

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 juillet 2019
Par M Laurent Equipart**

**Intérêts cliniques et économiques de la prise en charge de la diarrhée
infantile en Afrique Sub-Saharienne.**

Membres du jury :

Président : Monsieur Philippe Gervois, maître de conférences en biochimie à la faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Thomas Morgenroth, maître de conférences en législation, économie et gestion à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Docteur Marine Cochez, pharmacien en industrie, spécialiste en Assurance de la Qualité.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - : 03.20.96.43.64)

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

| | |
|---------------------------------------------|------------------------|
| Président : | Jean-Christophe CAMART |
| Premier vice-président : | Damien CUNY |
| Vice-présidente Formation : | Lynne FRANJIÉ |
| Vice-président Recherche : | Lionel MONTAGNE |
| Vice-président Relations Internationales : | François-Olivier SEYS |
| Directeur Général des Services : | Pierre-Marie ROBERT |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

Faculté de Pharmacie

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Doyen : | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : | Patricia MELNYK |
| Assesseur aux Relations Internationales : | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie : | Benjamin BERTIN |
| Assesseur à la Scolarité : | Christophe BOCHU |
| Responsable des Services : | Cyrille PORTA |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | ICPAL |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Onco et Neurochimie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | ICPAL |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | FOLIGNE | Benoît | Bactériologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Onco et Neurochimie |
| M. | MILLET | Régis | ICPAL |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY | Anne Catherine | Législation |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Législation |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | WILLAND | Nicolas | Lab. de Médicaments et Molécules |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |
| Mme | FLIPO | Marion | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |

| | | | |
|-----|---------------|---------------|----------------------------------|
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M. | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|-------------|------------|---------------|--------------------|
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie |

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

I. Table des matières

| | | |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. | Introduction..... | 11 |
| II. | L'Organisation des Nations Unies..... | 14 |
| A. | Présentation générale | 14 |
| B. | Les objectifs de l'ONU en matière de santé au travers de grands objectifs communs | 15 |
| 1. | Objectifs du Millénaire pour le Développement | 15 |
| 2. | Objectifs de développement durable..... | 17 |
| 3. | Charge Mondiale de Morbidité des décès évitables | 18 |
| III. | Etat des lieux sur la situation de vie des enfants..... | 22 |
| A. | Vue d'ensemble à l'échelle mondiale | 22 |
| B. | La mortalité chez les enfants de moins de 5 ans | 22 |
| C. | Causes de morbi-mortalité chez les enfants de moins de 5 ans..... | 23 |
| D. | Une inégalité d'accès sur les territoires nationaux..... | 25 |
| E. | Un sous enregistrement administratif des naissances | 25 |
| F. | Conclusion..... | 25 |
| IV. | La diarrhée chez l'enfant de moins de 5 ans | 27 |
| A. | Définition | 27 |
| B. | Approche physiopathologique de la diarrhée en pédiatrie..... | 27 |
| 1. | Anatomie et physiologie du tube digestif [20] | 27 |
| 2. | Absorption et sécrétions intestinales..... | 33 |
| 3. | Physiologie intestinale en pédiatrie | 43 |
| 4. | Pathophysiologie de la diarrhée..... | 43 |
| 5. | Pathophysiologie de la diarrhée infectieuse | 46 |
| C. | Conclusion sur les mécanismes d'actions pathogènes..... | 54 |
| V. | Etat des connaissances sur la prise en charge de la diarrhée infantile [35] [36] [37]..... | 54 |
| A. | Diagnostic | 54 |
| 1. | Historique de l'épisode diarrhéique | 54 |
| 2. | Evaluation et diagnostic d'une déshydratation..... | 54 |
| 3. | Evaluation complémentaire et diagnostic différentiel..... | 55 |
| B. | Stratégie de prise en charge de l'enfant..... | 55 |
| 1. | Enfant sans signe de déshydratation..... | 55 |
| 2. | Enfant avec légers signes de déshydratation | 56 |
| 3. | Enfant en situation de déshydratation sévère | 57 |
| C. | Les problématiques qui ressortent de ces recommandations | 57 |
| D. | Les issues d'une diarrhée..... | 58 |

