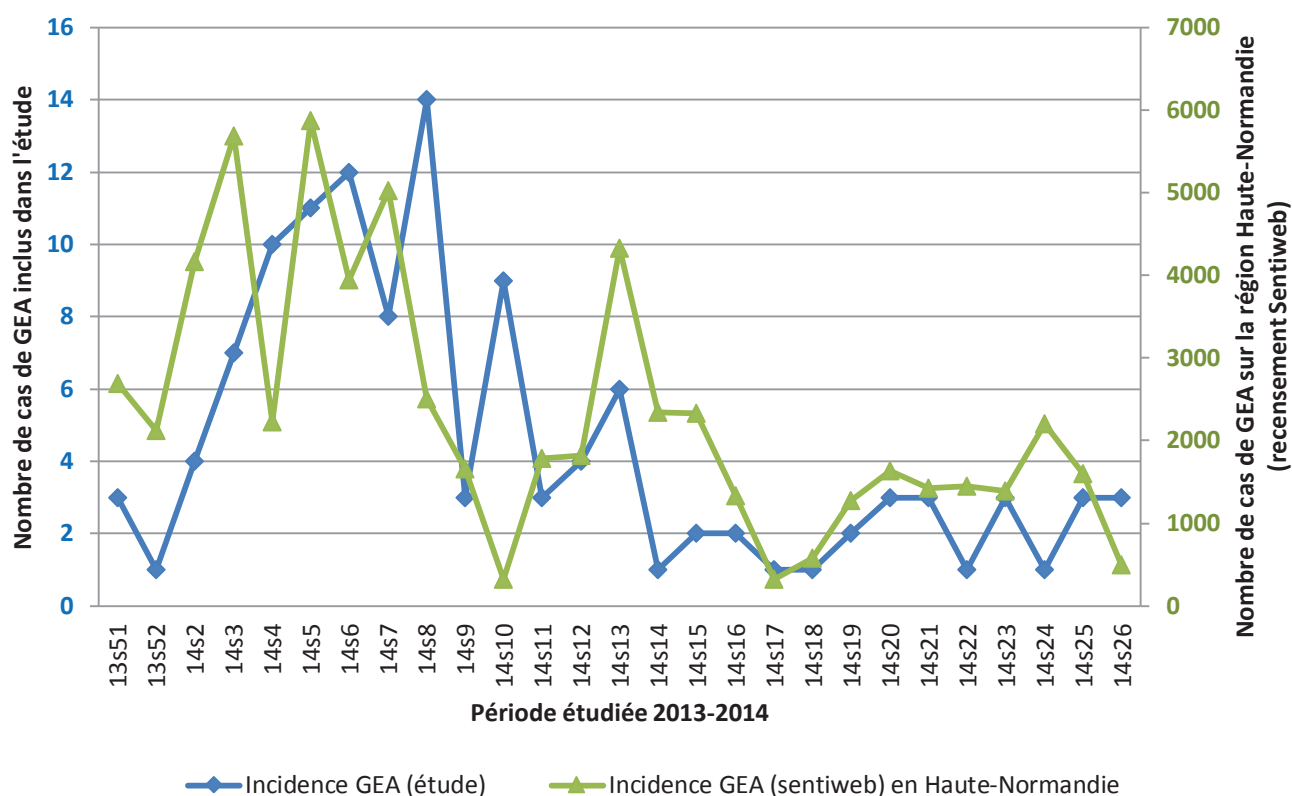


Figure 4 : Comparaison de l'évolution du nombre de cas de GEA (Incidence) entre les données de l'étude « Officine2014 » et les données « Sentiweb » de Haute-Normandie, sur la période 2013-semaine 51 à 2014-semaine 26

Le graphique de la Figure 4 montre une ressemblance entre la répartition temporelle du nombre de cas de GEA recensés « localement » lors de l'étude « Officine2014 » et ceux recensés au niveau régional par le réseau Sentinelles de l'InVS. En effet, bien que le nombre de cas de GEA issus de l'étude « Officine 2014 » soit nettement inférieur à celui issu du

réseau Sentinelles, les données de l'étude « Officine2014 » ont permis de tracer une courbe épidémique d'allure similaire à celle du réseau Sentinelles.

Ces profils d'évolution semblables s'observent surtout lors des pics de GEA recensés entre les semaines 5 à 7 et au cours de la semaine 13 de l'année 2014.

Malgré un profil d'évolution globalement semblable, quelques divergences entre les deux courbes existent néanmoins, notamment au cours de la semaine 10 de l'année 2014 où un nouveau pic positif de GEA est observé « localement » au niveau du recensement officinal alors que le nombre de cas de GEA observés au niveau régional est au plus bas (pic négatif).

La période où l'épidémie de GEA semble la plus forte se situe entre les semaines 2 à 7 de l'année 2014, avec une évolution croissante du nombre de cas depuis la dernière semaine de décembre 2013 (semaine 52).

IV.3.4 Délai entre prescription et délivrance

Les Figure 5 et Figure 6 représentent le délai en jours entre la date de la prescription et la date de délivrance des médicaments en officine pour les cas de GEA et pour les cas Témoins :

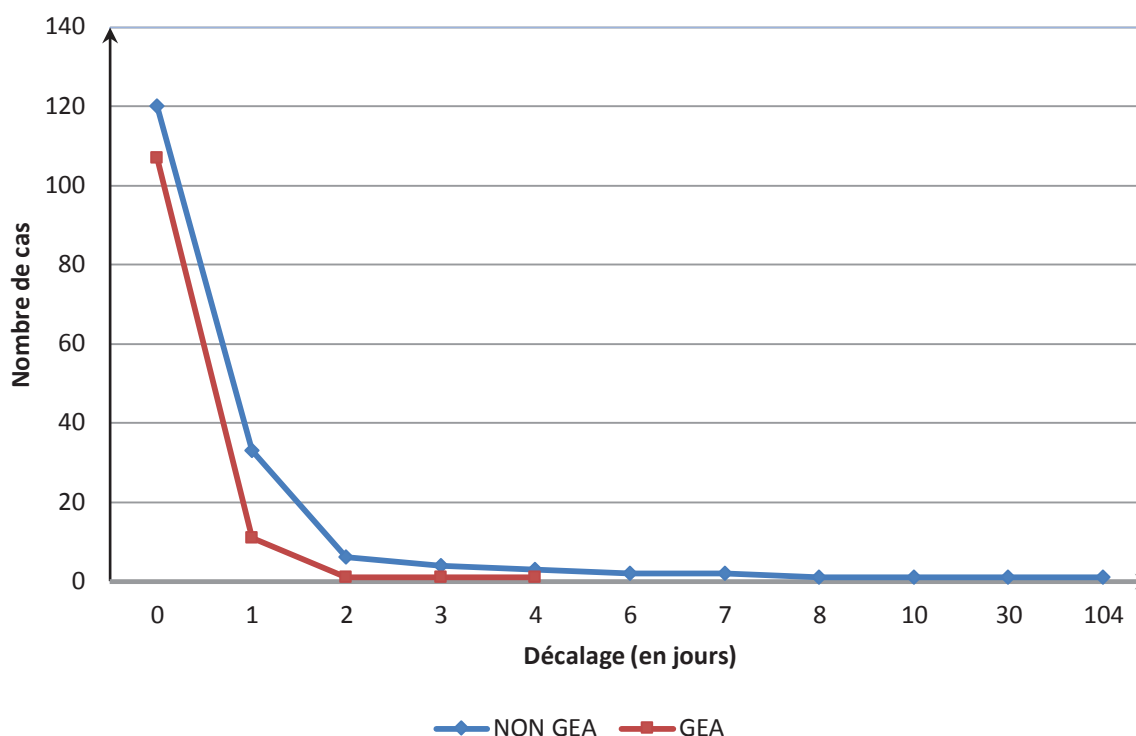


Figure 5 : Comparaison (en nombre de cas) du décalage journalier entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (n=310)

La Figure 5 montre que le délai entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les cas Témoins est très court pour une grande majorité des cas : que ce soit pour traiter une GEA ou une pathologie témoin, la dispensation des médicaments est généralement effectuée le même jour que la prescription médicale. Au-delà, le nombre de cas diminue considérablement. Parmi les 121 cas de GEA, trois cas seulement sont allés chercher leurs médicaments en pharmacie deux jours ou plus après la prescription médicale. Sachant qu'un délai supérieur ou égal à deux jours ouvrés entre la prescription et la délivrance exclut d'emblée un cas de GEA, ces trois cas ont été considérés par l'algorithme comme des cas Témoins, constituant ainsi des faux négatifs. Après interrogation, les malades en question ont prétendu disposer d'un stock d'avance de médicaments dans leur armoire à pharmacie pour atténuer les symptômes liés à la GEA, expliquant un délai plus important entre la prescription et le passage en pharmacie pour la dispensation de leur traitement.

Les médecins consultés étant majoritairement des médecins généralistes se trouvant à proximité immédiate de l'officine où a eu lieu le recueil des ordonnances, le délai observé entre prescription et délivrance pour les cas Témoins est également très court. Contrairement aux cas de GEA où le délai maximal observé est de 4 jours entre prescription et délivrance, celui-ci s'élève à plus de trois mois pour les cas Témoins. L'existence de délais importants

chez les cas Témoins s'explique par la présence de pathologies chroniques pour lesquelles les prescriptions sont établies pour une période de plusieurs mois avec renouvellement mensuel de l'ordonnance.

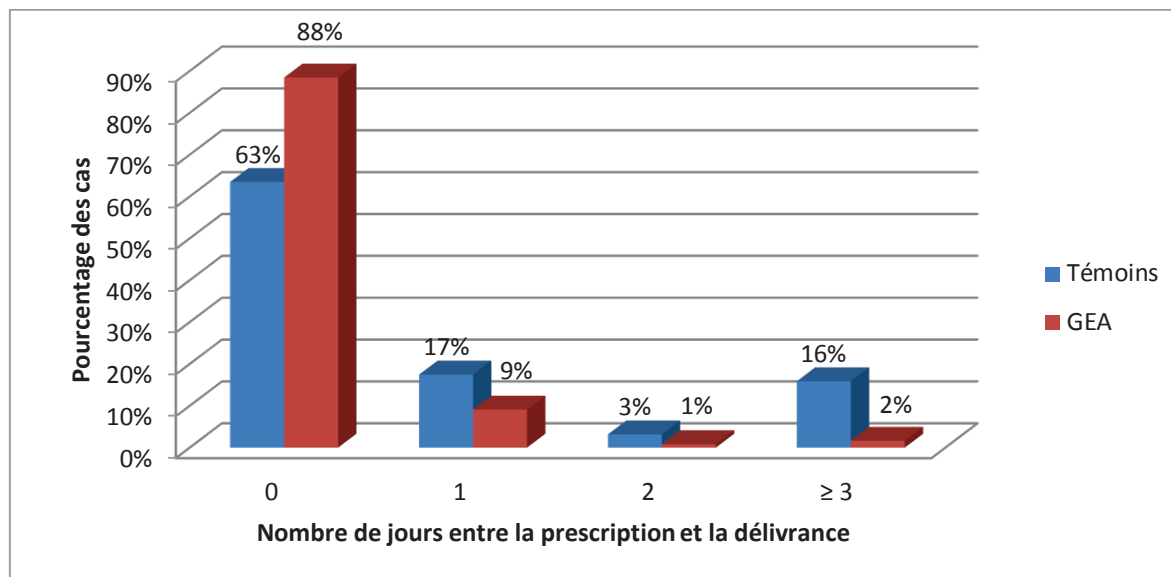


Figure 6 : Comparaison (en pourcentage des cas) du décalage journalier entre la prescription et la délivrance pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (n=310)

La Figure 6 montre que 88% des cas de GEA viennent chercher leur traitement à la pharmacie le même jour que la consultation médicale, contre 63% pour les cas Témoins. Pour 16% des cas Témoins, un délai supérieur ou égal à trois jours est observé, traduisant en partie la présence de traitements chroniques avec des ordonnances renouvelables mensuellement, comme expliqué ci-dessus.

IV.3.5 Caractéristiques des traitements et fréquence des symptômes

IV.3.5.1 Répartition par type de thérapie

La Figure 7 présente la répartition des types de thérapies utilisées pour le traitement des cas de GEA et des cas Témoins. Les médicaments non remboursés n'étant pas inclus dans l'algorithme, les antiseptiques intestinaux et les produits microbiens ne sont pas comptabilisés dans les calculs du nombre de classes thérapeutiques.



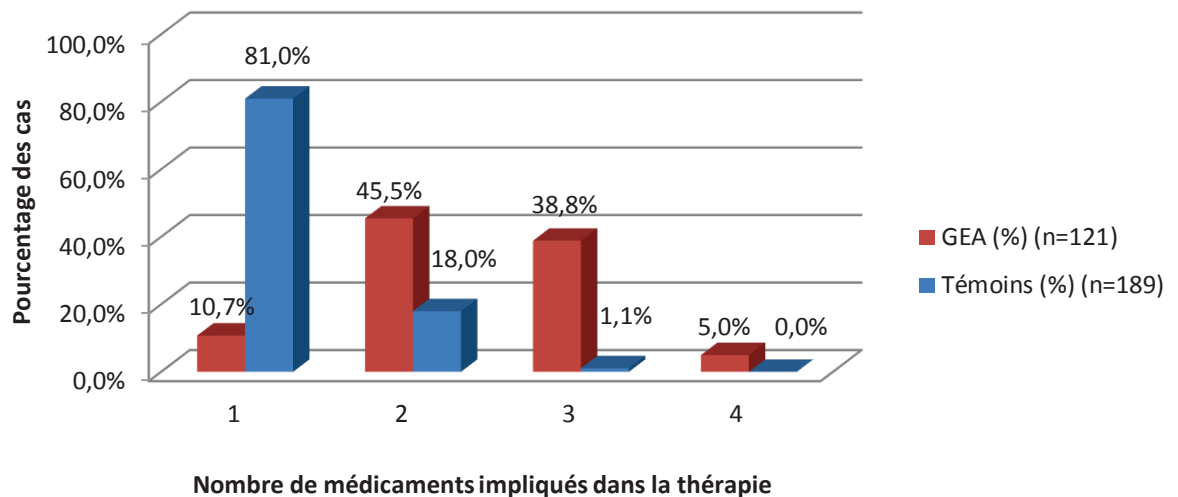


Figure 7 : Comparaison de la répartition des types de thérapies utilisées pour traiter les cas de GEA et les cas Témoins (n=310)

Le nombre moyen de classes de médicaments prescrites (hors produits non remboursés) est de 2,4 pour les cas de GEA contre 1,2 pour les cas Témoins.

La Figure 7 montre que les cas de GEA sont principalement traités par bithérapies et trithérapies, ce qui représente respectivement 45,5% et 38,8% des cas. Seuls 10,7% des cas de GEA sont traités par monothérapie et 5% par quadrithérapie. Ces résultats sont cohérents avec les règles de prise en charge thérapeutiques des GEA, où les symptômes décrits par le patient sont généralement multiples et la prise en charge purement symptomatique.

Contrairement aux cas de GEA, les cas Témoins sont très majoritairement traités par monothérapie (81% des cas). Seuls 18% de cas Témoins sont traités par bithérapie et le chiffre tombe à 1,1% pour les trithérapies, soit une part très minoritaire. Aucun cas Témoin n'est traité par quadrithérapie.

Ces divergences montrent l'intérêt de la prise en compte par l'algorithme du nombre de classes thérapeutiques prescrites pour distinguer les cas de GEA des cas Témoins, pour lesquels les règles de prescription sont différentes.

IV.3.5.2 Répartition par classe thérapeutique

Les Figure 8 et Figure 9 suivantes comparent la répartition des différentes classes thérapeutiques entre les cas de GEA et les cas Témoins en fonction de leur fréquence

d'utilisation. Les sept classes thérapeutiques retenues dans le traitement des GEA et incluses dans l'étude sont les suivantes : les Antidiarrhéiques (ADI), les Antiémétiques (AE), les Spasmolytiques (S), les Adsorbants (Ads), les Antiseptiques intestinaux (ATS), les Produits microbiens (PM), les Solutés de Réhydratation Orale (SRO).

Bien que les antiseptiques intestinaux et les produits microbiens soient des produits actuellement non remboursés, il semble toutefois judicieux de les inclure dans l'étude en raison de leur fréquence d'utilisation dans les GEA. La Figure 9 montre en effet que les antiseptiques intestinaux et les produits microbiens sont prescrits et délivrés respectivement dans 7% et 13% des cas chez les patients atteints de GEA, ce qui n'est pas négligeable bien qu'ils soient déremboursés.

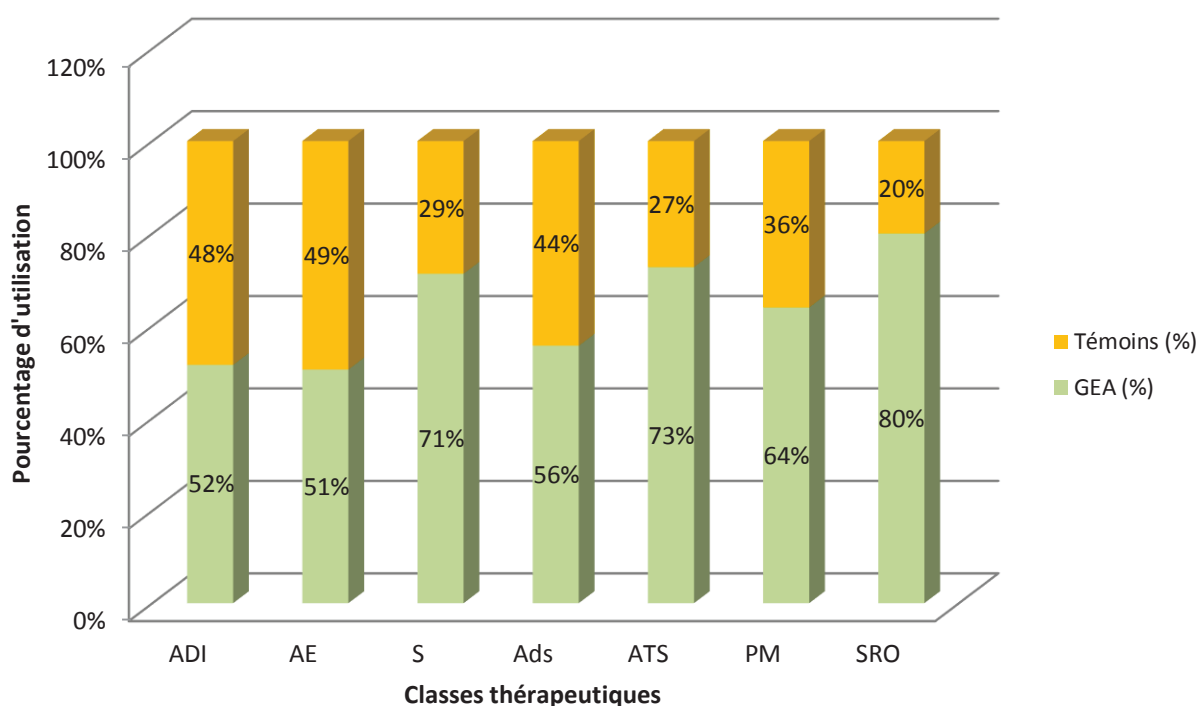


Figure 8 : Proportion des cas de GEA et de cas Témoins pour chaque classe thérapeutique (en pourcentage du nombre total d'utilisation pour chaque classe)

La Figure 8 représente la proportion des cas de GEA et des cas Témoins pour chaque classe thérapeutique, c'est-à-dire le nombre de cas de GEA et de cas Témoins en fonction du nombre total d'utilisation pour chaque classe thérapeutique. Ce graphique montre que les antidiarrhéiques et les antiémétiques sont autant prescrits chez les patients atteints de GEA que chez les patients témoins, tandis que les spasmolytiques, les antiseptiques intestinaux et surtout les SRO sont majoritairement prescrits pour les cas de GEA.