| | | |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| VI. | Rôles et mécanismes d'actions des différentes prises en charge..... | 60 |
| A. | Accès à une eau propre et à un traitement des eaux usées..... | 60 |
| 1. | Définition | 60 |
| 2. | Effet préventif estimés [41]..... | 61 |
| B. | Thérapie par Réhydratation Orale (ORT)..... | 61 |
| 1. | Définition | 61 |
| 2. | Rappel sur les principes de l'osmolarité..... | 62 |
| 3. | Composition et mécanisme d'action | 63 |
| 4. | Efficacité des ORS | 64 |
| C. | Zinc..... | 64 |
| 1. | Physiologie..... | 64 |
| 2. | Une action pharmacologique | 67 |
| 3. | Efficacité du zinc en adjonction avec l'ORS de faible osmolarité | 67 |
| 4. | Problématique générale sur le zinc | 69 |
| D. | Vaccin antirotavirus | 70 |
| E. | Y a-t-il un rôle pour les produits dits probiotiques ?..... | 70 |
| VII. | Le marché des anti-diarrhéiques | Erreur ! Signet non défini. |
| VIII. | Evaluation économique du coût de la diarrhée et des traitements | 71 |
| A. | Evaluer le coût de la mortalité infantile en Afrique..... | 71 |
| B. | Etude économique empirique sur l'implémentation d'une politique de prise en charge des traitements anti-diarrhéiques | 72 |
| 1. | Différentes méthodes d'évaluation..... | 74 |
| 2. | Evaluation économique | 75 |
| 3. | Choix des comparateurs | 78 |
| 4. | Taux d'hospitalisation pour diarrhée | 82 |
| 5. | Coûts associés..... | 82 |
| C. | Principaux résultats | 83 |
| D. | Limite du modèle | 85 |
| IX. | Conclusion..... | 88 |
| A. | Les prochaines étapes pour l'entreprise..... | 89 |
| B. | Mise à jour de l'enregistrement du produit fini | 90 |
| 1. | Auprès de l'OMS..... | 90 |
| 2. | Auprès des autorités locales..... | 90 |
| C. | Le développement de la prise en charge avec une offre autour du renforcement du microbiome intestinal..... | 91 |
| D. | L'organisation de l'offre commerciale pour rendre disponible le produit | 91 |

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| E. Axer sur une communication institutionnelle | 91 |
| X. Bibliographie | 93 |

II. Table des illustrations

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Taux de mortalité infantile (U5) dans le monde pour 1000 naissances | 22 |
| Tableau 2 - Incidence et Mortalité des principales causes entre 2005 et 2015 [13] | 24 |
| Tableau 3 - Facteurs physiologiques chez l'enfant..... | 43 |
| Tableau 4 : Symptomatologie de la diarrhée et classification en syndrome clinique dans les pays en développement [31]..... | 45 |
| Tableau 5 : Évaluation de l'état de déshydratation | 54 |
| Tableau 6 : État de déshydratation du patient..... | 55 |
| Tableau 7 : Recommandations pour le traitement des enfants et adultes présentant une déshydratation légère [38] | 56 |
| Tableau 8 : Recommandation de prise en charge pour réhydratation par voie IV | 57 |
| Tableau 9 : Résumé des traitements à considérer dans la prise en charge globale | 59 |
| Tableau 10 : Composition en électrolytes des ORS couramment utilisés [28] | 63 |
| Tableau 11 - Coût des décès infantiles en Afrique dans les pays à faibles revenus..... | 72 |
| Tableau 12 : Objectif et résultats de l'analyse économique | 75 |
| Tableau 13 : Description des populations intégrées dans l'analyse..... | 76 |
| Tableau 14 : Liste des hypothèses de substituabilité ou complémentarité..... | 76 |
| Tableau 15 : Liste des alternatives médicalement pertinentes* | 76 |
| Tableau 16 : Probabilités de transition entre chaque état du modèle | 78 |
| Tableau 17 - Coûts des traitements considérés | 83 |
| Tableau 18 : Résultats du modèle pour 100 patients modélisés au cours de 100 itérations | 83 |
| Tableau 19 : Matrice d'analyse incrémentale de coût efficacité (€ / %LY) | 85 |
| Tableau 20 - TOP 10 des Pays de la zone Afrique par PIB (source : Banque Mondiale) | 89 |

III. Introduction

Cela fait maintenant 3 ans que j'ai placé mes efforts dans la reprise, restructuration partielle et développement de l'entreprise familiale dont le début des activités se place au milieu du 20^e siècle. L'offre se situe dans le façonnage pharmaceutique.

La majeure partie de l'activité est, à ce jour, sur de la fabrication de produits rentrant dans le champ des compléments alimentaires. Plusieurs situations à faire évoluer ont fait partie de mes premières actions.

La relation avec une autre société française, spécialisée dans la nutrition humanitaire d'urgence, fait partie de ces chantiers. Ce client historique de notre entreprise nous a proposé un partenariat sur un développement de produit fini en 2000 faisant suite à un appel à projets de l'OMS.

Accepter de reprendre l'héritage de quelqu'un est une chose difficile que ce soit familial ou non. Il faut en accepter le bon et le mauvais.

Cette succession inclut une réalité du terrain chez les enfants de moins de 5 ans autour d'un projet initié en 2000 par l'OMS. Ce projet consistait à développer d'une nouvelle forme pharmaceutique pour une matière première qui semble anodine, le zinc.

Le zinc était, déjà à l'époque, utilisé dans les pays en développement pour ses nombreuses propriétés et actions sur le corps humain, notamment sur un corps en croissance comme chez l'enfant.

La problématique que voulait adresser l'OMS est l'acceptabilité du produit par les enfants. Le zinc a un goût très amer qui suscite chez la personne qui en prend un effet de régurgitation voire de vomissement. Le projet consistait en la mise au point d'une nouvelle forme avec un goût acceptable voire un bon goût. L'OMS s'est orientée vers la demande de développement d'une forme de comprimé qui devait se déliter très rapidement (< 30 secondes). De plus, cette nouvelle forme pharmaceutique devait pouvoir être transférée facilement sur un autre site de fabrication.

Le développement d'un produit est quelque chose à la portée de n'importe quel industriel. En revanche, le choix de répondre à ce type de besoin n'est pas forcément de l'intérêt de tous les industriels. En effet, il n'existait aucun marché intéressant pour ce type de produit. De plus, travailler avec les pays en développement est souvent le signe de marge réduite et de difficulté de gestion des approvisionnements. C'est donc là qu'est la place des entreprises de petite taille qui peuvent utiliser leur flexibilité et réactivité à leur avantage.

La société familiale que j'entreprends à récupérer a répondu à cet appel et a remporté des nouveaux marchés qui, même si cela est modeste, ont permis de faire grandir l'entreprise. Le produit fini a été enregistré comme médicament essentiel dans la prise en charge de la diarrhée infantile. Et le produit a été préqualifié selon la procédure de l'OMS afin d'en faire faciliter l'enregistrement auprès des autorités réglementaires des différents pays. Tout ce processus s'est terminé en 2012.

Le produit a alors été distribué par l'UNICEF au travers de notre client historique.

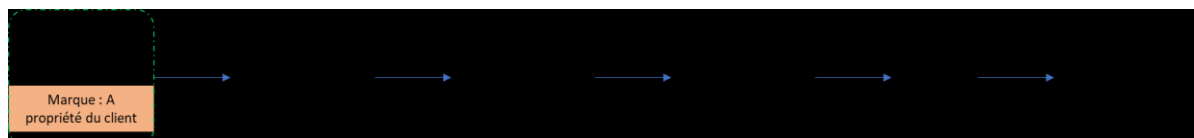


Figure 1 : Organisation de la chaîne d'approvisionnement

En 2016 néanmoins, le marché du zinc se réduit de plus en plus. Deux nouveaux produits sont préqualifiés par des sociétés spécialisées dans la commercialisation de produits pharmaceutiques. À ce jour, il n'y a qu'un seul autre produit préqualifié par la société pharmaceutique MacLeods en Inde (voir : <http://www.macleodspharma.com/default.asp>).

L'organisation des instances de l'ONU, notamment l'OMS et l'UNICEF, favorise, et c'est très logique, l'utilisation de plusieurs fabricants. L'OMS comme organe d'attestation de qualité au travers de la procédure de préqualification et l'UNICEF comme organisation spécialisée dans le développement de la santé infantile ont joué leur rôle. Ont-elles joué leur rôle jusqu'au bout ? La question ne trouvera pas de réponses dans les prochaines lignes.

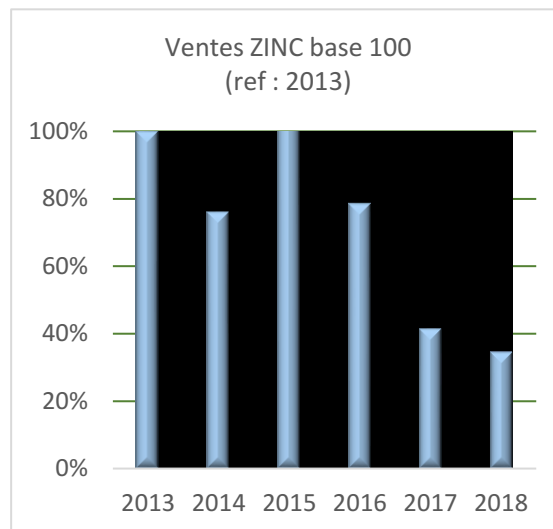


Figure 2 : Ventes de zinc en base 100 prenant référence sur l'année 2013

Quoi qu'il en soit, l'augmentation du nombre de fournisseurs ne s'est cependant pas fait avec une augmentation des volumes d'achat auprès des industriels par l'UNICEF alors que le besoin est toujours très important. Et, des paroles de plusieurs acteurs incontournables du Gabon et du Bénin : « On ne sait pas où s'approvisionner ».