Ces proportions d'utilisation montrent bien que les sept classes thérapeutiques retenues dans l'étude sont des classes fréquemment utilisées dans le traitement des GEA mais qu'elles sont peu spécifiques de la maladie. En effet, le traitement des GEA est le plus souvent symptomatique, ce qui rend difficile la définition de médicaments « cibles » et la détection des cas de GEA sur la base des médicaments remboursés comme indicateur de la maladie, d'où l'intérêt de l'algorithme mis en place par l'InVS pour palier à cette problématique.

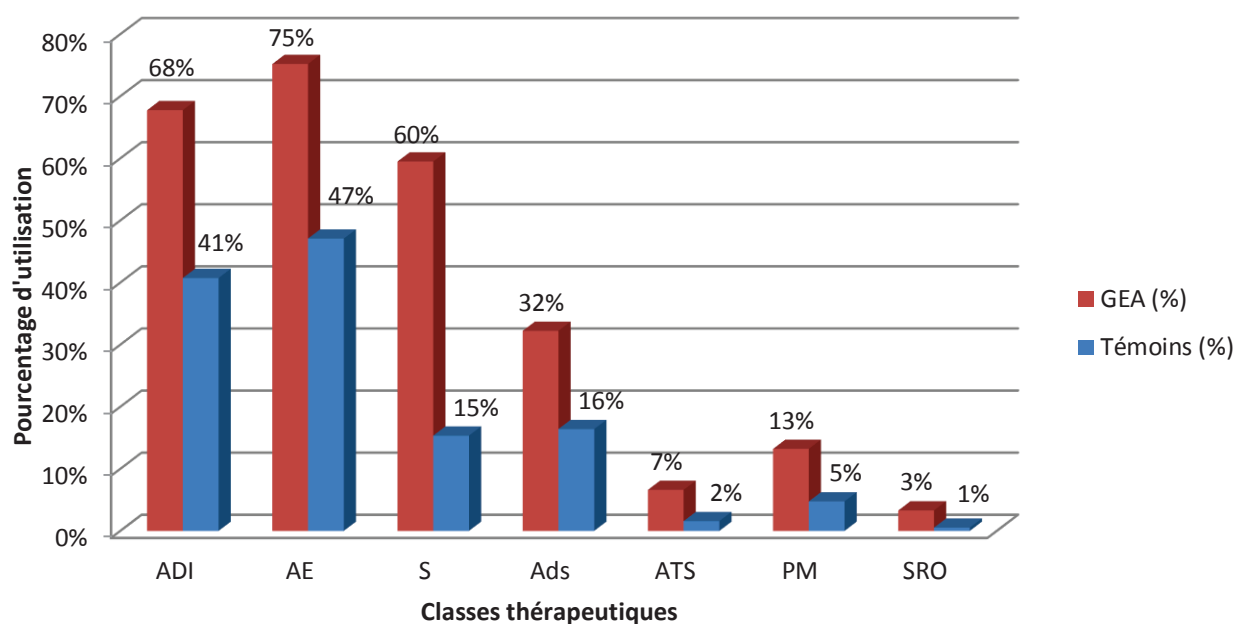


Figure 9 : Pourcentage de patients recevant chaque classe thérapeutique pour les cas de GEA et pour les cas Témoins (en pourcentage du nombre total de cas de GEA, soit n=121, et de cas Témoins, soit n=189)

La Figure 9 représente la proportion des patients recevant chaque classe thérapeutique pour les cas de GEA et pour les cas Témoins, c'est-à-dire le nombre de patients traités par chacune des classes thérapeutiques en fonction du nombre total de cas de GEA et de cas Témoins.

Les antidiarrhéiques, les antiémétiques et les spasmolytiques sont les classes thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement des GEA : 68% des cas GEA sont traités avec un antidiarrhéique, 75% avec un antiémétique et 60% avec un spasmolytique. En effet, les principaux symptômes décrits lors d'une GEA sont la diarrhée dans 80,2% des cas, les nausées et/ou vomissements dans 70,2% des cas, ainsi que les douleurs abdominales et les spasmes intestinaux dans 48,8% des cas (Cf. Figure 10 : Fréquence des symptômes associés à une GEA en pourcentage du nombre total de GEA (n=121)).

Les solutés de réhydratation orale ne concernent que 4 cas de GEA, soit seulement 3% des cas de GEA. La moyenne d'âge de ces cas est d'environ 2 ans, ce qui coïncide avec la tranche d'âge la plus touchée par les GEA, soit les nourrissons de moins de 2 ans. L'enfant est en effet plus fragile du point de vue immunitaire et la diversification alimentaire débutante ne permet pas de palier entièrement aux pertes hydro-électrolytiques.

Chez les enfants âgés de 0 à 5 ans atteints de GEA, seuls 4 cas sur 18 se sont vu prescrire un SRO, soit seulement 22,2% des cas. Les études statistiques agrégées de 2010 et 2011 basées sur le même indicateur ont montré un résultat similaire : seuls 35,4% des cas de GEA chez les enfants de moins de 5 ans se sont vu prescrire un SRO. (Cf. [31]). Les SRO sont donc peu prescrits malgré les recommandations établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), faisant des SRO le traitement de référence des GEA chez les enfants âgés de 0 à 5 ans, et les recommandations de la Société Française de Pédiatrie qui préconise d'associer systématiquement un SRO chez un nourrisson débutant une diarrhée aiguë. (Cf. [32]). Les SRO ont été longtemps sous-prescrits par les médecins et sous-utilisés par les familles, et ils le sont encore largement aujourd'hui, ceci étant probablement lié au fait qu'ils ne soient remboursés que depuis mai 2003. Une étude conduite en 2008 auprès de médecins généralistes a en effet révélé que seuls 53% d'entre eux prescrivent un SRO chez un nourrisson venant consulter pour des diarrhées et/ou des vomissements. (Cf. [33])

IV.3.5.3 Etude de la fréquence des symptômes associés à une GEA

Au cours de l'étude actuelle « Officine2014 » l'interrogatoire des patients a permis de recueillir des données concernant les symptômes associés à une GEA. Sur les 121 ordonnances correspondant à des cas de GEA, les résultats suivants ont été obtenus (Cf. Tableau 9) :

Symptômes de GEA	Nombre de cas	Pourcentage (n = 121)
Diarrhée	97	80,2%
Nausées et/ou vomissements	85	70,2%
Douleurs abdominales / Spasmes intestinaux	59	48,8%
Fièvre	17	14,0%
Nausées et/ou vomissements + Diarrhée	68	56,2%
Nausées seules + Diarrhée	3	2,5%
Nausées et/ou vomissements seuls	20	16,5%
Diarrhée seule	26	21,5%

Tableau 9 : Fréquences des symptômes associés à une GEA

Le terme « nausées seules + diarrhée » correspond toujours à des nausées associées à un épisode diarrhéique puisque, selon la définition d'une GEA, des nausées sans diarrhées ne peuvent être considérées comme un cas de GEA.

Le terme « nausées seules et/ou vomissements seuls » correspond à un ensemble de symptômes comprenant des nausées et vomissements pouvant être associés à des douleurs abdominales, des spasmes intestinaux et/ou de la fièvre mais sans la présence de diarrhées. Cette catégorie regroupe 16,5% des cas de GEA.

Le terme « diarrhée seule » correspond à un ensemble de symptômes comprenant des diarrhées pouvant être associés à des douleurs abdominales, des spasmes intestinaux et/ou de la fièvre mais sans la présence de nausées et/ou vomissements. Cette catégorie regroupe 21,5% des cas de GEA.

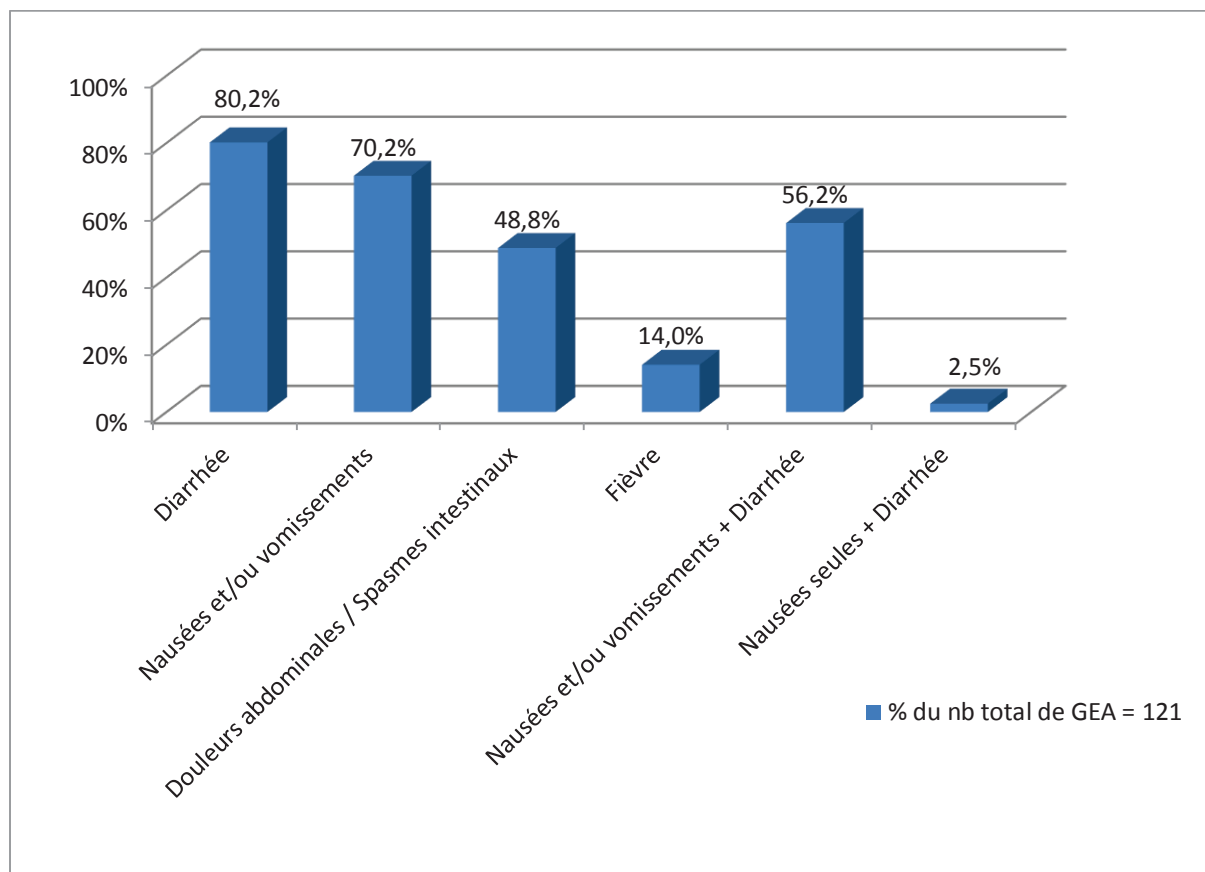


Figure 10 : Fréquence des symptômes associés à une GEA en pourcentage du nombre total de GEA (n=121)

Les principaux symptômes décrits lors d'une GEA sont la diarrhée dans 80,2% des cas et les nausées et/ou vomissements dans 70,2% des cas. Les autres symptômes décrits sont les douleurs abdominales et les spasmes intestinaux dans 48,8% des cas et la fièvre dans seulement 14% des cas. Lors d'une GEA, la prescription d'antalgiques/antipyrétiques tels que le paracétamol est néanmoins très fréquente, que ce soit dans un but curatif ou préventif.

Les diarrhées associées à des nausées sans vomissements ne représentent que 2,5% des cas alors que les diarrhées associées à des nausées avec vomissements représentent plus de la moitié des cas, soit 56,2%.

IV.3.5.4 Répartition des différents types de thérapie en fonction des classes thérapeutiques prescrites

Le graphique suivant (Figure 11) représente pour les cas de GEA la manière dont sont prescrites les différentes classes thérapeutiques, c'est-à-dire si elles sont prescrites seules ou en association avec une ou plusieurs autres classes médicamenteuses parmi celles étudiées.

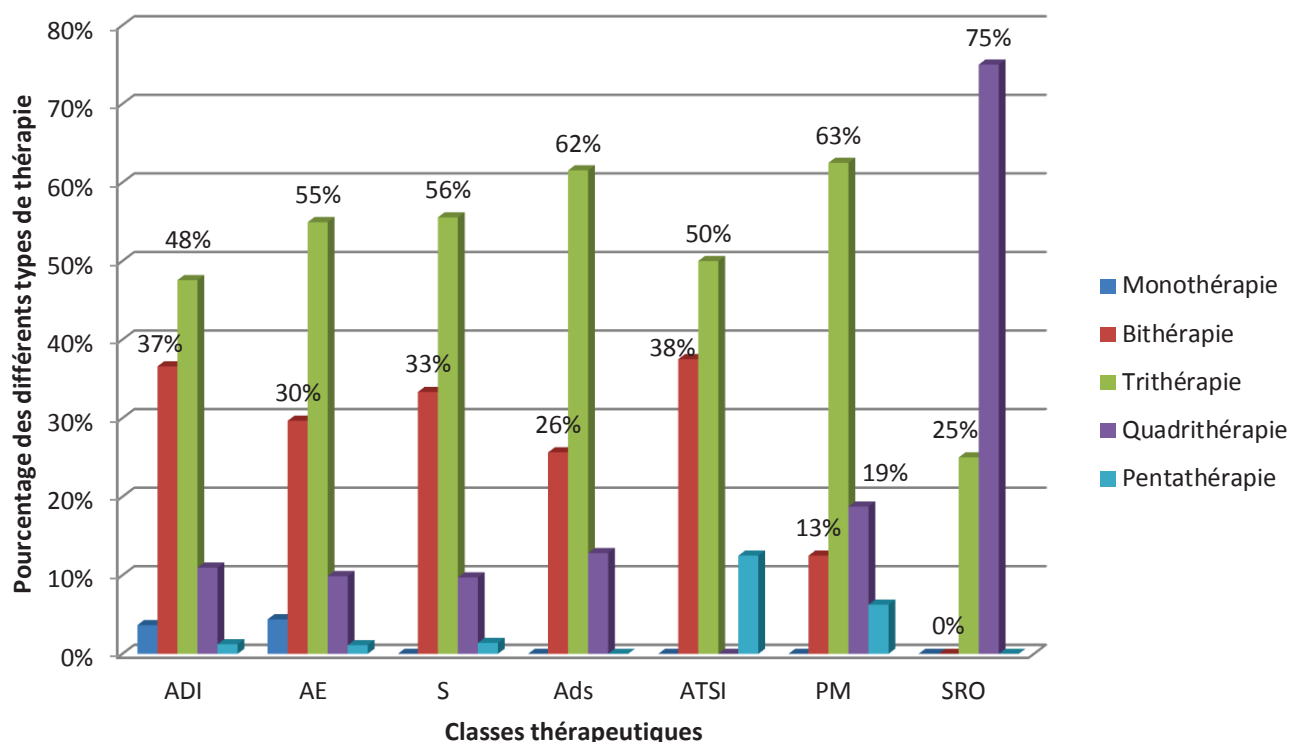


Figure 11 : Répartition en pourcentage de l'utilisation des différentes classes thérapeutiques pour chaque type de thérapies pour les cas de GEA

La répartition en pourcentage de la Figure 11 montre que, pour traiter un cas de GEA, toutes les classes thérapeutiques sont prescrites majoritairement dans des trithérapies, c'est-à-dire en association avec deux autres classes parmi les sept étudiées, à l'exception des SRO. Cependant, l'utilisation des SRO n'est que peu représentative puisque l'échantillon d'ordonnances comportant une prescription de SRO est très réduit : seul 5 ordonnances avec prescription de SRO ont été recueillies.

Dans le traitement d'une GEA, les antidiarrhéiques, les antiémétiques, les spasmolytiques, les adsorbants et les antiseptiques intestinaux sont majoritairement prescrits dans des trithérapies, à hauteur de 50 à 60% environ pour chaque classe, puis prescrits dans une moindre proportion dans des bithérapies, à hauteur de 30 à 40% environ.

Concernant les produits microbiens, 63% d'entre eux sont prescrits dans des trithérapies, 19% dans des quadrithérapies et seulement 13% dans des bithérapies.

IV.3.5.5 Répartition des différentes classes thérapeutiques prescrites en fonction du type de thérapie

Le graphique suivant (Figure 12) représente la répartition en nombre des classes thérapeutiques prescrites selon le type de thérapie pour les cas de GEA.

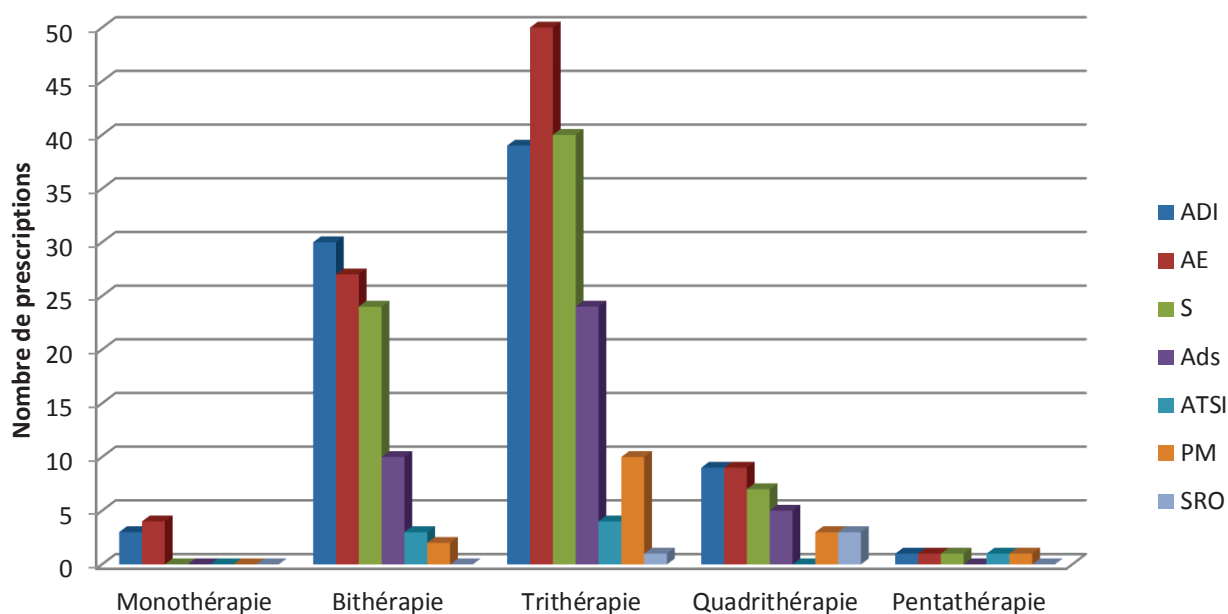


Figure 12 : Répartition en nombre des classes thérapeutiques prescrites pour chaque type de thérapie pour les cas de GEA

La Figure 12 montre que seuls les antidiarrhéiques et les antiémétiques sont prescrits dans le cadre d'une monothérapie pour traiter une GEA mais cela ne concerne qu'une minorité de cas.

Les bithérapies et les trithérapies, qui constituent la majorité des prescriptions, associent de manière plus fréquente les classes suivantes : antidiarrhéiques, antiémétiques et/ou spasmolytiques. Ces trois classes thérapeutiques font partie des classes les plus prescrites dans le cadre d'une GEA.

Les adsorbants, les antiseptiques intestinaux, les produits microbiens et les SRO sont tous prescrits en association à d'autres classes thérapeutiques dans le cadre d'une GEA mais ils restent faiblement prescrits par rapport aux autres classes.

IV.3.5.6 Etiologies des prescriptions pour les cas Témoins

La figure suivante (Figure 13) recense les différentes étiologies des pathologies des cas Témoins avec leur fréquence respective.