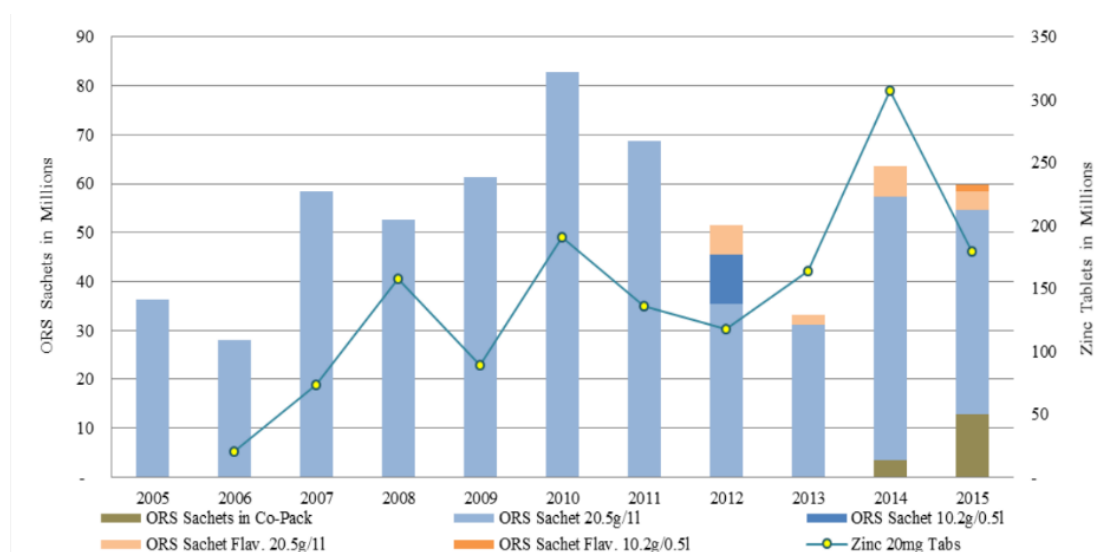


Figure 3 : UNICEF Market Update de février 2016

Un marché en chute libre avec une perte d'environ 60% des ventes en moins de 2 ans et une structuration extérieure avec des acteurs spécialisés, efficaces et bien implantés laisse planer une ombre sur l'avenir de ce produit.

Il y a l'option de se concentrer sur la partie que nous connaissons le mieux à savoir la fabrication pour tiers.

L'autre option de faire évoluer simplement la relation avec notre client historique. Cela eût été une option que j'ai initialement prise. Cependant, considérant que ce produit fini représente moins de 1% de son chiffre d'affaires et que sa stratégie n'est pas sur l'évolution du traitement de la diarrhée, mais bien sûr la croissance verticale de son portefeuille basé sur son expertise dans la nutrition d'urgence.

La dernière option était de créer mon propre échiquier.

Dans son livre, *l'Équation africaine*, Yasmina Khadra (pseudonyme de l'écrivain Mohamed Moulessehoule) écrit :

« La vie est une succession d'ambiguïtés et de bravades. On y apprend tous les jours, et tous les jours on efface son ardoise pour un nouvel exercice. En réalité, il n'y a pas de vérité irréfutable, il n'y a que des certitudes. Lorsque l'une s'avère être infondée, on s'en forge une autre et on s'y verrouille contre vents et marées. La survivance est un naufrage dont le salut repose sur l'entêtement et non sur la providence. Il y a ceux qui abandonnent, et ceux-là sont morts, et d'autres qui revoient leur copie... Me vient à l'esprit l'image du marabout-guerrier agonisant sur son lit de camp, le faciès taillé dans un parchemin. Sa voix chevrotante m'atteint dans un soupir d'outre-tombe. Que me disait-il ? Ça me revient ; il disait : « Pour qu'un cœur continue de battre la mesure des défis, il lui faut pomper dans l'échec la sève de sa survivance ».

C'est donc au milieu de l'année 2017 que j'ai fait le choix de créer mon propre échiquier basé sur les expériences du passé. Il faut donc repenser notre activité d'entreprise.

Le travail de recherche et d'analyse du présent document reprend les principales réflexions que j'ai eu à la suite du choix d'entreprendre.

J'ai eu l'occasion de rencontrer des acteurs institutionnels en République du Bénin, au Gabon et en Centrafrique. Il y a une grande méconnaissance sur l'intérêt du zinc dans la prise en charge de la diarrhée infantile.

Les questions posées sont ainsi les suivantes :

- Quelle est la situation des enfants dans le monde en matière de survie ?
- Quelles sont les pathologies dominantes ?
- Quelle est la place de la diarrhée dans la mortalité infantile mondiale ?
- Quels sont les mécanismes physiopathologiques
- Quels traitements sont disponibles ? Comment fonctionnent-ils ? Quelle est leur efficacité ?
- Un système de sécurité sociale a-t-il un intérêt économique à investir sur ces traitements ?

Ainsi après une présentation succincte sur l'ONU, l'OMS et l'UNICEF, l'intérêt sera de balayer la situation mondiale en matière de santé infantile au travers des causes de mortalité, le cas spécifique de la diarrhée avec un focus sur la pathophysiologie et les traitements disponibles enfin au travers d'une analyse de la situation et qu'une revue des quelques analyses médico-économiques sur la prise en charge de la diarrhée infantile avant de proposer une analyse de coût-efficacité des traitements pertinents identifiés.

L'ensemble de ces éléments sera la base d'une campagne autour du développement de cette activité pour l'entreprise pharmaceutique que je représente.

IV. L'Organisation des Nations Unies

A. Présentation générale

« Les membres de cette conférence sont appelés à être les architectes d'un monde meilleur. Si nous ne voulons pas mourir ensemble par la guerre, nous devons apprendre à vivre ensemble dans la paix » disait Harry Truman au lendemain de la Seconde Guerre mondiale au moment de la création de l'ONU.

S'il est une organisation internationale qui fait parler d'elle, l'ONU en est un bon représentant. Les grandes personnalités de ce monde profitent des séances régulières pour énoncer des discours profonds et pleins de sens. C'en est au moment des actes que les choses se compliquent.

C'est ainsi que des actions d'urgence sont demandées au sein de cet hémicycle transcontinental.

Parlant de prise en charge des urgences, pour être parfaitement en ligne avec les objectifs de l'ONU il faut accepter l'idée essentielle que l'urgence commande le libre accès aux victimes et que les actions doivent être réalisées de manière neutre et sans jugement par les différentes organisations onusiennes ou non.

L'objectif primordial de l'ONU est de maintenir la paix, de développer les relations amicales entre les états, réaliser la coopération internationale sur tous les sujets et se veut un centre où s'harmonise les objectifs des nations.

En matière de maintien de la paix ou de mise en consensus autour d'objectifs communs, le nombre de conflits dans le monde ainsi que les frasques sur les rendez-vous comme les « COP » montrent une difficulté certaine et une certaine difficulté à aligner le monde derrière des objectifs.

Plus de 51 conflits sont en cours dans le monde. La liste des décès à cause des guerres ne cesse de grandir se comptant par millions. La création de cette organisation novatrice est censée protéger les peuples contre les guerres. Concernant les résultats des COP, la position des États-Unis et de la Chine est de bons exemples d'un réel raté alors que la science va dans le sens d'un réel problème.



L'ONU n'a pas été inventée pour promettre au monde le paradis, mais pour éviter à l'humanité de vivre en enfer. C'était le leitmotiv exprimé par l'ambassadeur américain à l'ONU, Henry Cabot Lodge dans les quelques années suivant sa création.

L'ONU est en échec dans la propre mission qu'elle s'est donnée. Cependant, il faut reconnaître que l'ONU n'est pas aidée à sa juste valeur dans ses missions. Pourquoi ?

Dans les faits, l'ONU s'organise autour de 193 états membres. C'est un organe international qui a un budget alloué pour des actions d'urgences et des actions régulières. Les principaux États contributeurs sont les États-Unis d'Amérique, le Japon, la Chine, l'Allemagne et la France.

Le budget biennal actuel pour les activités régulières, le personnel et les équipements d'infrastructure de l'ONU est de 5,4 milliards de dollars. Le budget annuel des missions de maintien de la paix est cette année de 6,7 milliards de dollars. En comparaison, plus de 2000 milliards de dollars ont été dépensés à des fins militaires dans le monde en 2016. Autrement, la guerre semble être un meilleur objectif que la paix. Et si

la question est « Y a-t-il un business de l'urgence ? », la réponse se chiffre à ces quelques milliards de dollars.