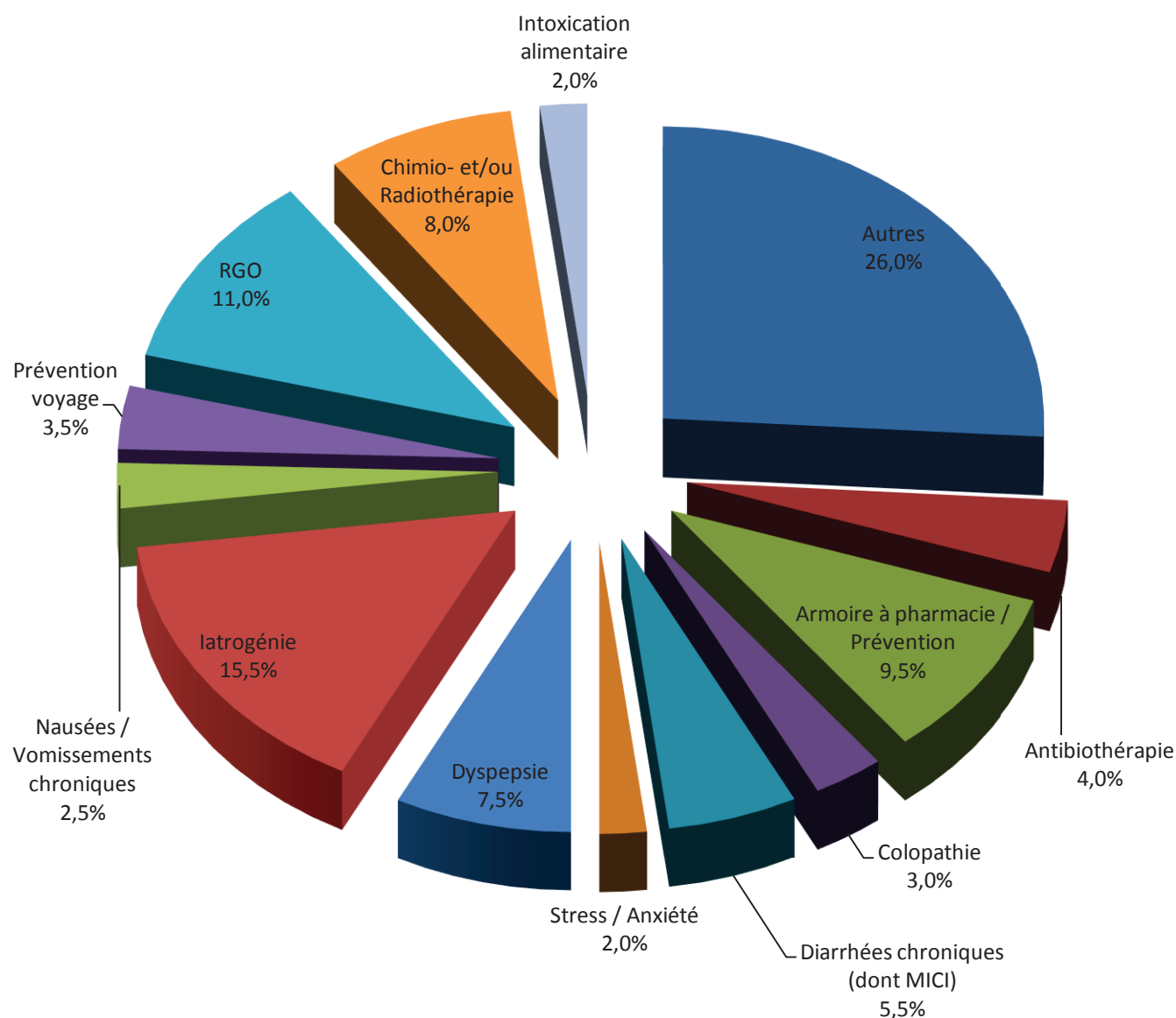


Figure 13 : Etiologies des pathologies des cas Témoins (n=200)

L'analyse de l'étiologie des pathologies des cas Témoins est basée sur un ensemble de 200 cas. Ce nombre est supérieur à celui des cas Témoins (n=189) puisqu'un cas peut présenter une ou plusieurs pathologies concomitantes qui peuvent avoir des étiologies différentes. Pour un cas, le nombre d'étiologies est donc supérieur ou égal à 1.

Environ un quart des étiologies des cas Témoins a été classé dans les étiologies « Autres », classe qui regroupe vingt étiologies différentes. Pour chacune de ces étiologies classées dans

« Autres », le nombre de cas recensés était trop faible pour en faire une catégorie à part entière. Parmi ces cas faiblement représentés, citons par exemple les diarrhées dites « extra-digestives » ou liées à une pathologie ORL (otite par exemple) du nourrisson et de l'enfant, les nausées associées à des vertiges, les nausées et vomissements liés à une grossesse, les nausées liées à une migraine et les nausées et vomissements induits par une nutrition entérale. L'étiologie « Autres » regroupe également l'ensemble des diagnostics d'étiologie inconnue, à savoir les diarrhées, les nausées/vomissements et les douleurs abdominales qui ne répondent pas aux critères de définition d'une GEA et/ou qui n'ont pas été diagnostiqués comme tels.

La Figure 13 montre une grande diversité d'étiologies pour les pathologies des cas Témoins. L'étiologie la plus représentée est l'iatrogénie médicamenteuse, principalement à l'origine de diarrhées mais également de nausées et vomissements. Les personnes âgées sont la population la plus touchée par l'iatrogénie médicamenteuse, du fait d'une plus grande susceptibilité aux effets indésirables des médicaments et d'une polymédication plus fréquente que pour le reste de la population, notamment parce qu'elle intervient dans un contexte polypathologique. La diversité des étiologies chez les cas Témoins et la proportion élevée de causes iatrogènes s'expliquent par le nombre important de personnes âgées chez les Témoins, dont la moyenne d'âge est de 56,7 ans (Cf. Figure 3 et Tableau 8), contre 27,1 ans chez les cas de GEA.

Une analyse de l'étiologie médicamenteuse de ces diarrhées iatrogènes chez les cas Témoins a été représentée sur la Figure 14. Cette analyse montre que les diarrhées iatrogènes sont majoritairement induites par la Colchicine, à hauteur de 34%, puis par les antidiabétiques oraux (ADO), à hauteur de 15%, dont principalement la Metformine. En troisième position après la Colchicine et les ADO se situent le Tramadol et les fibrates, qui contribuent à hauteur de 8% aux diarrhées iatrogènes. En quatrième position se situent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le Thiocolchicoside et l'Allopurinol, qui contribuent à hauteur de 4% aux diarrhées iatrogènes. Notons qu'un peu moins d'un quart des cas de diarrhées iatrogènes est « indéterminé », c'est-à-dire que le médicament en cause n'a pas été clairement identifié par le médecin traitant du patient.

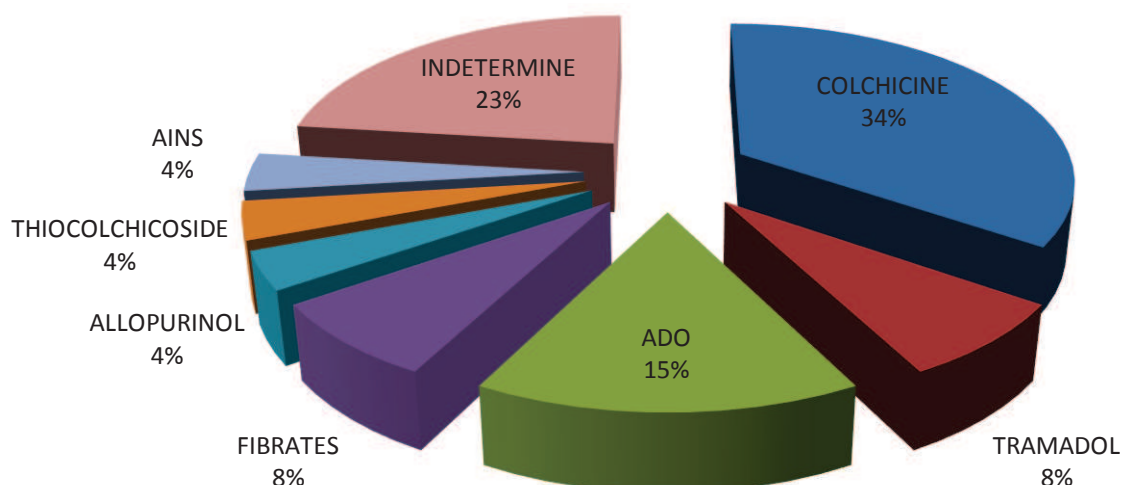


Figure 14 : Etiologies des diarrhées iatrogènes chez les cas Témoins (n=26)

En second lieu après l’iatrogénie médicamenteuse, la pathologie la plus représentée chez les cas Témoins (11% des cas Témoins) est le reflux gastro-œsophagien (RGO), à l’origine de nausées et vomissements (Cf. Figure 13).

La Figure 13 montre que 9,5% des cas Témoins ont des prescriptions relatives à de la prévention¹ des GEA ou à un réapprovisionnement de l’armoire à pharmacie personnelle.

Dans la présente étude, un nombre non négligeable de cas Témoins traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie a été recensé. Ces cas représentent 8% des cas Témoins, soit 15 ordonnances au total. La majorité de ces cas (80%) sont traités par bithérapie, le reste par monothérapie. Sur ces 15 ordonnances, 10 comptabilisent au moins un médicament éliminatoire ou excluant, soit 67% des cas. Toutes les bithérapies sont exclues par la présence d’un ou plusieurs médicaments éliminatoires. Les monothérapies qui ne sont pas exclues par la présence d’un médicament éliminatoire sont exclues sur le critère d’âge, un âge supérieur à 14 ans étant systématiquement excluant. Les médicaments éliminatoires recensés sont les suivants : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) majoritairement (5 cas sur 15), le bicarbonate de sodium (alginate) (3 cas sur 15), le Xolaam[®], le Vogalène[®] sous forme injectable, les antibiotiques, le Smecta[®] en grand conditionnement (60 sachets), la présence de Prednisone[®] en association à la Dompéridone[®] pour potentialiser les effets de cette dernière

¹ Une prévention est une ordonnance destinée à un patient qui n’est pas malade, pour une utilisation différée dans le temps.

sur les nausées et vomissements chimio-induits. Notons qu'aucun des cas recensés de chimiothérapie n'a pu être exclu sur le critère de présence sur l'ordonnance d'un antiémétique spécifiquement utilisé en cancérologie, de type Sétron ou Aprepitant (EMEND®), puisqu'ils sont toujours prescrits sur des ordonnances séparées (ordonnances à plusieurs volets pour médicaments d'exception). Tous ces cas de patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie ont été classés malgré tout en cas Témoins par l'algorithme.

Les autres étiologies chez les cas Témoins sont, par ordre de fréquence décroissante, les suivantes :

- les désordres digestifs, regroupés sous le terme « dyspepsie », représentant 7,5% des cas Témoins ;
- les diarrhées chroniques, dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), regroupant les maladies de Crohn et les rectocolites hémorragiques, représentant 5,5% des cas Témoins ;
- le traitement préventif ou curatif des diarrhées induites par l'antibiothérapie par perturbation de la flore digestive, plus particulièrement par les antibiotiques à large spectre, représentant 4% des cas Témoins ;
- la prévention dans le cadre d'un voyage à l'étranger, représentant 3,5% des cas Témoins ;
- les colopathies autres que les MICI, comprenant l'ensemble des diarrhées motrices chroniques faisant suite à une colectomie (notamment sur diverticulite), représentant 3% des cas Témoins ;
- les nausées et vomissements chroniques, représentant 2,5% des cas Témoins ;
- le stress ou l'anxiété à l'origine troubles digestifs, représentant 2% des cas Témoins ;
- les intoxications alimentaires hors toxi-infections alimentaires communes (TIAC) ou avec une symptomatologie qui ne s'apparente pas à un cas de GEA, notamment avec que des douleurs abdominales sans diarrhées ou que des nausées sans vomissements, représentant 2% des cas Témoins.

IV.3.5.7 Etiologies des « faux positifs » détectés par l'algorithme

Un « faux positif » est un cas Témoin détecté à tort par l'algorithme comme un cas de GEA, diminuant ainsi la spécificité de l'indicateur. Sur la totalité de notre échantillon, 21 cas de faux positifs ont été recensés. Les différentes étiologies de ces cas de faux positifs sont déterminées afin d'améliorer les performances de l'indicateur. Les résultats sont regroupés sur la Figure 15.

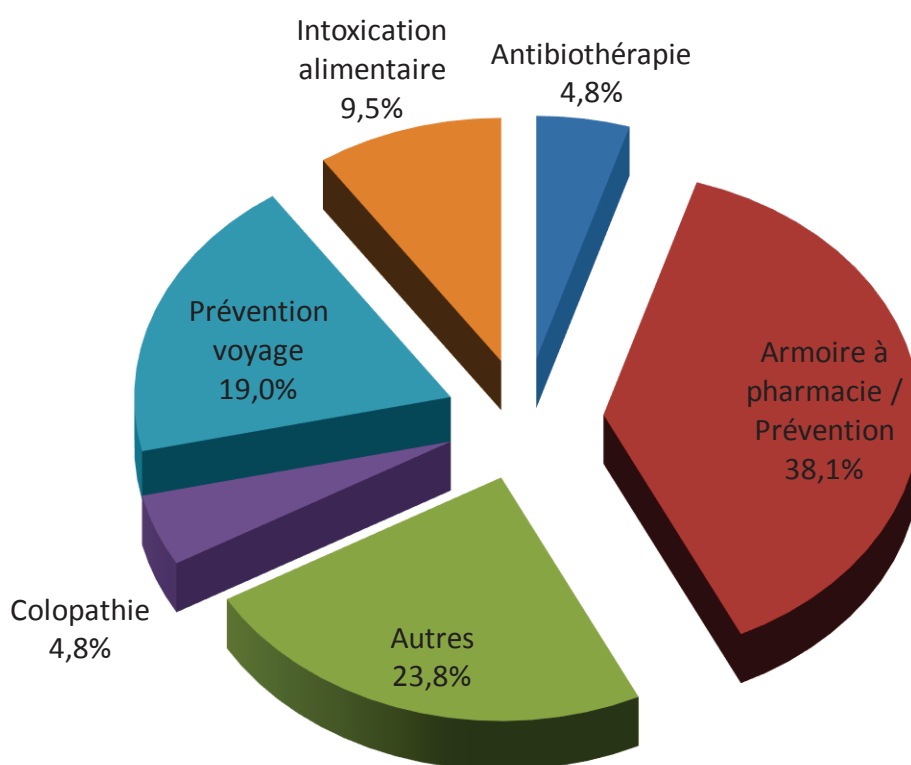


Figure 15 : Etiologies des cas de « faux positifs » (n=21)

La majorité des prescriptions détectées comme faux positifs par l'algorithme sont celles émises à titre préventif ou pour constituer un stock dans l'armoire à pharmacie personnelle afin de disposer d'une avance de médicaments face à la survenue éventuelle d'une GEA dans les mois à venir. La prévention et le réapprovisionnement de l'armoire à pharmacie sont à l'origine de 38,1% des cas de faux positifs alors qu'ils ne représentent que 9,5% de l'ensemble des cas Témoins.

Un autre type d'ordonnance rédigée à titre préventif est responsable de faux positifs : il s'agit des ordonnances prescrites en prévention dans le cadre d'un voyage à l'étranger, notamment dans les pays où le risque de contamination hydrique ou alimentaire par des agents infectieux (le plus souvent bactériens) est très élevé. Ces ordonnances représentent 19% des cas de faux positifs.

Les autres cas identifiés comme responsable de faux positifs sont les cas d'intoxication alimentaire dits « atypiques », c'est-à-dire dont la symptomatologie ne s'apparente pas à un cas de GEA, notamment avec que des douleurs abdominales sans diarrhées ou que des nausées sans vomissements, ce qui ne correspond pas à la définition stricto sensu d'une GEA. Ces ordonnances représentent 9,5% des cas de faux positifs.

Parmi les étiologies dénommées « Autres » sur le graphique, qui représentent 23,8% des cas de faux positifs, sont regroupés les signes sympathiques (nausées et vomissements) induits par la grossesse, les diarrhées liées à des symptômes ORL chez le nourrisson, les nausées et vomissements ainsi que les douleurs abdominales d'étiologie inconnue.

Les cas de colopathie et de diarrhée post antibiothérapie représentent chacun moins de 5% des cas de faux positifs.

IV.3.6 Calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme InVS

La sensibilité et la spécificité de l'algorithme de l'InVS ont été déterminées à partir de l'échantillon de l'étude « Officine2014 » obtenu sur la période de janvier à juin 2014, qui comptabilise au total 310 ordonnances.

Le tableau suivant (Tableau 10) permet de calculer la sensibilité et la spécificité de l'algorithme :

	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	105	21	126
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	16	168	184
Total	121	189	310

**Tableau 10 : Tableau de contingence pour l'échantillon global de l'étude
« Officine2014 »**

Le calcul de la sensibilité sur la totalité de l'échantillon donne un résultat égal à 0,87. L'intervalle de confiance à 95% est le suivant : [0,807-0,928].

Le calcul de la spécificité sur la totalité de l'échantillon donne un résultat égal à 0,89. L'intervalle de confiance à 95% se situe entre les limites inférieure et supérieure suivantes: [0,844-0,934].

Les résultats du tableau 10 font apparaître 21 faux positifs (Témoins I+) détectés par l'algorithme, soit 6,8% de faux positifs sur l'échantillon total. Ce résultat est relativement faible comparé aux résultats des études des années précédentes (12,2% de faux positifs recensés en 2012), ce qui explique que la valeur de la spécificité soit relativement meilleure (spécificité égale à 0,69 en 2012 contre 0,89 en 2014).

L'existence de faux positifs conduit à évaluer la sensibilité et la spécificité en excluant de l'algorithme l'ensemble des ordonnances préventives à l'origine de faux positifs, qui sont au nombre de 12. Sans ces ordonnances préventives, l'échantillon comptabilise donc 298 cas.

Le tableau suivant (Tableau 11) permet le calcul de la sensibilité et de la spécificité pour l'échantillon réduit hors ordonnances préventives :

	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	105	9	114
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	16	168	184
Total	121	177	298

Tableau 11 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives pour l'étude « Officine2014 »

Les 12 ordonnances préventives à l'origine de faux positifs ayant été décomptées de l'échantillon global, seul le nombre de cas Témoins pour lequel l'indicateur est positif varie. Le nombre total de faux positifs détectés par l'algorithme passe donc de 21 à 9, soit une baisse de 3,8% (6,8% de faux positifs sur l'échantillon total contre seulement 3,0% sur l'échantillon réduit hors ordonnances préventives). Les résultats sont représentés sur la figure suivante (Figure 16) :

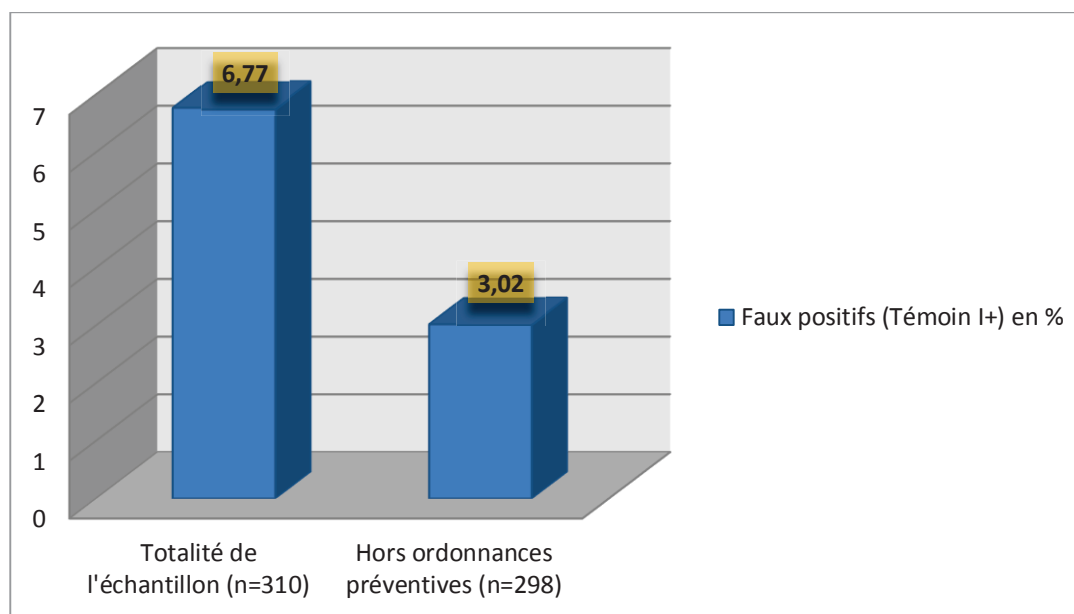


Figure 16 : Evolution du nombre de faux positifs entre l'échantillon global et l'échantillon réduit hors ordonnances préventives

Le calcul de la sensibilité et de la spécificité hors ordonnances préventives donne respectivement un résultat égal à 0,87 et 0,95. La sensibilité est identique puisque le nombre

de cas de GEA avec un indicateur positif ou négatif ne varie pas. Seule la spécificité varie. Comme attendu, le calcul de la spécificité donne un meilleur résultat : 0,95 versus 0,89.