L'ONU parlant d'**urgence** dans une Afrique pour laquelle, selon l'économiste sénégalais Felwine Sarr, la seule urgence est d'être à la hauteur de ses potentialités. L'Afrique *sera*. Pour ainsi dire, elle n'est pas. Je pense que l'Afrique n'a rien à apprendre des « grands de ce monde », mais bien au contraire doit s'émanciper, peut-être tourner réellement la page de l'époque coloniale, si tant est qu'elle doive réellement terminer, et avancer. Mais pas dans la direction que d'autres lui ont choisie. [1]

Pour orienter sa politique de soutien, l'ONU a mis en place il y a 20 ans environ une campagne et un accord international sur des objectifs globaux en 2000 sur la base des Objectifs Millénaires du Développement (rien que ça !) et en 2015 sur les Objectifs de Développement Durable, au nombre de 169. C'est peut-être prétentieux, mais cela a le mérite de mettre les vrais sujets au centre de la table. Enfin, tout au plus au centre de la table des personnes et pays concernés. Cela ne manque pas de courage de la part des concepteurs puisque ces objectifs semblent, avec du recul, déjà inatteignables le jour de leur création. [2]

En matière d'urgence sanitaire, c'est l'OMS qui pilote les affaires.

L'OMS créée en 1946 à Paris est un organe de l'ONU qui se charge des recommandations en matière de santé publique. C'est d'ailleurs un des premiers organes créés avec l'UNESCO et la FAO. Le slogan de l'OMS est « Améliorer la santé, pour tous, partout ». La conviction de l'OMS est que toute personne a le droit fondamental de jouir du meilleur état de santé **possible**. La notion de possibilité peut renvoyer à une notion de disponibilité et peut être de priorité.

Ayant moi-même voyagé en Afrique Subsaharienne, l'Organisation des Nations Unies est omniprésente dans les rues au travers d'échoppes, tentes médicales et divers outils tels que les jeeps 4x4 blanches estampillées aux différentes ONG locales.

Dans le monde de la santé et sur le secteur pharmaceutique j'ai appris, bien que ce soit surfacique, que la communauté médicale africaine souhaite avancer dans sa direction, avec ses spécificités terrain, ses problématiques et ses objectifs. C'est l'histoire de jeunes docteurs qui vivent à moins de 100 kilomètres des villes, mais qui ont rarement accès à de l'eau propre et n'ont pas de réseau de distribution de produit de santé. Il y a une jeunesse africaine débordante de créativité, de réussite et d'envie de développement pour leurs pays respectifs.

Il y a un marché africain qu'il ne faut pas ignorer, c'est d'ailleurs un point important de ce travail qui se doit d'être une analyse réelle d'une opportunité d'affaires sans pour autant tomber dans la philanthropie ou la croyance que l'Afrique attend l'aide de l'occident. Ce marché n'est pas nouveau, mais se développe avec des pays plus avancés que d'autres notamment sur le plan pharmaceutique.

B. Les objectifs de l'ONU en matière de santé au travers de grands objectifs communs

1. Objectifs du Millénaire pour le Développement

En 2000, les dirigeants du monde « *exprimé une détermination sans précédent à mettre un terme à la pauvreté* » en dégageant huit Objectifs du millénaire pour le développement (OMD), par exemple réduire de moitié la proportion de la population au revenu inférieur à 1 dollar par jour et réduire des deux tiers le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans.