La figure suivante (Figure 17) illustre cette augmentation de spécificité :

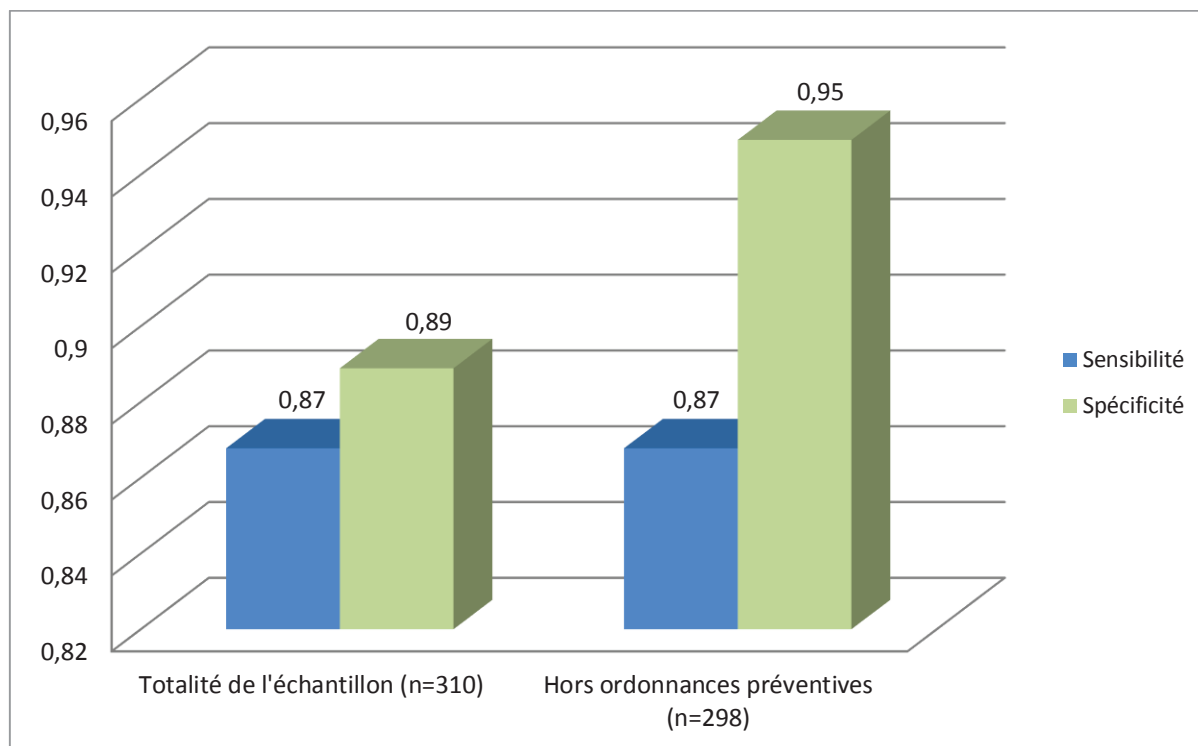


Figure 17 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité entre l'échantillon global et l'échantillon réduit hors ordonnances préventives

Une comparaison des intervalles de confiance à 95% (IC95) permet de dire si la différence entre les deux spécificités obtenues est significative ou non, sachant qu'une variation est considérée comme significative si les IC95 ne se recoupent pas.

	Spécificité	IC95
Echantillon global	0,89	[0,844-0,934]
Echantillon réduit hors ordonnances préventives	0,95	[0,917-0,982]

Tableau 12 : Comparaison de la spécificité de l'algorithme et de l'intervalle de confiance à 95% pour l'échantillon global et l'échantillon hors ordonnances préventives

Le tableau 12 permet de constater que les deux intervalles de confiance à 95% se recoupent : l'augmentation de la spécificité résultant de l'élimination des ordonnances préventives à l'origine de faux positifs n'est donc pas significative (0,95 versus 0,89).

IV.3.7 Test statistique du Khi-deux

Le test statistique du khi-deux est réalisé afin de vérifier si la différence de sensibilité et de spécificité au fil du temps est significative, en comparant les études des années 2012 et 2014.

Le tableau de contingence pour la sensibilité se présente comme suit, sachant que « O » indique le nombre de cas observés et « E » le nombre des cas espérés ou attendus pour chaque année :

	Nombre de cas de GEA en 2012	Nombre de cas de GEA en 2014	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	O=400 E=396,3	O=105 E=108,7	505
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	O=41 E=44,7	O=16 E=12,3	57
Total	441	121	562

Tableau 13 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre les années 2012 et 2014

$$\chi^2 = 1,61$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

L'hypothèse nulle (H0) est que la sensibilité de l'algorithme à détecter les cas de GEA, c'est-à-dire à reconnaître les malades comme effectivement malades, n'évolue pas de manière significative entre l'année 2012 et l'année 2014.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la sensibilité de l'algorithme de 2012 et celle de 2014.

Si le risque de se tromper, c'est-à-dire de rejeter à tort l'hypothèse nulle « H0 », est évalué à 5%, la valeur critique trouvée dans les tables est égale à 3,84. Le calcul du χ^2 donne comme résultat 1,61. Ce résultat étant inférieur à la valeur critique à 5% (3,84), l'hypothèse nulle « H0 » ne peut pas être rejetée, l'hypothèse d'indépendance est donc validée. Ainsi, il n'y a pas lieu de mettre en cause l'indépendance de la sensibilité de l'algorithme de 2012 et celle de 2014. Cela signifie que la capacité de l'algorithme à détecter un cas de GEA comme étant réellement un cas de GEA n'est pas significativement différente au cours du temps, en comparant les résultats de 2012 et ceux de 2014. Autrement dit, la sensibilité de l'indicateur ne varie pas significativement entre 2012 et 2014. En effet, la sensibilité pour l'étude de 2012 est calculée à 0,91 et celle pour l'étude de 2014 est calculée à 0,87.

Le tableau de contingence pour la spécificité est le suivant (Tableau 14) :

	Nombre de cas Témoins en 2012	Nombre de cas Témoins en 2014	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	O=89 E=66,4	O=21 E=43,6	110
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	O=199 E=221,6	O=168 E=145,4	367
Total	288	189	477

Tableau 14 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre les années 2012 et 2014

L'hypothèse nulle (H0) est que la spécificité de l'algorithme à exclure les non-cas de GEA, c'est-à-dire à ne pas reconnaître les non-malades (cas Témoins) comme malades, n'évolue pas de manière significative entre l'année 2012 et l'année 2014.

L'hypothèse alternative (H1) est qu'il existe une différence significative entre la spécificité de l'algorithme de 2012 et celle de 2014.

$$\chi^2 = 25,19$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 < \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat 25,19, ce qui est supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). Avec un risque de se tromper égal à 5%, l'hypothèse nulle « H0 » est rejetée et l'hypothèse alternative « H1 » est donc validée. La capacité de l'algorithme à détecter un cas Témoin, c'est-à-dire à exclure un non-cas de GEA, est significativement différente entre les deux études, en comparant les résultats de 2012 et ceux de 2014. En effet, la spécificité pour l'étude de 2012 est calculée à 0,69 alors que celle pour l'étude de 2014 est calculée à 0,89. Selon le test du Khi-deux, on peut effectivement affirmer que la spécificité de l'indicateur est meilleure en 2014 qu'en 2012.

IV.3.8 Focus sur les enfants

Le SNIIR-AM, ou Système National d'Informations Inter- Régime de l'Assurance Maladie, est une base de données permettant de contribuer à la surveillance épidémiologique par les médicaments des maladies potentiellement mortelles.

Les données d'incidence des GEA médicalisées issues de l'exploitation de la base de données SNIIR-AM, via le fonctionnement de l'algorithme, diffèrent de celles issues de l'enquête IRA (DMI), avec une sous-représentation des cas de GEA chez les adultes et une sur-représentation des cas de GEA chez les enfants.

L'algorithme a été conçu pour avoir une sensibilité supérieure chez les enfants avec la possibilité d'inclure des monothérapies dans les cas de GEA. En revanche chez l'adulte, les monothérapies étant généralement associées aux pathologies chroniques, c'est-à-dire aux cas Témoins, l'ouverture d'une classe de cas monothérapie induirait une dégradation trop importante de la spécificité de l'algorithme.

L'inclusion des ventes de SRO chez les enfants pourrait participer à la sur-représentation des cas de GEA pour cette classe d'âge. La GEA n'étant pas la seule cause de déshydratation, les ventes de SRO en monothérapie ne correspondent pas exclusivement à des cas de GEA. Selon des données recueillies en 2011, 77 % des prescriptions de SRO chez les moins de 15 ans correspondent à des cas de GEA et 23 % à des cas Témoins (n=22). Dans ce cas, les prescriptions préventives de SRO ne sont que peu discriminées par le délai de 2 jours. Une association d'un SRO avec des ralentisseurs du transit et des antiémétiques est retrouvée dans 80 % des cas de GEA.

L'algorithme de l'InVS permet d'aboutir aux mêmes incidences et prévalences que d'autres indicateurs mais il apparaît une sur-représentation des cas de GEA chez les enfants et une sous-représentation des cas de GEA chez les adultes. Nous avons donc étudié la performance de l'algorithme de l'InVS en fonction des classes d'âge afin d'expliquer cette sur-représentation des classes d'âges les plus jeunes.

IV.3.8.1 Présentation de l'étude GEA de l'InVS en population générale (Van Cauteren D et al., 2011)

L'InVS a réalisé une étude épidémiologique des GEA en population générale par le biais d'une enquête téléphonique sur une période d'un an, de mai 2009 à avril 2010 (Cf. [5]). L'objectif de cette étude est d'obtenir une estimation plus sensible de l'incidence et de la prévalence des cas de GEA afin de mieux définir les mesures de veille sanitaire associées.

➤ *Résumé*

Cette étude recense 10080 personnes interrogées. Parmi ces personnes incluses dans l'étude, 260 patients au total ont déclarés avoir été victimes de 263 épisodes de GEA au cours de la période étudiée. Le taux d'incidence des GEA a été estimé à 0,33 épisodes par personne et par an (IC95% : 0,28-0,37). Ce taux d'incidence est maximum chez les enfants âgés de moins de 5 ans puis diminue quand l'âge augmente. Parmi les cas de GEA recensés, 33% ont consulté un médecin et 76% ont eu recours à l'automédication.

➤ *Objectifs de l'étude*

Les données issues du réseau Sentinelles via la notification des cas de GEA par les médecins généralistes, les praticiens hospitaliers et les laboratoires d'analyses médicales ne donnent qu'une vision partielle. En effet, en ne comptabilisant pas les cas de GEA traités par automédication, soit 76% des cas, elles sous-estiment la réelle incidence et prévalence des GEA. L'intérêt de cette enquête téléphonique est donc de comptabiliser l'ensemble des cas de GEA, qu'ils soient médicalisés, c'est-à-dire rentrant dans un parcours de soins, ou non.

Les résultats de cette étude ont pour objectif de permettre une meilleure interprétation des données dérivant des systèmes de surveillance actuels des GEA issus de la veille sanitaire.

➤ *Matériel et méthodes*

Il s'agit d'une enquête téléphonique rétrospective qui s'est déroulée sur une année, de mai 2009 à avril 2010.

La collecte des données et la répartition en cas/non-cas se base sur la définition suivante : un cas de GEA se définit par la présence d'au moins 3 selles liquides ou vomissements pendant plus de 24 heures avec arrêt des symptômes dans les 4 semaines avant l'interview. Cette définition exclut les cas de vomissements ou diarrhées dûs à des causes non infectieuses, tels que les désordres gastro-intestinaux chroniques, les excès alimentaires, les excès de consommation d'alcool, la grossesse, les menstruations ou la iatrogénie.

Les cas de GEA recensés ont également été interrogés sur les symptômes associés, la durée de la maladie, la transmission de la maladie aux autres membres de la famille, l'utilisation des services de santé (consultation ou automédication), les méthodes de diagnostic, les traitements associés, les conséquences de la maladie sur le travail et les activités quotidiennes.

➤ *Résultats*

Le taux de réponse est de 10080 personnes, incluses dans l'étude, sur 32676 numéros de téléphone sélectionnés. L'incidence, calculée selon le rapport du nombre de cas de GEA recensés sur le nombre total de cas inclus dans l'étude, est de 0,33 cas par personne et par an. Le pic d'incidence a eu lieu en janvier 2010.

Sur les 10080 personnes interrogées, 559 d'entre elles ont déclaré avoir eu 596 épisodes de diarrhées et/ou vomissements dans les 28 jours ayant précédé l'interview, dont 276 épisodes dûs à des causes non-infectieuses, donc classés en non cas.

Les symptômes décrits lors d'une GEA sont listés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence :

- Douleurs abdominales, décrites dans 79,4% des cas de GEA, représentant ainsi le symptôme le plus fréquent ;
- Diarrhée, décrite dans 73,6% des cas de GEA ;
- Vomissements, décrits dans 62,9% des cas de GEA ;

- Nausées, décrites dans 4,9% des cas de GEA ;
- Maux de tête, décrits dans 38,9% des cas de GEA ;
- Fièvre, décrite dans 31,4% des cas de GEA ;
- Symptômes respiratoires concomitants (rhinite, toux, otite...) décrits dans 36,3% des cas de GEA ; ces cas concernent une population plus jeune (moyenne d'âge de 22,9 ans vs. 29 ans) et sont associés à une durée plus longue de la maladie (en moyenne 3,5 jours vs. 2,6 jours) que les cas n'ayant pas eu de symptômes ORL concomitants.
- Sang dans les selles, décrit dans 1,2% des cas de GEA.

Le maximum d'incidence se situe dans la classe d'âge des 0-4 ans, l'incidence étant de 0,74 cas par personne et par an. L'incidence diminue ensuite avec l'âge.

Dans la classe d'âge de 30-64 ans, l'incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,32 vs. 0,16).

La durée moyenne des épisodes de GEA décrits est de 2,9 jours.

Pour les cas de GEA ayant une activité professionnelle, 29,1% d'entre eux ont été absents de leur lieu de travail au moins une journée en raison de leur maladie, avec une durée moyenne d'absence de deux jours (intervalle d'absence de 1 à 8 jours). Dans le cas d'un enfant atteint d'une GEA, 15,8% des parents ont déclaré avoir été absents de leur lieu de travail au moins une journée pour s'occuper de leur enfant malade, avec une durée moyenne d'absence d'une journée (intervalle d'absence de 1 à 3 jours).

Le taux d'attaque au sein d'un foyer composé d'au moins deux individus et hébergeant un cas de GEA est de 43,6% et le nombre de cas additionnels au cas initial est de 1,5 cas. 95% des cas ont déclaré qu'au moins une autre personne vivant au sein d'un même foyer a été victime de diarrhées et/ou de vomissements dans la semaine ayant précédé ou ayant suivi l'épisode de GEA du cas en question.

Les différentes variables étudiées en association à la survenue de GEA sont les suivantes : l'âge, le sexe, la saison, la présence d'un enfant âgé de moins de 5 ans au sein du foyer, le nombre d'individus composant le foyer, le niveau d'éducation, la profession du chef de famille. L'étude a révélé que le risque de GEA est plus élevé chez les enfants, les adolescents

et les adultes de moins de 65 ans que chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Par ailleurs, le risque de contracter une GEA est plus élevé en hiver et au printemps qu'en période estivale.

Concernant le taux de consultation, 33,4% des cas de GEA ont déclaré avoir consulté un médecin (en général un médecin généraliste) contre 31% pour l'ensemble des cas interrogés (tous cas confondus). Le taux de consultation est plus élevé chez les jeunes enfants et chez les plus de 65 ans : il est de 40,3% chez les enfants âgés de moins de 5 ans, de 42,2% chez les enfants âgés de 5 à 14 ans, de 28,1% pour la tranche d'âge allant de 15 à 64 ans et de 43,2% chez les personnes de plus de 65 ans.

Les causes de consultation sont les suivantes :

- 49% des cas ont consultés pour cause de symptômes prolongés ;
- 31% pour cause de vomissements ;
- 28% pour cause de diarrhées ;
- 27% pour cause de symptômes inhabituels ou étranges.

Les causes principales de non-consultation sont les suivantes :

- 64% des cas n'ont pas consultés pour cause d'un rétablissement rapide et de symptômes bénins ;
- 47% parce qu'ils ont jugé inutile le fait d'aller consulter un médecin.

Le délai moyen avant consultation est de 1,5 jours, avec une médiane d'une journée (intervalle de 0 à 8 jours).

Parmi les personnes ayant consulté un médecin, 5 cas ont reçu une prescription de coproculture et 4 d'entre eux ont effectivement effectué cette coproculture. Aucun de ces 4 cas n'avait connaissance des résultats de la coproculture au moment de l'interrogatoire. Parmi ces cas, une personne âgée de 30 ans a été admise à l'hôpital.

L'étude a révélé que les enfants âgés de moins de 15 ans sont davantage amenés à consulter un médecin dans le cas d'une GEA que les adultes de la tranche d'âge 30 à 64 ans. Les principaux facteurs associés à une consultation pour GEA sont une maladie d'une durée prolongée et des maux de tête.

Concernant le recours à la médication, 76,3% des cas de GEA ont eu recours aux médicaments, dont les sources sont diverses :

- 41,9% ont eu recours à l'automédication (armoire à pharmacie et médication familiale) ;
- 30,9% ont pris des médicaments sur prescription médicale ;
- 8,9% ont pris des médicaments en vente libre ou médicaments OTC (Over The Counter).

Au total, cela signifie que 50,8% des cas de GEA ayant recours aux médicaments utilisent l'automédication via le stock dans leur armoire à pharmacie familiale ou via les médicaments OTC. Force est de constater que cette part non négligeable n'est pas prise en compte par l'indicateur de l'InVS basé sur les médicaments remboursés comme marqueurs.

La durée moyenne de traitement dans le cadre d'une GEA est de 3,1 jours et est plus longue pour les cas ayant consulté (4,7 jours vs. 2,1 jours).

Concernant les moyens d'hygiène élémentaires utilisés pour limiter la transmission, 47,4% seulement des cas de GEA chez la population âgée de plus de 14 ans avouent se laver les mains plus souvent pendant la maladie.

24% des foyers ont déclarés avoir à disposition des SRO dans leur armoire à pharmacie. La présence de SRO à disposition dans les foyers comprenant des enfants âgés de moins de 5 ans est cependant plus élevée que dans les autres foyers (46,8% vs. 20,4%) et elle est également plus élevée dans les foyers au sein d'une petite ville de moins de 20000 habitants que dans les villes de taille supérieure (27,1% vs. 23%).

➤ **Discussion**

Les résultats indiquent que l'incidence des GEA est de 0,33 cas par personne et par an, ce qui, généralisé à l'ensemble de la population française, révèle plus de 21 millions d'épisodes de GEA et 7 millions de consultations médicales chaque année en France. Cette incidence est plus faible chez les personnes âgées et plus élevée chez les enfants âgés de moins de 5 ans, qui sont victimes en moyenne d'un épisode de GEA tous les 16 mois.