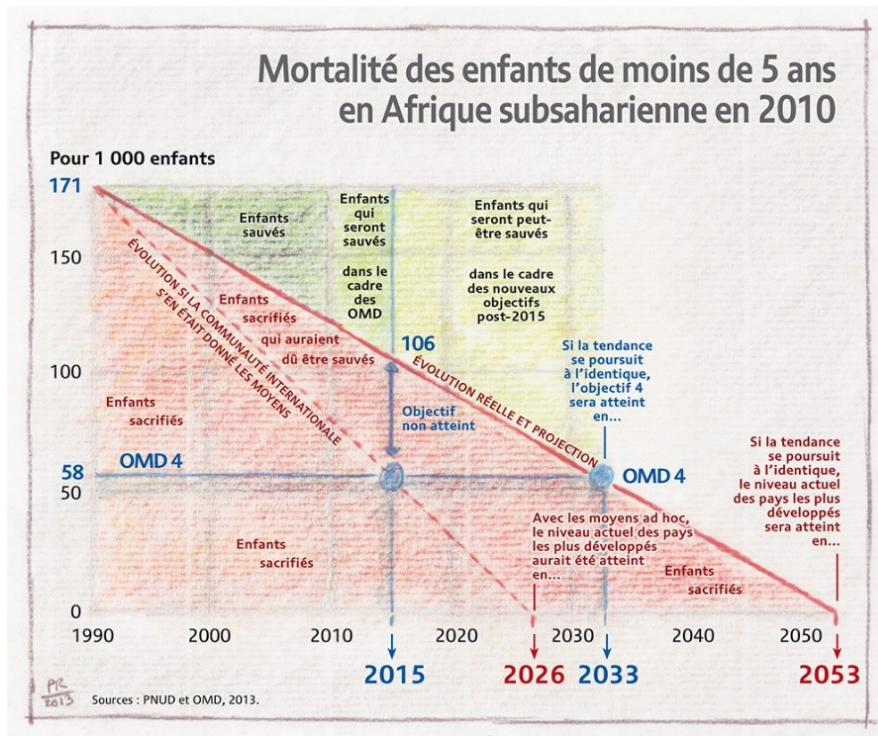


Figure 4 - En 1990, le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans était de 171 pour 1 000. L'un des Objectifs du millénaire pour le développement (OMD 4) était d'atteindre 58 pour 1 000 en 2015 (ligne rouge en pointillé). La ligne rouge continue montre l'évolution réelle et la projection jusqu'en 2053. [3]

À la moitié de délai imparti, les résultats étaient déjà en deçà de l'espérance. L'objectif concernant la réduction de la mortalité infantile des deux tiers ne serait atteint qu'en 2033 en Afrique Subsaharienne. [2] [3].

Les résultats en 2015 de ce programme sont mitigés notamment en ce qui concerne la réalisation de cet objectif sur la diminution de la mortalité infantile. La situation aujourd'hui est donc toujours préoccupante.

4 Réduire la mortalité infantile

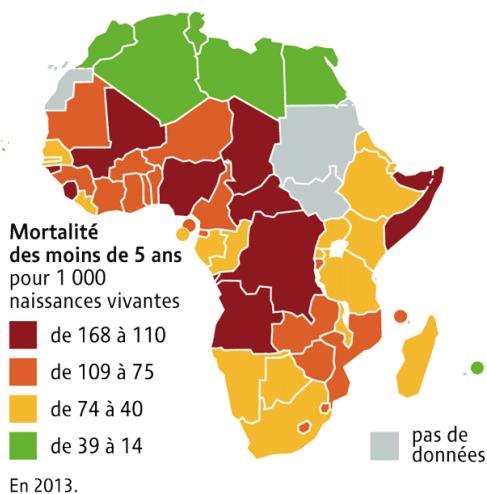


Figure 5 - Les inégaux avancées sur la réduction de la mortalité infantile [4]

2. Objectifs de développement durable

C'est une nouvelle fois que la promesse est faite par les 193 états membres de l'ONU : **en 2030, il n'y aura plus un seul individu sur cette planète vivant ou survivant avec moins de 1€ par jour**. En 2016, leur nombre était estimé à 836 millions. Cette cible est la première d'une nouvelle longue liste de Objectifs de Développement Durable qui en comporte 169.

Ils sont la déclinaison de 17 objectifs généraux : éliminer la pauvreté, réduire les inégalités, mettre fin aux discriminations contre les femmes, contrer le changement climatique... Le tout forme les Objectifs du développement durable (ODD) et dessine le programme (idéal ou utopiste) de la coopération internationale des quinze prochaines années.

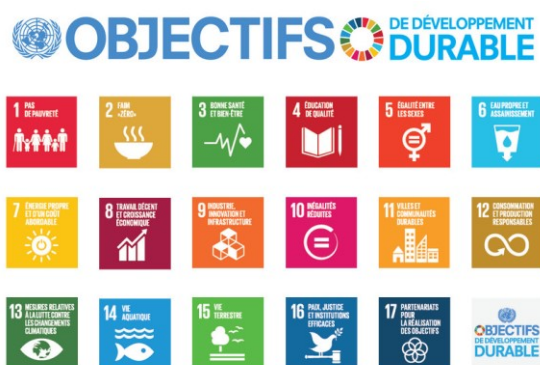


Figure 6 : Les ODD de l'ONU

Pour beaucoup, les ODD sont une copie des OMD et, plus encore que leurs grands frères, une usine à gaz. L'Amazon ou le Castorama du développement mondial, où aucun sujet n'a été oublié (fournir des documents d'identité à tous ceux qui en sont dépourvus, diviser par deux le nombre de décès dans les accidents de la route...), où les objectifs trop vagues (réduire l'acidification des océans, combattre le crime organisé...) le disputent aux promesses hasardeuses (assurer 7 % de croissance par an dans les pays les moins avancés, éliminer toute forme de violence contre les femmes et les fillettes dans la sphère publique comme privée...) et où nombre de cibles pour lesquelles une date d'échéance a été fixée semblent franchement inaccessibles dans les délais envisagés compte tenu des dynamiques actuelles. Pour 2030, l'élimination de la faim et de l'extrême pauvreté, l'enseignement universel et j'en passe. Un document où les expressions "droits de l'homme" et "démocratie" sont également de grandes oubliées, ce qui en a grandement facilité l'adoption.