L'étude a montré que seul un cas sur trois est amené à consulter un médecin dans le cadre d'une GEA, qu'une coproculture n'est requise que dans 7,7% des cas (soit 1 cas sur 40) et que moins d'un cas sur 100 est dirigé vers un service hospitalier. Les consultations pour cas de GEA sont plus élevées en cas de prolongation des symptômes et chez les jeunes enfants.

Ces résultats indiquent que les systèmes de surveillances actuels, via les données collectées auprès des médecins et des laboratoires de biologie médicale, ont tendance à sous-estimer l'amplitude réelle des GEA de par leur mode de collecte des données. De plus, il existe une sous-représentation de la classe d'âge des 30 à 64 ans via ces systèmes de collecte de données car il s'avère que cette catégorie consulte moins que les classes d'âges plus jeunes ou plus âgées.

Les limites de cette étude sont celles communes à l'ensemble des études rétrospectives par interrogatoire téléphonique, en particulier les refus de réponse à l'enquête, l'exclusion des foyers possédant uniquement un téléphone portable, ce qui tend à exclure les jeunes adultes vivant seuls en milieu urbain, ainsi que le biais de période de rappel. Un biais de rappel existe dans cette étude étant donné que l'incidence estimée avec une période de rappel d'une semaine est significativement plus élevée que l'incidence estimée avec une période de rappel de 4 semaines comme c'est le cas dans cette étude. En effet, plus la période de rappel est longue, moins elle a de chance de comptabiliser des cas de GEA. Cependant, une période de rappel de 4 semaines a été conservée de manière à augmenter la comparabilité avec d'autres études effectuées à l'étranger, une période de 4 semaines étant recommandé au niveau international par l'ICEDBIS (International Collaboration on Enteric Disease « Burden of Illness » Studies).

Les causes non-infectieuses répondant à des critères plus restrictifs d'exclusion, le taux d'exclusion est plus élevé que dans les autres études, d'où une estimation plus faible de l'incidence des cas de GEA. La faible incidence observée s'explique également par l'hiver particulièrement doux qui a eu lieu au cours de la période étudiée.

IV.3.8.2 Compilation des données 2012, 2013 et 2014 : calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme InVS en fonction de la classe d'âge

Afin d'étudier de manière plus globale la performance de l'algorithme de l'InVS en fonction des classes d'âge, le travail de comparaison a été réalisé en compilant les trois dernières années de collecte, à savoir les données des études de 2012, 2013 et 2014.

Les données sont comparables d'une année sur l'autre étant donné que la même méthodologie a été appliquée sur ces trois années de collecte. Seul les lieux de collecte, à savoir les officines, ont changé d'une année sur l'autre. Mais cette différence tend plutôt à améliorer la représentativité des données.

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 0-4 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	137	30	167
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	17	24	41
Total	154	54	208

Tableau 15 : Tableau de contingence pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 5-14 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	147	21	168
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	6	12	18
Total	153	33	186

Tableau 16 : Tableau de contingence pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge ≥15 ans	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+) = détection d'un cas de GEA par l'algorithme	335	78	413
Indicateur négatif (I-) = détection d'un cas Témoin par l'algorithme	49	352	401
Total	384	430	814

Tableau 17 : Tableau de contingence pour la classe d'âge supérieure ou égale à 15 ans sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Sensibilité	IC 95	Spécificité	IC 95
0-4 ans inclus (n=208)	0,89	[0,84-0,94]	0,44	[0,31-0,58]
5-14 ans inclus (n=186)	0,96	[0,93-0,99]	0,36	[0,20-0,53]
≥15 ans (n=814)	0,87	[0,84-0,91]	0,82	[0,78-0,86]

Tableau 18 : Sensibilité et spécificité avec intervalles de confiances respectifs à 95% en fonction de la classe d'âge sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014

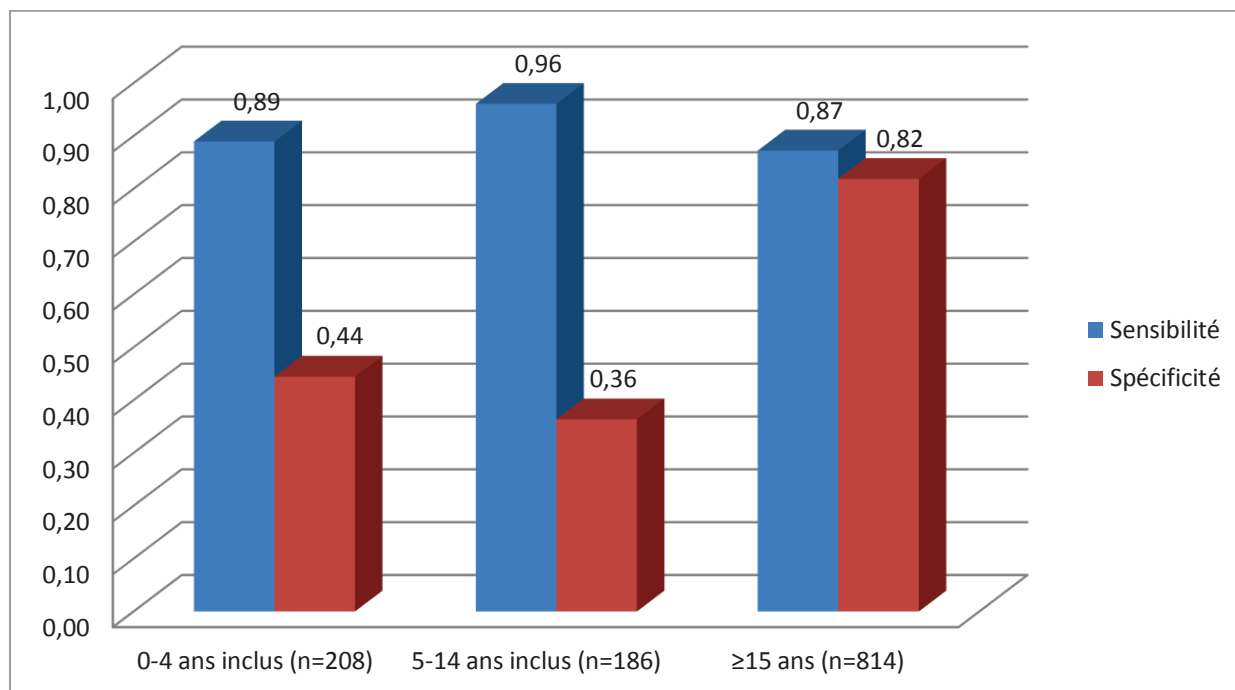


Figure 18 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité en fonction de la classe d'âge sur l'ensemble des données des études 2012-2013-2014

Les résultats synthétisés dans le Tableau 18 et représentés schématiquement sur la Figure 18 montrent que la sensibilité est élevée quelle que soit la classe d'âge mais que la spécificité est faible pour les classes d'âges inférieures à 15 ans. De plus, la spécificité varie beaucoup plus d'une classe d'âge à une autre que la sensibilité.

Pour étudier ces différences, il semble intéressant de comparer d'une part le recoupement des différents intervalles de confiance à 95% et, d'autre part, de réaliser un test du khi-deux entre chaque classe d'âge. Ces tests permettront d'affirmer si les différences observées entre les valeurs de sensibilité et de spécificité sont significatives ou non.

IV.3.8.3 Etude des intervalles de confiance à 95% de la sensibilité et de la spécificité en fonction des classes d'âge

Concernant la sensibilité, l'étude des intervalles de confiance à 95% (Tableau 18) montre que ceux-ci se recoupent pour les deux classes d'âge inférieures à 15 ans. Cela signifie que les valeurs de sensibilité ne sont pas significativement différentes chez les enfants pour les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (sensibilité égale à 0,89 versus 0,96 respectivement). Il en est de même si l'on compare la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge supérieure ou égale à 15 ans (sensibilité égale à 0,89 versus 0,87 respectivement). En revanche, les intervalles de

confiance à 95% ne se recoupent pas chez les 5-14 ans et les plus de 15 ans (sensibilité égale à 0,96 versus 0,87 respectivement), ce qui signifie que les valeurs de sensibilité sont significativement différentes pour ces classes d'âge.

Concernant la spécificité, l'étude des intervalles de confiance à 95% montre que ceux-ci se recoupent pour les deux classes d'âge inférieures à 15 ans. Cela signifie que les valeurs de spécificité ne sont pas significativement différentes chez les enfants pour les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (spécificité égale à 0,44 versus 0,36 respectivement). En revanche, les intervalles de confiance à 95% ne se recoupent pas chez les enfants (classes d'âge inférieures à 15 ans) et les plus de 15 ans (spécificités égales à 0,44 et 0,36 versus 0,82 respectivement). Cela signifie que les valeurs de spécificité sont significativement différentes entre les enfants et les plus de 15 ans.

IV.3.8.4 Test statistique du khi-deux sur la sensibilité et la spécificité en fonction des classes d'âge

Le test statistique du khi-deux est réalisé afin de vérifier si la différence de sensibilité et de spécificité entre les classes d'âge est significative, en comparant les classes d'âge deux par deux. Pour simplifier l'analyse suivante, la classe d'âge 0-4 ans sera notée « CA n°1 », la classe d'âge 5-14 ans sera notée « CA n°2 » et la classe d'âge des plus de 15 ans sera notée « CA n°3 ».

Le test du khi-deux a été réalisé grâce aux trois tableaux de contingence suivants (Tableau 19, Tableau 20 et Tableau 21) afin de comparer les valeurs de sensibilité entre chaque classe d'âge. « O » indique le nombre de cas observés et « E » le nombre des cas espérés ou attendus pour chaque année.

	Nombre de cas de GEA pour CA n°1	Nombre de cas de GEA pour CA n°2	Total
Indicateur positif (I+)	O=137 E=142,5	O=147 E=141,5	284
Indicateur négatif (I-)	O=17 E=11,5	O=6 E=11,5	23
Total	154	153	307

Tableau 19 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge 5-14 ans

$$\chi^2 = 5,61$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 < \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat 5,61, ce qui est supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). Avec un risque de se tromper égal à 5%, l'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est rejetée et la sensibilité de l'algorithme varie de manière significative entre les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (sensibilité respective de 0,89 et 0,96). Ce résultat est contraire à celui déterminé avec le recoupement des intervalles de confiance à 95% car le test di Khi-deux donne un résultat plus précis.

	Nombre de cas de GEA pour CA n°2	Nombre de cas de GEA pour CA n°3	Total
Indicateur positif (I+)	O=147 E=137,3	O=335 E=344,7	482
Indicateur négatif (I-)	O=6 E=15,7	O=49 E=39,3	55
Total	153	384	537

Tableau 20 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans

$$\chi^2 = 9,30$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 < \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat 9,30, ce qui est supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). Avec un risque de se tromper égal à 5%, l'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est rejetée et la sensibilité de l'algorithme varie de manière significative entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans (sensibilité respective de 0,96 et 0,87). Ce résultat est identique à celui déterminé avec le recoupement des intervalles de confiance à 95%.

	Nombre de cas de GEA pour CA n°1	Nombre de cas de GEA pour CA n°3	Total
Indicateur positif (I+)	O=137 E=135,1	O=335 E=336,9	472
Indicateur négatif (I-)	O=17 E=18,9	O=49 E=47,1	66
Total	154	384	538

Tableau 21 : Tableau de contingence pour la sensibilité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge des plus de 15 ans

$$\chi^2 = 0,30$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat 0,30, ce qui est inférieur à la valeur critique à 5% (3,84). L'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est donc validée et la sensibilité de l'algorithme ne varie pas de manière significative entre la classe d'âge 0-4 ans et les plus de 15 ans (sensibilité respective de 0,89 et 0,87). Ce résultat est identique à celui déterminé avec le recoupement des intervalles de confiance à 95%.

Le test du khi-deux a également été réalisé pour comparer les valeurs de spécificité entre chaque classe d'âge, grâce aux tableaux de contingence suivants (Tableau 22, Tableau 23 et Tableau 24) :

	Nombre de cas Témoins pour CA n°1	Nombre de cas Témoins pour CA n°2	Total
Indicateur positif (I+)	O=30 E=31,7	O=21 E=19,3	51
Indicateur négatif (I-)	O=24 E=22,3	O=12 E=13,7	36
Total	54	33	87

Tableau 22 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge 5-14 ans

$$\chi^2 = 0,55$$

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 > \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat 0,55, ce qui est inférieur à la valeur critique à 5% (3,84). L'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est donc validée et la spécificité de l'algorithme ne varie pas de manière significative entre les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (spécificité respective de 0,44 et 0,36). Ce résultat est identique à celui déterminé avec le recoupement des intervalles de confiance à 95%.

	Nombre de cas Témoins pour CA n°2	Nombre de cas Témoins pour CA n°3	Total
Indicateur positif (I+)	O=21 E=7,1	O=78 E=91,9	99
Indicateur négatif (I-)	O=12 E=25,9	O=352 E=338,1	364
Total	33	430	463

Tableau 23 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 \ll \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat un nombre infiniment grand, largement supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). Avec un risque de se tromper égal à 5%, l'hypothèse nulle « H0 »

d'indépendance est rejetée et la spécificité de l'algorithme varie de manière significative entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans (spécificité respective de 0,36 et 0,82). Ce résultat est identique à celui déterminé avec le recouplement des intervalles de confiance à 95%.

	Nombre de cas Témoins pour CA n°1	Nombre de cas Témoins pour CA n°3	Total
Indicateur positif (I+)	O=30 E=12	O=78 E=96	108
Indicateur négatif (I-)	O=24 E=42	O=352 E=334	376
Total	54	430	484

Tableau 24 : Tableau de contingence pour la spécificité de l'algorithme entre la classe d'âge 0-4 ans et la classe d'âge des plus de 15 ans

$$\chi^2 (1 \text{ ddl}, \alpha=5\%) = 3,84 << \chi^2$$

Le calcul du χ^2 donne comme résultat un nombre infiniment grand, largement supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). Avec un risque de se tromper égal à 5%, l'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est rejetée et la spécificité de l'algorithme varie de manière significative entre la classe d'âge 0-4 ans et les plus de 15 ans (spécificité respective de 0,44 et 0,82). Ce résultat est identique à celui déterminé avec le recouplement des intervalles de confiance à 95%.

IV.3.9 Etude des cas avec prescription d'une coproculture

L'étude GEA de l'InVS réalisée par enquête téléphonique entre mai 2009 et avril 2010 révèle que le taux de prescriptions de coprocultures parmi les cas de GEA qui ont consulté est estimé à 7,7% (IC95% : 3,0 – 18,4%), soit 662224 coprocultures en France métropolitaine entre mai 2009 et avril 2010. Cette estimation est du même ordre de grandeur que les 612483 coprocultures remboursées par la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) entre mai 2009 et avril 2010 (source datamart SNIIR-AM NABM code 5207).

On observe cependant que ce taux varie au cours du temps : la variation est saisonnière. La comparaison mensuelle entre janvier 2010 et mars 2013 des estimations du réseau Sentinelles

(consultations) et les données du SNIIR-AM (datamart) montre que la proportion de coprocultures prescrite est en moyenne 11% sur une année, mais maximale (20%) pendant la période estivale (GEA bactérienne estivale) (Cf. Figure 19).

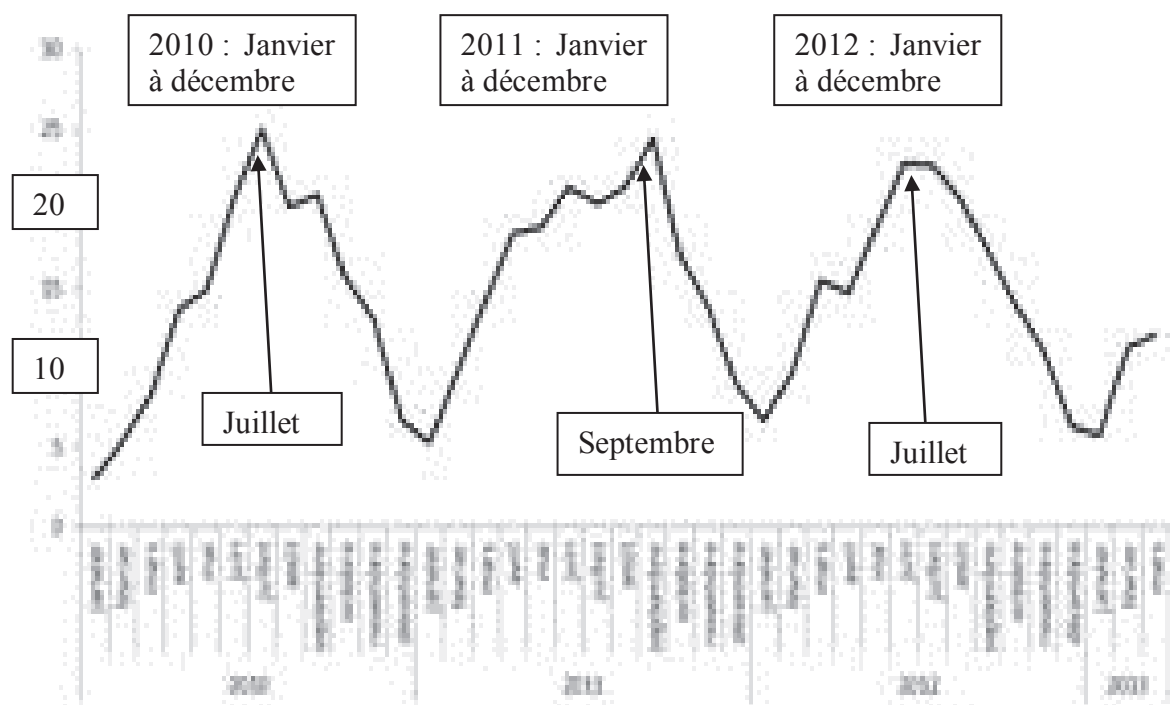


Figure 19 : Pourcentage de coprocultures par mois (nombre de coprocultures remboursées SNIIR-AM / nombre de coprocultures par consultation réseau Sentinelles)

Une étude a été démarrée en juin 2013 en partenariat avec le réseau Sentinelles afin de mieux appréhender la prescription de coprocultures par les médecins généralistes pour diarrhées aiguës en France. Les premiers résultats obtenus entre juin et septembre 2013 montrent que le taux réel de prescription de coprocultures est plus faible que celui attendu : le taux observé est de 8,5% seulement alors que le taux attendu était de 20%.

Ces différentes études montrent que les taux de prescription de coprocultures associées à des cas de GEA médicalisés restent faibles, avec une fluctuation saisonnière très importante et un maximum de prescriptions en période estivale.

Dans le cadre du recueil d'ordonnances en milieu officinal, le nombre de cas de GEA médicalisés associés à une coproculture devrait être faible, d'autant plus que le recueil d'ordonnances a lieu entre janvier et juin, soit en dehors du pic estival. L'information semble cependant intéressante à collecter afin d'étudier l'intérêt ou non de tenir compte de ces prescriptions de coproculture dans l'algorithme. Pour chaque GEA avec prescription de

coproculture, l'objectif est de collecter a minima l'information contenue sur l'ordonnance selon la procédure habituelle et de renseigner les symptômes associés et le motif de prescription de la coproculture.

L'étude actuelle « Officine2014 » recense 7 prescriptions de coprocultures associées à un épisode diarrhéique sur un échantillon total de 310 ordonnances recueillies entre janvier 2014 et juin 2014, soit une proportion de 2,3%. Sur ces 7 épisodes diarrhéiques associés à la prescription d'une coproculture, 4 concernent des cas de GEA et 3 sont relatifs à des diarrhées d'étiologie inconnue. Les symptômes décrits sont des diarrhées intenses et prolongées, associées à des vomissements dans deux des 4 cas de GEA. Parmi les cas de GEA, un cas fait suite à l'ingestion de moules et un autre concerne une diarrhée aiguë bactérienne avec syndrome dysentérique traitée par Ciprofloxacine®. Parmi les 3 cas relatifs à des diarrhées d'étiologie inconnue, deux cas concernent une diarrhée se prolongeant depuis plus de 15 jours avec un résultat de coproculture négatif faisant suspecter un cas de iatrogénie médicamenteuse (Colchimax® +/- Allopurinol®). Le troisième cas fait également référence à un cas de diarrhée aiguë prolongée où la coproculture est négative et où le diagnostic n'a pas encore pu être établi malgré plusieurs examens complémentaires. Deux des 7 prescriptions de coproculture ont été effectuées en février 2014 et les 5 autres entre mai et juin 2014. La moyenne d'âge est de 61 ans, avec un minimum de 23 ans et un maximum de 92 ans.

V. DISCUSSION

V.1 Analyse des performances de l'algorithme en fonction des classes d'âge

Les résultats de l'étude « Officine2014 » montrent que la sensibilité est élevée quelle que soit la classe d'âge mais que la spécificité est faible pour les classes d'âges inférieures à 15 ans. De plus, la spécificité varie beaucoup plus d'une classe d'âge à une autre que la sensibilité. (Cf. Tableau 25).

Les tests du khi-deux, réalisés pour comparer les variations de sensibilité et de spécificité entre chaque tranche d'âge, ont permis d'aboutir aux résultats suivants :

- la sensibilité de l'algorithme varie de manière significative entre les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (0,89 vs. 0,96) ;

- la sensibilité de l'algorithme varie de manière significative entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans (0,96 vs. 0,87) ;
- la sensibilité de l'algorithme est sensiblement identique entre la classe d'âge 0-4 ans et les plus de 15 ans (0,89 vs. 0,87) ;
- la spécificité de l'algorithme est sensiblement identique entre les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans (0,44 vs. 0,36) ;
- la spécificité de l'algorithme varie de manière très significative entre la classe d'âge 5-14 ans et les plus de 15 ans (0,36 vs. 0,82) ;
- la spécificité de l'algorithme varie de manière très significative entre la classe d'âge 0-4 ans et les plus de 15 ans (0,44 vs. 0,82).

Cette variation importante de spécificité entre les classes d'âges les plus jeunes (0-4 ans et 5-14 ans), pour lesquelles la spécificité est relativement très faible, et la classe d'âge des plus de 15 ans s'explique par le nombre élevé de faux positifs (cas Témoins avec indicateur positif) pour les moins de 15 ans par rapport à la classe d'âge supérieure.

En effet, la classe d'âge 0-4 ans comptabilise 55,6% de faux positifs sur le nombre total de cas Témoins, la classe d'âge 5-14 ans en comptabilise 63,6%, alors que la classe d'âge supérieure n'en comptabilise que 18,1%. Pour les classes d'âges les plus jeunes, cela signifie que plus de la moitié des cas Témoins sont détectés comme étant des cas de GEA, le biais est donc très important.

Il est important de noter que l'algorithme est le plus sensible mais le moins spécifique pour la classe d'âge des 5-14 ans, alors que le pourcentage de faux positifs sur la totalité des cas détectés par l'indicateur reste faible (12,5%) (Cf. Tableau 25)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Sensibilité	Spécificité	Faux positifs / Total I+ (%)
0-4 ans inclus (n=208)	0,89	0,44	18,0
5-14 ans inclus (n=186)	0,96	0,36	12,5
≥15 ans (n=814)	0,87	0,82	18,9

Tableau 25 : Sensibilité, spécificité et pourcentage de faux positifs sur la totalité des cas détectés par l'indicateur en fonction des classes d'âge

Pour analyser l'origine de ce biais de l'algorithme (faible spécificité pour les classes d'âge les plus jeunes) et éventuellement tenter de le corriger, chaque classe d'âge est étudiée et les cas responsables de faux positifs sont analysés.

V.1.1 Synthèse des résultats pour chaque classe d'âge

Cumul de données 2012-2013-2014 / Classe d'âge	0-4 ans inclus	5-14 ans inclus	≥15 ans
Totalité échantillon	208	186	814
Nombre de cas de GEA	154	153	384
Pourcentage de GEA (%)	74,04	82,26	47,17
Nombre de cas Témoins	54	33	430
Pourcentage de Témoins (%)	25,96	17,74	52,83
Nombre de filles	100	103	470
Pourcentage de filles (%)	48,08	55,38	57,74
Nombre de garçons	108	83	344
Pourcentage de garçons (%)	51,92	44,62	42,26
Moyenne d'âge (ans)	2,06	9,01	49,9
Moyenne d'âge des cas de GEA (ans)	2,13	8,95	41,47
Moyenne d'âge des cas Témoins (ans)	1,85	9,28	57,43
Nombre moyen de médicaments prescrits	2,02	2,29	1,88
Nombre de faux négatifs	17	6	49
Pourcentage de faux négatifs (%)	8,17	3,23	6,02
Nombre de faux positifs	30	21	78
Pourcentage de faux positifs (%)	14,42	11,29	9,58
Nombre de GEA /I+ (vrais positifs)	137	147	335
Pourcentage de GEA /I+ (%)	65,87	79,03	41,15
Nombre de Témoins /I- (vrais négatifs)	24	12	352
Pourcentage de Témoins /I- (%)	11,54	6,45	43,24
Nombre d'ordonnances préventives responsables de faux positifs	11	5	25
Pourcentage d'ordonnances préventives responsables de faux positifs (%)	36,7	23,8	32,1

Cumul de données 2012-2013-2014 / Classe d'âge	0-4 ans inclus	5-14 ans inclus	≥15 ans
Nombre de monothérapies responsables de faux positifs	19	4	0
Pourcentage de monothérapies responsables de faux positifs (%)	9,1	2,2	0
Nombre de cas indéterminés ou diagnostic inconnu responsables de faux positifs	12	14	26
Pourcentage de cas indéterminés ou diagnostic inconnu responsables de faux positifs (%)	5,8	7,5	3,2

Tableau 26 : Etude des données pour chaque classe d'âge

Dans le tableau ci-dessus (Tableau 26), tous les pourcentages sont calculés sur la base de la totalité de l'échantillon.

V.1.2 Répartition des types de thérapies en fonction des classes d'âge

D'après le Tableau 26, le nombre moyen de médicaments prescrits correspond principalement à des bithérapies. Les figures suivantes (Figure 20, Figure 21 et Figure 22) représentent le pourcentage d'utilisation de chaque type de thérapie pour les cas de GEA et les cas Témoins et en fonction de la classe d'âge.

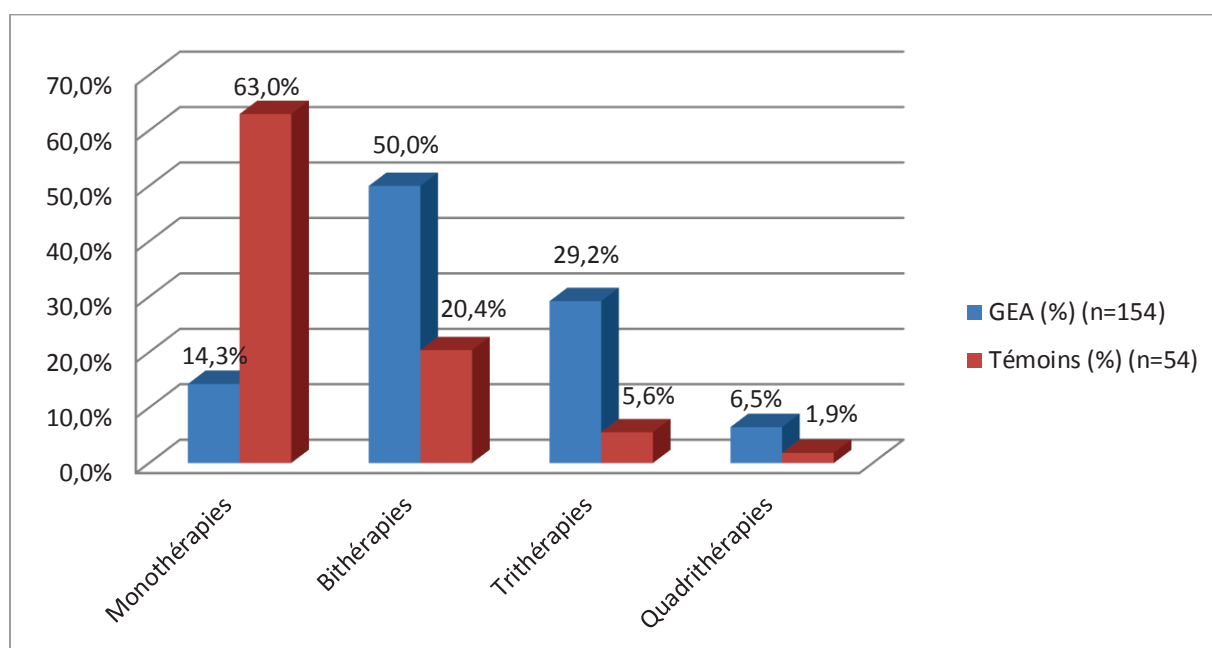


Figure 20 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge 0-4 ans inclus

Pour la classe d'âge 0-4 ans inclus, les cas Témoins sont principalement traités par monothérapies (63%) contre seulement 14,3% pour les cas de GEA. Ce chiffre élevé de traitement par monothérapie chez les cas Témoins est logique pour cette classe d'âge puisqu'il correspond aux recommandations de prescription. En effet, chez les nourrissons et les jeunes enfants, plus sensibles notamment aux effets indésirables des médicaments, le rapport bénéfice/risque de chaque médicament prescrit sera évalué plus sévèrement et les monothérapies sont donc privilégiées autant que possible. Cependant, pour des pathologies épidémiques à risque élevé de contamination et de déshydratation, tel que les GEA, une bithérapie peut plus facilement se justifier, avec par exemple une association d'un SRO et d'un antidiarrhéique. Ainsi, d'après les résultats ci-dessus, 50% des cas de GEA sont traités par bithérapie alors les trithérapies ne représentent plus que 29,2% des cas de GEA. Les quadrithérapies ne sont que très rarement utilisées : 6,5% pour les cas de GEA contre 1,9% pour les cas Témoins.

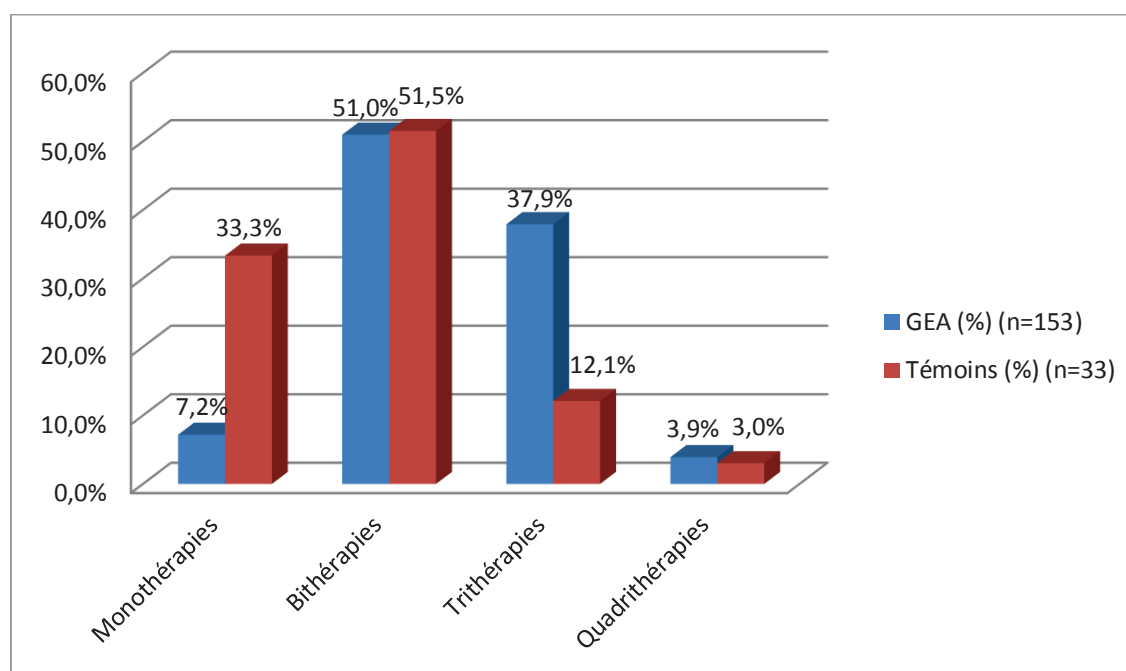


Figure 21 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge 5-14 ans inclus

Pour la classe d'âge 5-14 ans inclus, le graphique ci-dessus (Figure 21) montre que les GEA sont principalement traitées par bithérapies (51%), comme c'est le cas pour la classe d'âge inférieure. La différence avec la classe d'âge inférieure est une plus forte proportion de traitement par bithérapie et trithérapie. En effet, on observe un glissement du traitement des cas Témoins davantage vers les bithérapies : les traitements par monothérapies ne représentent plus que 33,3% des cas Témoins alors que les bithérapies représentent 51,5%,

soit plus qu'un doublement de la valeur par rapport à la classe d'âge inférieure. Le nombre de trithérapies a également doublé (passage de 5,6% à 12,1%). Pour les cas de GEA, les traitements par trithérapie ont également augmenté (passage de 29,2% à 37,9%). De fait, la proportion des traitements par monothérapie a environ diminué de moitié par rapport à la classe d'âge inférieure, que ce soit pour les cas de GEA (passage de 14,3% à 7,2%) ou pour les cas Témoins (passage de 63% à 33,3%).

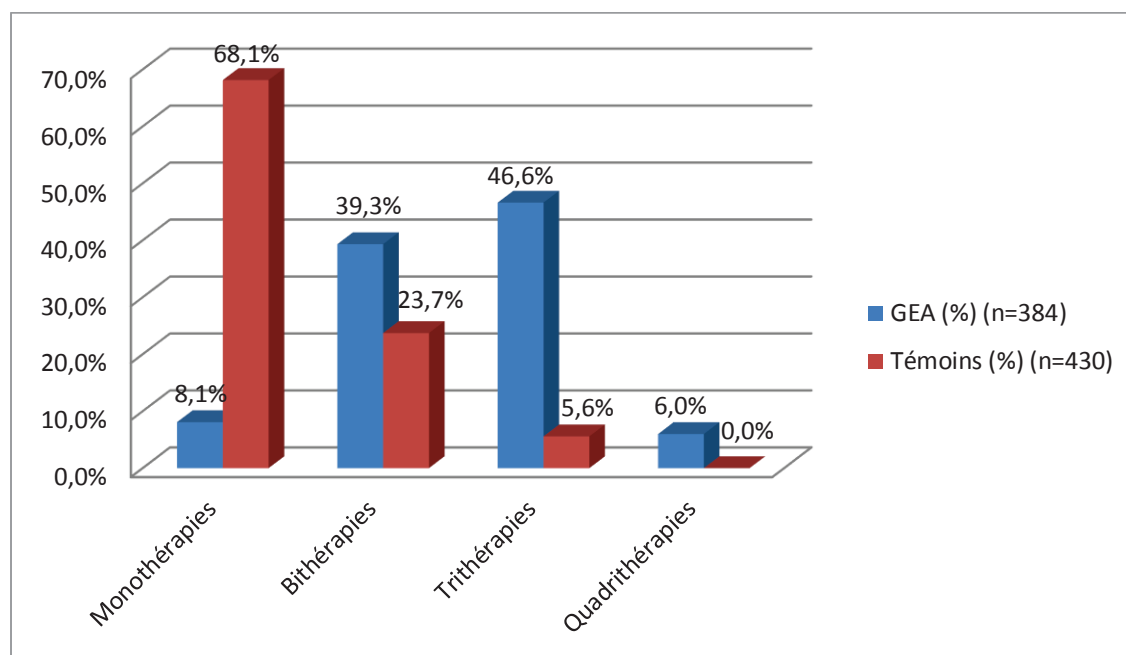


Figure 22 : Comparaison de la répartition des types de thérapies en fonction des cas de GEA et des cas Témoins pour la classe d'âge ≥ 15 ans

Pour la classe d'âge des plus de 15 ans, le graphique ci-dessus (Figure 22) montre que les cas de GEA sont principalement traités par bi- et trithérapies (respectivement 39,3% et 46,6%), alors que les cas Témoins sont très majoritairement traités par monothérapie (68,1%). Par rapport aux classes d'âge inférieures la proportion de traitement des GEA par trithérapie a augmenté, dépassant même le nombre de traitements par bithérapie : 46,6% des cas de GEA sont traités par trithérapie contre 39,3% pour les bithérapies.

V.1.3 Etiologies des cas Témoins

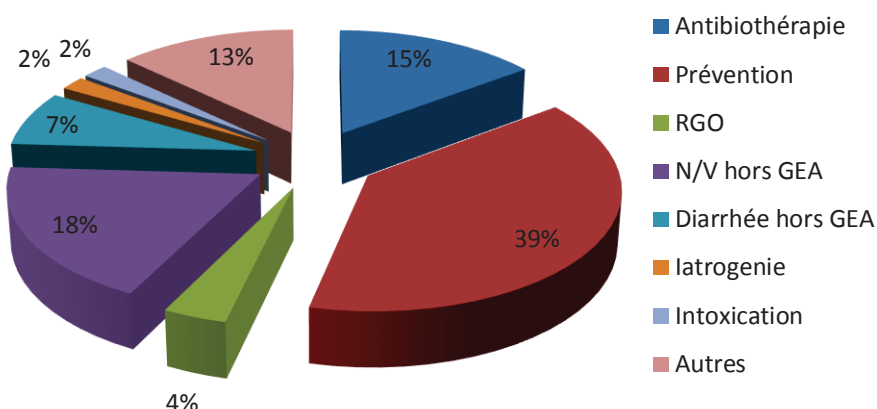


Figure 23 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge 0-4 ans inclus (n=54)

Parmi les cas Témoins de la classe d'âge 0-4 ans, qui recense 54 cas, 39% concernent des traitements préventifs ou des traitements d'avance pour disposer des médicaments en temps voulu dans l'armoire à pharmacie. En effet, le risque de déshydratation sévère étant très grand et l'état général des nourrissons et des jeunes enfants se dégradant très rapidement suite à des épisodes de diarrhées aiguës et/ou de vomissements, il est commode et rassurant, voire même indispensable pour les parents de disposer d'une avance de médicaments antidiarrhéiques et antiémétiques au domicile.

Après les traitements préventifs, 18% des cas Témoins sont traités pour des nausées et/ou vomissements hors GEA, pouvant avoir diverses étiologies. Les nausées et vomissements sont effectivement très fréquents chez les nourrissons et les jeunes enfants et constituent un motif important de consultation.

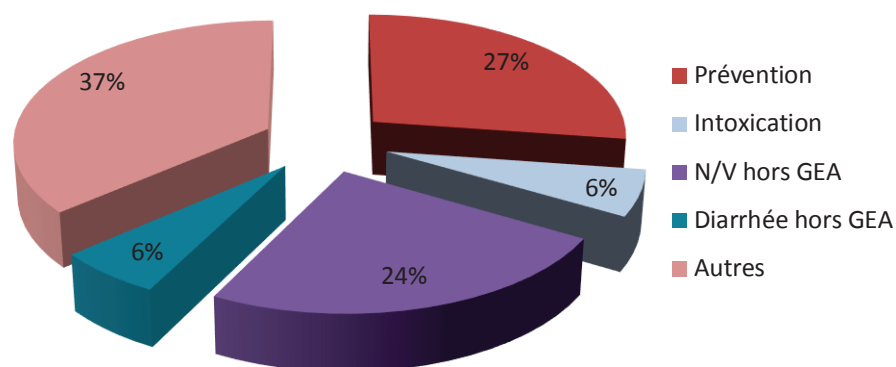


Figure 24 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge 5-14 ans inclus (n=33)

Parmi les cas Témoins de la classe d'âge 5-14 ans, qui recense 33 cas, 27% concernent des traitements préventifs ou de réapprovisionnement de l'armoire à pharmacie. Les nausées et vomissements hors GEA constituent, comme pour la classe d'âge inférieure, un motif important de consultation : 24% des cas Témoins sont traités pour ces symptômes.

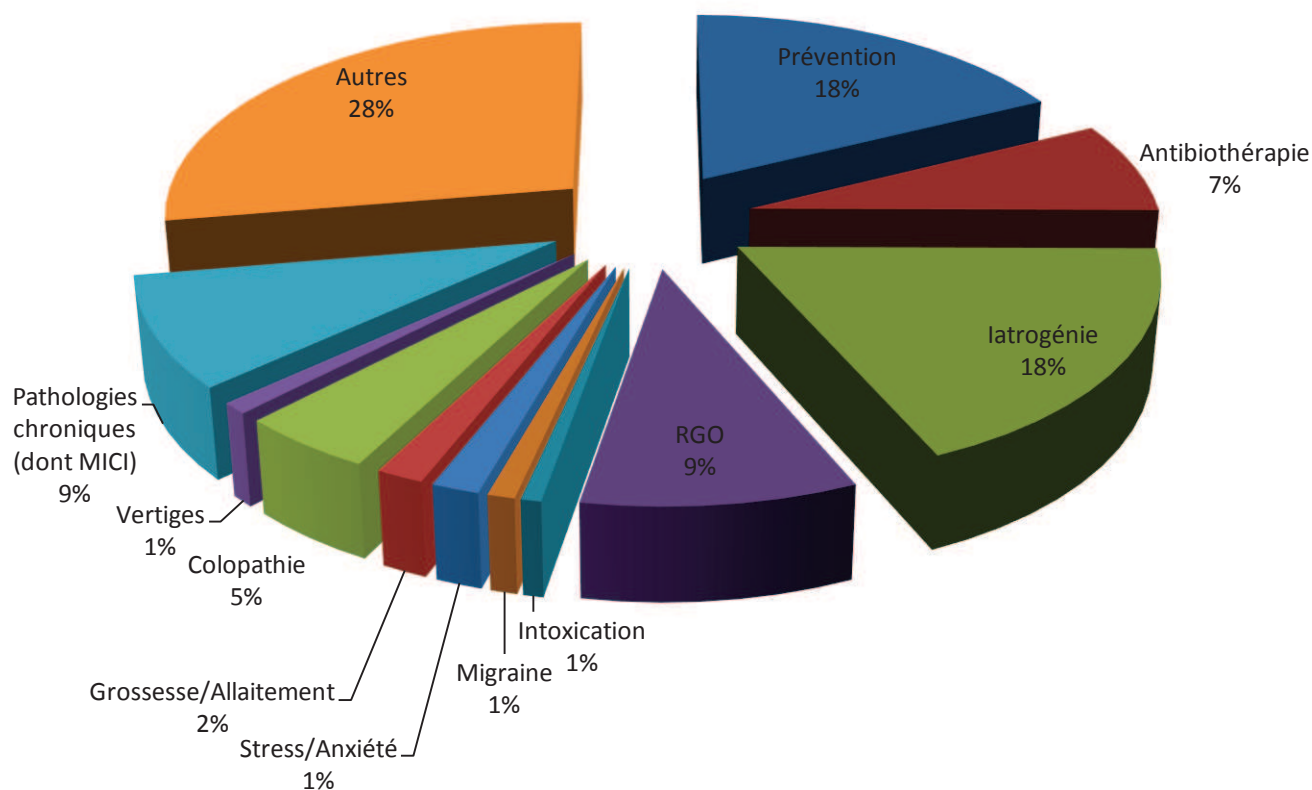


Figure 25 : Etiologies des cas Témoins pour la classe d'âge ≥15 ans (n=430)

Parmi les cas Témoins de la classe d'âge des plus de 15 ans, 18% concernent des traitements préventifs ou de réapprovisionnement de l'armoire à pharmacie.

Pour cette classe d'âge de beaucoup plus grande étendue par rapport aux deux précédentes et qui comptabilise donc 430 cas, on note une plus grande disparité dans les étiologies des cas Témoins. L'avancée dans l'âge fait notamment apparaître des traitements pour pathologies chroniques telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), à savoir maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Les traitements pour pathologies chroniques représentent 9% des cas témoins et les colopathies 5%. L'avancée dans l'âge fait également apparaître une part importante due à l'iattrogénie médicamenteuse, soit 18% des cas Témoins.

D'après le Tableau 26, on constate une plus forte proportion de cas Témoins chez les adultes que chez les enfants : pour les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans, les cas Témoins ne représentent respectivement que 26% et 18% de l'échantillon global de chaque classe d'âge

alors qu'ils atteignent 53% pour les plus de 15 ans. Cette plus forte proportion des cas Témoins chez les adultes s'explique d'une part par l'apparition de pathologies témoins diverses et multiples, propres à l'adulte (Cf. Figure 25), et d'autre part par l'étendue de la classe d'âge des plus de 15 ans par rapport à celles, plus restreintes, des 0-4 ans et 5-14 ans.

V.1.4 Essais d'homogénéisation de la spécificité de l'algorithme en fonction des critères responsables de faux positifs

Pour les classes d'âge les plus jeunes, l'algorithme est très sensible mais peu spécifique, ce qui constitue un biais de l'algorithme qu'il serait intéressant de corriger. L'étude consiste à rétablir une spécificité plus homogène entre les classes d'âge en faisant varier les critères responsables de faux positifs. Les hypothèses suivantes ont été formulées comme étant des facteurs responsables de faux positifs et qui pourraient donc expliquer une spécificité de l'algorithme chez les jeunes enfants bien inférieure à celle observée chez l'adulte et le jeune de plus de 15 ans :

- Biais de recueil plus important pour les enfants :

Une piste d'explication serait que le diagnostic rapporté par les parents pour leurs enfants est susceptible d'être moins fiable que celui rapporté par le patient pour lui-même, étant donné qu'il fait intervenir un intermédiaire. Après concertation avec plusieurs médecins généralistes, il s'avère toutefois que ce biais de retranscription du diagnostic par les parents reste probablement très marginal.

Cependant, à ce premier intermédiaire s'ajoute parfois un second intermédiaire, la personne allant chercher les médicaments à la pharmacie pour l'enfant n'étant pas toujours la même que celle qui a accompagné l'enfant chez le médecin. Ce biais « d'intermédiaire » se base sur une hypothèse qu'il conviendrait d'explorer dans une future étude. Ainsi, il pourrait s'avérer intéressant de recueillir un nouveau critère : interroger le patient pour savoir si les médicaments délivrés sont pour lui-même ou pour une tierce personne afin de distinguer les « délivrances personnelles » des « délivrances par l'intermédiaire d'un tiers ». L'étude du comportement de l'algorithme en fonction de ce nouveau critère « intermédiaire ou non » permettrait de voir s'il a un impact sur la sensibilité et la spécificité.

Il peut également exister un biais « d'interrogatoire », notamment lorsqu'il s'agit de sujets tabous ou des diagnostics lourds (par exemple diarrhée liée au VIH, au traitement d'un cancer...). De même, l'emploi de synonymes de gastro-entérite par les médecins (par exemple « grippe intestinale ») peut être mal interprété par les patients, c'est-à-dire peut ne pas être associé à un cas GEA. La méthodologie de recueil des données permet normalement de s'affranchir de ce dernier biais de « synonymes » en rectifiant le diagnostic rapporté au vu des symptômes décrits et en se basant sur la définition d'une GEA.

- Une part de prévention plus importante chez les enfants que chez les adultes :

L'hypothèse d'une part de prévention plus importante chez les enfants que chez les adultes s'expliquerait par un besoin d'être rassuré des parents d'une part, et une plus grande sensibilité des enfants face aux pathologies d'autre part, notamment celles à l'origine de déshydratation comme les GEA. Cette hypothèse se base sur l'interprétation faite ci-dessus des Figure 23 et Figure 24 : pour les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans, respectivement 39% et 27% des cas Témoins sont relatifs à des traitements préventifs ou de réapprovisionnement de l'armoire à pharmacie.

La question est donc de savoir comment se comporte l'algorithme en excluant les ordonnances préventives responsables de faux positifs, sachant que pour les classes d'âge 0-4 ans et 5-14 ans respectivement 36,7% et 23,8% des ordonnances préventives sont responsables de faux positifs.

Le tableau suivant est extrait du Tableau 26 :

Cumul de données 2012-2013-2014 / Classe d'âge	0-4 ans inclus	5-14 ans inclus	≥15 ans
Totalité échantillon	208	186	814
Nombre d'ordonnances préventives responsables de faux positifs	11	5	25
Pourcentage d'ordonnances préventives responsables de faux positifs (%)	36,7	23,8	32,1

- L'intégration dans l'algorithme des monothérapies chez les enfants :

Le fait que l'algorithme puisse intégrer les monothérapies chez les enfants de moins de 15 ans en tant que GEA (critère d'inclusion) permet de gagner en sensibilité. Or on constate que si l'on exclut dans les faux positifs les ordonnances préventives, les cas restants sont traités exclusivement par monothérapies. Ceci laisse à penser que l'inclusion des monothérapies dans les cas de GEA induit une perte de spécificité. Autrement dit, l'inclusion des monothérapies permettrait un gain de sensibilité au détriment de la spécificité.

La question est donc de savoir comment se comporte l'algorithme d'une part en excluant les monothérapies responsables de faux positifs chez les enfants et, d'autre part, en supprimant le critère d'inclusion des monothérapies. La suppression de ce critère revient à faire passer les monothérapies avec cas Témoins/I+ (monothérapies responsables de faux positifs) et les monothérapies avec cas de GEA/I+ (monothérapies responsables de vrais positifs) respectivement en cas Témoins/I- et cas de GEA/I-.

Le tableau suivant synthétise les différentes proportions de monothérapies responsables de faux positifs et vrais positifs pour chaque classe d'âge :

Cumul de données 2012-2013-2014 / Classe d'âge	0-4 ans inclus	5-14 ans inclus
Totalité échantillon	208	186
Nombre de monothérapies responsables de faux positifs	19	4
Pourcentage de monothérapies responsables de faux positifs (%)	9,1	2,2
Nombre de monothérapies responsables de vrais positifs	14	11
Pourcentage de monothérapies responsables de vrais positifs (%)	6,7	5,9

- Une proportion importante de cas Témoins pour lesquels le diagnostic est inconnu ou indéterminé, potentiellement responsables de faux positifs :

Ces cas comptabilisent notamment les cas de nausées et/ou vomissements hors GEA et les cas de diarrhées hors GEA, ce qui représente, avec les cas de prévention, plus de la moitié des cas Témoins chez les enfants (Cf. Figure 23 et Figure 24).

Le tableau suivant, extrait du Tableau 26, résume les différentes proportions en fonction des classes d'âge des cas Témoins responsables de faux positifs avec diagnostic inconnu ou indéterminé :

Cumul de données 2012-2013-2014 / Classe d'âge	0-4 ans inclus	5-14 ans inclus	≥15 ans
Totalité échantillon	208	186	814
Nombre de cas indéterminés ou diagnostic inconnu responsables de faux positifs	12	14	26
Pourcentage de cas indéterminés ou diagnostic inconnu responsables de faux positifs (%)	5,8	7,5	3,2

On peut supposer que ces situations où le diagnostic est inconnu ou indéterminé proviennent en partie du biais de recueil explicité ci-dessus et/ou de cas nommés « border line », où les symptômes sont « GEA-like » mais classés hors GEA. Ces cas « border line » constituent tout le problème des diagnostics posés sur un ensemble de symptômes décrits par le patient et qui doivent coïncider parfaitement ou non à une définition générale.

- Le premier objectif est donc de recalculer la spécificité de l'algorithme en supprimant de l'échantillon les facteurs responsables de faux positifs déterminés ci-dessus :

- En excluant les ordonnances préventives responsables de faux positifs :

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 0-4 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	137	19	156
Indicateur négatif (I-)	17	24	41
Total	154	43	197

Tableau 27 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 5-14 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	147	16	163
Indicateur négatif (I-)	6	12	18
Total	153	28	181

Tableau 28 : Tableau de contingence hors ordonnances préventives responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Spécificité sur l'échantillon global	IC 95	Spécificité hors ordonnances préventives	IC 95
0-4 ans inclus	0,44	[0,31-0,58]	0,56	[0,41-0,71]
5-14 ans inclus	0,36	[0,20-0,53]	0,43	[0,25-0,61]

Tableau 29 : Comparaison de la spécificité avec et hors ordonnances préventives responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)

- En excluant les monothérapies responsables de faux positifs :

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 0-4 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	137	11	148
Indicateur négatif (I-)	17	24	41
Total	154	35	189

Tableau 30 : Tableau de contingence hors monothérapies responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 5-14 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	147	17	164
Indicateur négatif (I-)	6	12	18
Total	153	29	182

Tableau 31 : Tableau de contingence hors monothérapies responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Spécificité sur l'échantillon global	IC 95	Spécificité hors monothérapies	IC 95
0-4 ans inclus	0,44	[0,31-0,58]	0,69	[0,53-0,84]
5-14 ans inclus	0,36	[0,20-0,53]	0,41	[0,23-0,59]

Tableau 32 : Comparaison de la spécificité avec et hors monothérapies responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)

- En excluant les diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs :

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 0-4 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	137	18	155
Indicateur négatif (I-)	17	24	41
Total	154	42	196

Tableau 33 : Tableau de contingence hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 5-14 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	147	7	154
Indicateur négatif (I-)	6	12	18
Total	153	19	172

Tableau 34 : Tableau de contingence hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Spécificité sur l'échantillon global	IC 95	Spécificité hors diagnostics inconnus ou indéterminés	IC 95
0-4 ans inclus	0,44	[0,31-0,58]	0,57	[0,42-0,72]
5-14 ans inclus	0,36	[0,20-0,53]	0,63	[0,41-0,85]

Tableau 35 : Comparaison de la spécificité avec et hors diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)

Le tableau suivant (Tableau 36) résume les différentes valeurs de spécificité obtenues en excluant successivement chacun des facteurs responsables de faux positifs :

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Spécificité sur l'échantillon global	Spécificité hors ordonnances préventives	Spécificité hors monothérapies	Spécificité hors diagnostics inconnus ou indéterminés
0-4 ans inclus	0,44	0,56	0,69	0,57
5-14 ans inclus	0,36	0,43	0,41	0,63

Tableau 36 : Comparaison de la spécificité en fonction des facteurs responsables de faux positifs chez les enfants (données cumulées 2012-2013-2014)

En conclusion, nous constatons que la spécificité la plus élevée pour la classe d'âge 0-4 ans est obtenue en excluant les monothérapies responsables de faux positifs ($Sp=0,69$) et que la spécificité la plus élevée pour la classe d'âge 5-14 ans est obtenue en excluant les diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs ($Sp=0,63$).

Cependant, les valeurs de spécificité obtenues en excluant les facteurs de faux positifs ne parviennent pas à homogénéiser la spécificité entre les classes d'âge, la spécificité chez les plus de 15 ans restant relativement supérieure ($Sp=0,82$). Les facteurs identifiés comme étant responsables de faux positifs ne sont donc pas les seuls éléments explicatifs de la faible spécificité de l'algorithme chez les jeunes enfants.

- Le second objectif est de modifier le critère d'inclusion des monothérapies chez les enfants afin de voir si l'on obtient une homogénéisation de la sensibilité et de la spécificité chez les enfants par rapport aux adultes :

En supprimant le critère d'inclusion des monothérapies chez les enfants, les résultats en terme de sensibilité et de spécificité de l'algorithme sont les suivants :

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 0-4 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	123	11	134
Indicateur négatif (I-)	31	43	74
Total	154	54	208

Tableau 37 : Tableau de contingence sans inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 0 à 4 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge 5-14 ans inclus	Nombre de cas de GEA	Nombre de cas Témoins	Total
Indicateur positif (I+)	136	17	153
Indicateur négatif (I-)	17	16	33
Total	153	33	186

Tableau 38 : Tableau de contingence sans inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 5 à 14 ans inclus (données cumulées 2012-2013-2014)

Cumul données 2012-2013-2014 / Classe d'âge :	Sensibilité hors monothérapies	IC 95	Spécificité hors monothérapies	IC 95
0-4 ans inclus	0,80	[0,74-0,86]	0,80	[0,69-0,90]
5-14 ans inclus	0,89	[0,84-0,94]	0,48	[0,31-0,66]

Tableau 39 : Sensibilité et spécificité sans inclusion par l'algorithme des monothérapies chez les enfants

Les résultats de sensibilité et de spécificité obtenus ci-dessus en excluant de l'algorithme les monothérapies chez les enfants sont comparés à la sensibilité et la spécificité de l'algorithme de base :

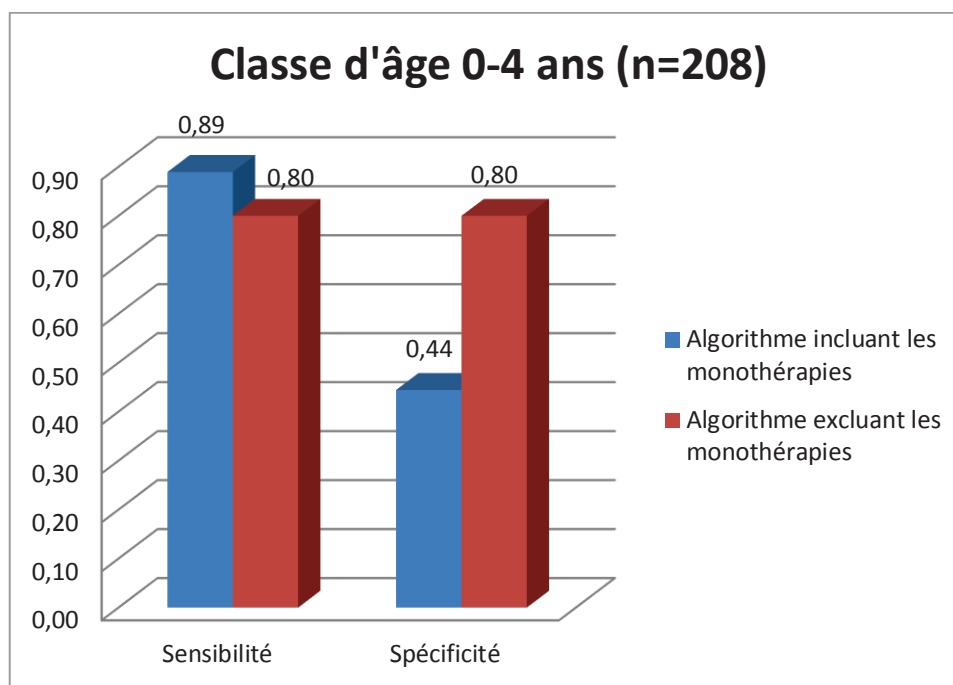


Figure 26 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction de la présence ou non du critère d'inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 0-4 ans

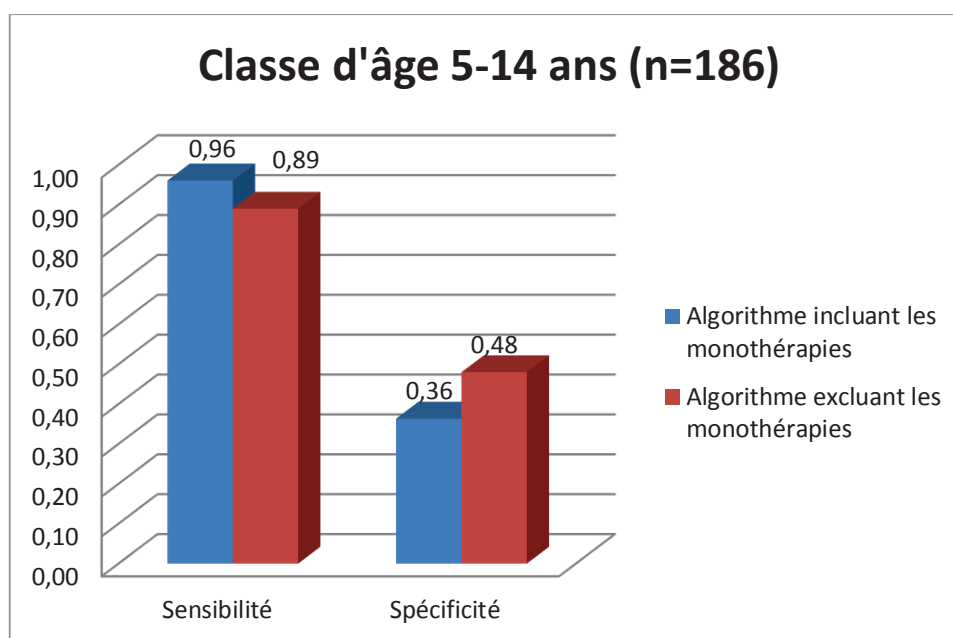


Figure 27 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction de la présence ou non du critère d'inclusion des monothérapies pour la classe d'âge 5-14 ans

En conclusion, il apparaît que le fait de ne pas inclure dans l'algorithme les monothérapies chez les enfants induit comme prévu une perte de sensibilité et un gain de spécificité. La perte de sensibilité reste cependant très faible alors que le gain de spécificité est non négligeable, surtout pour la classe d'âge 0-4 ans pour laquelle on observe une réelle homogénéisation des valeurs de sensibilité et de spécificité par rapport aux adultes.

V.2 Comparaison des performances de l'algorithme entre les données de 2012 et celles de 2014

Les données recueillies en 2012 et celles recueillies en 2014 en milieu officinal selon la même méthodologie ont permis d'aboutir à une sensibilité de l'algorithme respectivement de 0,91 et 0,87 et à une spécificité respectivement de 0,69 et 0,89.

Le test du khi-deux a été réalisé afin de comparer les performances de l'algorithme entre les données de 2012 et celles de 2014. Les résultats suivants ont été obtenus :

- Concernant la sensibilité, le calcul du χ^2 donne comme résultat 1,61, ce qui est inférieur à la valeur critique à 5% (3,84). L'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est donc validée et la sensibilité de l'algorithme ne varie pas de manière significative entre les données de 2012 et celles de 2014.
- Concernant la spécificité, le calcul du χ^2 donne comme résultat 25,2, ce qui est supérieur à la valeur critique à 5% (3,84). L'hypothèse nulle « H0 » d'indépendance est donc rejetée et la spécificité de l'algorithme varie de manière significative entre les données de 2012 et celles de 2014.

Ces résultats permettent d'aboutir à la conclusion que les performances de l'algorithme sont identiques en terme de sensibilité entre 2012 et 2014 (0,91 vs. 0,87) mais que la spécificité est augmentée, le gain de spécificité étant significatif entre 2012 et 2014 (0,69 vs. 0,89).

En 2014, 6,8% de faux positifs sur l'échantillon total ont été comptabilisés ce qui est relativement faible comparé aux résultats de 2012 (12,2% de faux positifs recensés en 2012). Ceci explique que la valeur de la spécificité soit relativement meilleure en 2014 (0,89 vs. 0,69).

V.3 Limites de l'indicateur et axes d'amélioration de l'algorithme de l'InVS

V.3.1 Limites de l'indicateur de l'InVS

L'InVS estime qu'environ deux tiers des cas de GEA sont non médicalisés et/ou font l'objet d'une automédication et sont donc non visibles par l'algorithme. En effet, une étude de l'InVS en population générale réalisée sur une période d'un an entre mai 2009 et avril 2010 en France métropolitaine a révélé que seuls 33,4% des cas de GEA vont consulter un médecin, que 76,3% des cas de GEA ont recours aux médicaments et que 50,8% d'entre eux utilisent l'automédication via le stock dans leur armoire à pharmacie familiale ou via les médicaments OTC. Force est de constater que cette part non négligeable n'est pas prise en compte par l'indicateur de l'InVS, basé sur les médicaments remboursés comme marqueurs, et ce mode de recueil de données tend donc à sous-estimer l'incidence réelle des GEA.

V.3.2 Pistes d'amélioration de l'algorithme de l'InVS

Certains axes de progrès ont été identifiés, notamment parmi les critères d'exclusion, afin d'améliorer les performances de l'algorithme, en réduisant les cas identifiés comme étant responsables de faux positifs ou de faux négatifs :

V.3.2.1 Critères d'exclusion : Nombre de boîtes maximum par classe et bithérapie

Citons un cas réel de GEA exclu par l'algorithme sur la base de ce critère discriminant sur le nombre de boîte : il s'agit d'une prescription de trois boîtes de Racécadotril chez un nourrisson pesant 15 kg sous forme de sachets-dose à 10 mg (TIORFAN® Nourrissons), alors que la posologie recommandée est de 1,5 mg/kg et par prise, 3 fois par jour pendant 5 jours, soit 2 sachets-dose par prise 3 fois par jour, soit 6 sachets par jour, soit un maximum de deux boîtes (à 16 sachets-dose par boîte) pour couvrir la période de traitement. Le nombre de boîte est donc effectivement trop élevé par rapport à la pathologie concernée, ce qui exclut le cas de GEA. Cependant, les antidiarrhéiques peuvent être prescrit pour une durée maximale de 7 jours (source Dorosz), ce qui rapporte le nombre de boîte à trois, comme prescrit sur l'ordonnance. L'ordonnance en question aurait donc été exclue à tort. On peut également se poser la question de savoir si, chez un nourrisson de moins de 30 mois mais pesant plus de 15 kg, le nombre maximal de deux boîtes serait dépassé. Cette situation témoigne du fait que

l'algorithme ne tient pas compte des cas particuliers, expliquant quelques uns des faux négatifs, soit des cas de GEA réels exclus par l'algorithme.

V.3.2.2 Critères d'exclusion : Médicaments excluant

La présence d'un médicament excluant ou éliminatoire sur une ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments cibles d'une GEA est un critère d'exclusion d'un cas de GEA. C'est notamment le cas de certains médicaments d'exception, notamment les antiémétiques de type Sétrons utilisés en préventif et en curatif des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Ces médicaments d'exception sont prescrits sur des ordonnances spécifiques à plusieurs volets, donc le plus souvent à part des autres traitements, notamment à part d'éventuels médicaments cibles co-prescrits. Le critère d'exclusion ne s'applique donc plus s'il existe deux ordonnances séparées. Il pourrait en résulter des faux positifs et il serait donc judicieux de les considérer comme « excluant » même s'ils sont prescrits sur une ordonnance parallèle.

Dans la présente étude, d'autres critères ont permis d'exclure ces ordonnances concernant des pathologies cancéreuses et aucun faux positif n'a été recensé.

V.3.2.3 Metformine et diarrhées iatrogènes

L'étude actuelle « Officine2014 » a permis de constater que les antidiabétiques oraux (ADO) et principalement la Metformine sont responsables de 15% des diarrhées iatrogènes chez les cas Témoins après la Colchicine (34%). Or la Metformine, contrairement à la Colchicine, ne fait pas partie des médicaments dits « excluant » ou éliminatoires. Le fait d'inclure la Metformine dans les médicaments excluant permettrait d'éviter d'éventuels faux positifs dans les futures études.

V.3.2.4 Classement du Météospasmyl® dans les spasmolytiques

Le Météospasmyl® a été considéré comme un spasmolytique (S) dans la présente étude par souci de cohérence avec les études des années précédentes, réalisées sur le même modèle et selon la même méthodologie. Or ce médicament n'est pas inclus dans la liste des médicaments « cibles » issue de l'InVS, bien qu'il soit utilisé à hauteur de 82,4% dans le traitement des GEA, selon les données de l'étude « Officine2014 ».

L'étude montre que le Météospasmyl® est prescrit quel que soit l'âge, le patient le plus jeune recensé ayant 13 ans et le plus âgé 88 ans, et la moyenne d'âge étant de 38,2 ans.

L'objectif est de calculer la sensibilité et la spécificité de l'algorithme selon le classement du Météospasmyl® (abrégé « Met ») dans les spasmolytiques (Met=S) ou non (Met≠S), afin de déterminer l'influence de ce classement sur les performances de l'algorithme. Les résultats obtenus sont regroupés dans la figure suivante (Figure 28) :

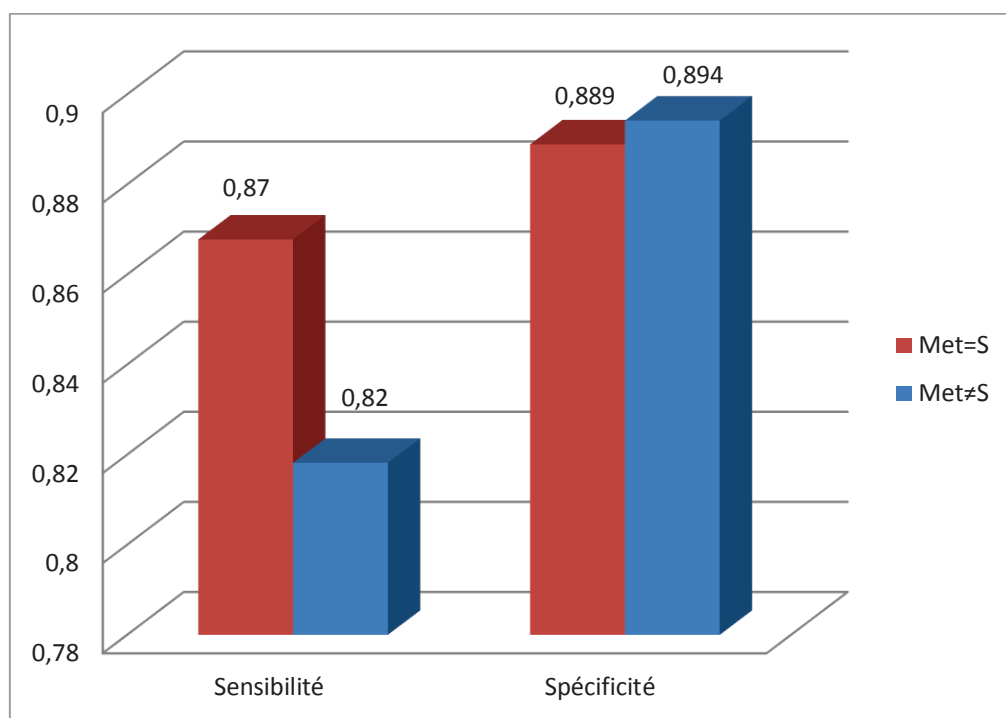


Figure 28 : Comparaison de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme en fonction du classement du Météospasmyl® dans les spasmolytiques

La figure ci-dessus (Figure 28) montre que le fait de ne pas classer le Météospasmyl® dans les spasmolytiques induit une perte de sensibilité significative de l'algorithme (0,82 vs. 0,87) par rapport à son classement au sein des spasmolytiques. En revanche, la spécificité de l'algorithme est maintenue : bien que très légèrement augmentée, la spécificité ne subit pas de variation significative (0,894 vs. 0,889).

La diminution de la sensibilité de l'algorithme s'explique par le fait que le Météospasmyl® est un médicament majoritairement utilisé dans le traitement des GEA (82,4% d'utilisation dans cette indication), ce qui justifie son classement dans les médicaments « cibles » au sein des spasmolytiques. Le fait de ne pas classer le Météospasmyl® dans les spasmolytiques induit en

effet une majoration des cas de faux négatifs, l'algorithme détectant à tort de cas de GEA comme étant des non cas.

Les résultats obtenus sont donc en faveur du classement du Météospasmyl® dans les spasmolytiques fréquemment utilisés dans le traitement des GEA, c'est-à-dire dans les médicaments « cibles ».

VI. CONCLUSION

Dans un objectif de surveillance épidémiologique des GEA médicalisées, l'étude « Officine2014 » a permis de recueillir 310 ordonnances, sur lesquelles l'application de l'algorithme de discrimination de l'InVS a montré des performances tout à fait pertinentes en terme de détection des GEA.

L'analyse des étiologies chez les cas Témoins révèle une grande diversité de pathologies. L'analyse de l'étiologie des faux positifs détectés par l'algorithme montre qu'ils proviennent principalement d'ordonnances émises à titre préventif ou dans un but de réapprovisionnement de l'armoire à pharmacie familiale (38,1%) pour anticiper une éventuelle GEA. Les ordonnances prescrites en prévention d'un voyage à l'étranger représentent également une part non négligeable des faux positifs (19%). Si l'on exclut de l'échantillon ces ordonnances préventives à l'origine de faux positifs, la spécificité augmente légèrement mais de manière non significative (0,95 vs. 0,89).

Les résultats de l'étude réalisée en fonction des tranches d'âge sur les données agrégées de 2012, 2013 et 2014, qui comptabilise au total 1208 ordonnances, montrent que la sensibilité de l'algorithme est élevée quelle que soit la classe d'âge mais que la spécificité est relativement plus faible pour les classes d'âges inférieures à 15 ans. De plus, les variations de spécificité entre les classes d'âge sont plus significatives que les variations de sensibilité.

La spécificité de l'algorithme pour les classes d'âge les plus jeunes a été recalculée en supprimant de l'échantillon les facteurs identifiés comme responsables de faux positifs. Il apparaît que la spécificité la plus élevée pour la classe d'âge 0-4 ans est obtenue en excluant

les monothérapies responsables de faux positifs ($Sp=0,69$ vs. $0,44$) et que la spécificité la plus élevée pour la classe d'âge 5-14 ans est obtenue en excluant les diagnostics inconnus ou indéterminés responsables de faux positifs ($Sp=0,63$ vs. $0,36$). En revanche, l'exclusion des ordonnances préventives ne tend pas à rétablir des valeurs acceptables de spécificité. Cet essai d'homogénéisation des valeurs de spécificité n'est cependant pas totalement satisfaisant puisque la spécificité chez les plus de 15 ans reste relativement supérieure ($Sp=0,82$). Les facteurs identifiés comme étant responsables de faux positifs ne sont donc pas les seuls éléments explicatifs de la faible spécificité de l'algorithme chez les jeunes enfants.

En revanche, si l'on exclut de l'algorithme la possibilité d'avoir des cas de GEA avec monothérapies chez les enfants de moins de 15 ans, on observe une légère diminution de la sensibilité pour la classe d'âge 0-4 ans ($0,80$ vs. $0,89$) et pour la classe 5-14 ans ($0,89$ vs. $0,96$) et un gain significatif de la spécificité, plus particulièrement pour la classe 0-4 ans ($0,80$ vs. $0,44$) que pour la classe 5-14 ans ($0,48$ vs. $0,36$). Le fait de ne pas inclure dans l'algorithme les monothérapies chez les enfants a donc permis d'homogénéiser les valeurs de sensibilité et de spécificité pour la classe d'âge 0-4 ans par rapport aux adultes.

Concernant les performances de l'algorithme, les autres pistes d'amélioration retenues sont les suivantes :

- Certains médicaments « excluant » sont des médicaments d'exception (notamment les antiémétiques utilisés en cancérologie) et sont donc prescrits sur des ordonnances spécifiques, à part des autres traitements, ce qui ne leur permet plus d'exercer leur action discriminante. Il pourrait en résulter des faux positifs et il serait donc judicieux de les considérer comme « excluant » même s'ils sont prescrits sur une ordonnance parallèle.
- L'inclusion de la Metformine dans les médicaments « excluant » permettrait d'éviter d'éventuels faux positifs.
- Le classement du Météospasmyl® dans les médicaments « cibles » au sein des spasmolytiques permet un gain de sensibilité significatif en raison de la fréquence de sa prescription pour les cas de GEA.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Barats A., Floret D. (2005). Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson et l'enfant. *La revue du praticien*, 55, 2065-2070
- [2] Flahault A., Hanslik T. Epidémiologie des gastro-entérites virales en France et en Europe. Base documentaire internet de l'Inserm, publication dans « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine », 11/2010, <http://www.hal.inserm.fr/inserm-00804679>, consulté en septembre 2014.
- [3] Site Internet de l'Institut de Veille Sanitaire, www.invs.sante.fr, consulté en août 2014
- [4] Site internet du Réseau Sentinelles, Bilan annuel 2013, www.websenti.u707.jussieu.fr, consulté en septembre 2014
- [5] Van Cauteren D., De Valk H., Vaux S., Le Strat Y., Vaillant V. (2011). Burden of acute gastroenteritis and healthcare-seeking behaviour in France: a population-based study. *Epidemiol. Infect.*, Cambridge University Press, doi:10.1017/S0950268811000999, 1-9.
- [6] Bounoure F., Beaudeau P., Mouly D., Skiba M., Lahiani-Skiba M. (2010). Syndromic surveillance of acute gastroenteritis based on drug consumption. *Epidemiol. Infect.*, Cambridge University Press, doi:10.1017/S095026881000261X, 1-8.
- [7] Site Internet de la Société Nationale Française de Gastroentérologie, www.snfge.asso.fr, consulté en mars 2014
- [8] Rabaud.C. (2004) Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement) ; *La revue du praticien* ; 54 ; 427-434
- [9] Breton A., Items 194: diarrhée aiguë et déshydratation, Faculté de Médecine de Toulouse, www.medecine.ups.tlse.fr, consulté en juin 2014
- [10] Breton A., Items 302 : diarrhée aiguë chez l'enfant (avec le traitement), Faculté de Médecine de Toulouse, www.medecine.ups.tlse.fr, consulté en juin 2014
- [11] Olives J.P. (2003), Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement) ; *La revue du praticien* ; 53 ; 2053-2063
- [12] Mosca A., Tounian P. (2007) ; Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement)_Orientation diagnostique_2^{ème} partie- Diarrhée aiguë chez le nourrisson (avec le traitement) ; *La revue du praticien* ; 57 ; 1719-1724
- [13] Dabadie, Diarrhée aiguë du nourrisson ; Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutrition Pédiatriques ; Mai 2009 ; Rennes

- [14] H., Beaugerie L. (2010), Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte (avec le traitement), *La revue du praticien*, 60, p.413
- [15] Dorosz P., Vital Durand D., *Guide pratique des médicaments*, Maloine, 2012
- [16] Labbé A., Sarret C. (2012), Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson, *La revue du praticien*, 62, p.107
- [17] Gauthier Y. (2014), *Le Moniteur des pharmacies*, 3020, 23
- [18] Anonyme (2014), *Le Moniteur des pharmacies*, 3020, 18
- [19] Bocquet A. et al. Traitement nutritionnel des diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant. *Arch. Pédiatr* 2002 ; 9 : 610-9
- [20] INPES Diarrhées du jeune enfant, évitez la déshydratation
- [21] Moreddu F., *Le conseil associé à une demande spontanée – Tome 2, 3^{ème} édition*, Les éditions Le Moniteur des Pharmacies Collection Pro-officina, 2011, p. 44, 45, 133-135
- [22] Site Internet de la Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr, consulté en août 2014
- [23] Courrier ANSM_ Information transmise sous l'autorité de l'ANSM_ Informations Sécurité Patients_ Lettre aux professionnels de santé_ Février 2014
- [24] Farthing M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E., Ramakrishna B.S. et al. (2008), Recommandations pratiques de L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie: Diarrhée aiguë, *WGO Practice Guidelines*
- [25] Site Internet du Ministère de la Santé et de la solidarité, www.sante.gouv.fr, consulté en août 2014
- [26] Chevalier L., *Nutrition : principes et conseils. 2^e édition*, éditions MASSON, 2005
- [27] Diarrhée passagère de l'adulte. AFSSAPS, juin 2009
- [28] Creff A-F., *Manuel de diététique en pratique médicale courante, 5^{ème} édition*, éditions MASSON, 2004
- [29] Thoulon-Page C., *Pratique diététique courante, 5^{ème} édition*, éditions MASSON, 1997
- [30] Ligue contre le cancer, réseau Onconord, Univadis (2014), *Le Moniteur des pharmacies*, 3020, 61
- [31] Aroux M., Place des solutions de réhydratation orales dans le traitement des gastroentérites aiguës, Thèse d'exercice Pharmacie, Rouen, 2001
- [32] Turck D.(2007), Prévention et traitement de la diarrhée aiguë du nourrisson. *Arch Pédiatr*;14 :1375-8
- [33] Rehbinder M., La réhydratation orale dans les diarrhées aiguës du nourrisson : ce qui est recommandé et ce qui est fait, Thèse d'exercice médecine, Paris, 2009

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