C'est un texte consensuel, nullement contraignant, dont chaque État fera ce qu'il voudra. Est-ce cependant si simple ? Non, cela va de soi. Il est quand même nécessaire d'admettre que les objectifs initiaux de l'ONU sont voués à être respectés (paix dans le monde, etc..). La problématique est surtout sur le *Comment* plus que sur le *Quoi*. Personne ne saurait aller contre ces objectifs et cibles par bon sens moral.

Mais tout chef d'entreprise saurait que les ressources pour atteindre des objectifs ambitieux doivent être mise à l'œuvre.

Ainsi, pour parler de bon sens moral, la santé des futures générations est peut-être le bien sur lequel chacun s'accorde : Il faut offrir à nos enfants la meilleure santé possible et leur souhaiter de vivre longtemps et en bonne santé. À cela, les objectifs 3 des ODD sont un intérêt particulier notamment dans le cadre d'une carrière et activité pharmaceutique. L'objectif 3 des ODD est de donner les moyens de vivre une vie saine et promouvoir le bien-être de tous à tous les âges est essentiel pour le développement durable. [5]

En tant que professionnel de santé, **l'objectif de Bonne Santé** peut être accompli par des actions de prévention et la mise à disposition de solutions thérapeutiques efficaces adaptées aux situations locales.

« L'avenir du monde est entre les mains des enfants. Mais nous ne pouvons jamais oublier que l'avenir des enfants est entre nos mains », citait M. Guterres, secrétaire général de l'ONU, lors d'une intervention à l'Assemblée générale de l'ONU à New York. [6]

Si les tendances actuelles se poursuivent avec plus de 50 pays en deçà de l'objectif de développement durable (ODD) sur la survie de l'enfant, quelque 60 millions d'enfants de moins de 5 ans mourront entre 2017 et 2030 – et la moitié d'entre eux seront des nouveau-nés. [7]

Cette citation fait référence à des indicateurs de santé d'un pays selon l'OMS, la mortalité à la naissance, la mortalité infantile à 5 ans et la mortalité néonatale. Ces derniers sont très en lien avec l'objectif 3.2 des ODD.

Concernant les ODD, l'objectif 3.2 est que d'ici à 2030, il faut éliminer les décès évitables de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans, **tous les pays devant chercher à ramener la mortalité néonatale à 12 pour 1 000 naissances vivantes au plus et la mortalité des enfants de moins de 5 ans à 25 pour 1 000 naissances vivantes au plus.**

Comparativement, l'ONU demande, comme organe de recommandation, aux pays en développement de réaliser le travail qu'un pays comme la France a réalisé en 100 ans. [8]. C'est en ce sens où le travail de l'ONU est respectable, car il a mis le monde derrière un objectif global pour l'enfance. Et c'est à ce moment précis que les objectifs de santé publique et la politique mondiale de santé pour l'enfance deviennent un enjeu géopolitique [9] dans lequel une question subsiste : « Où trouver les financements pour atteindre le niveau de qualité et le délai demandés ? ». Dans une triade de Coût-Qualité-Délai, il faut bien un moment mettre les moyens pour remplir ses ambitions.

3. Charge Mondiale de Morbidité des décès évitables

a) Pourquoi chercher les raisons des décès des populations ?

Mesurer combien de personnes meurent chaque année et pourquoi ils sont morts est l'un des moyens les plus importants, en plus de jauger la façon dont les maladies et les blessures affectent les gens, pour évaluer l'efficacité du système de santé d'un pays.

Les statistiques sur la cause de la mort aident les autorités sanitaires à déterminer l'orientation de leurs actions en santé publique. Un pays dans lequel les décès dus aux maladies cardiaques et au diabète augmentent rapidement sur une période de quelques années, par exemple, a un vif intérêt à lancer un programme vigoureux pour encourager les modes de vie pour aider à prévenir ces maladies. De même, si un pays reconnaît que de nombreux enfants meurent de pneumonie, mais seulement une petite partie du budget est consacré à fournir un traitement efficace, il peut augmenter les dépenses dans ce domaine.

Les pays à revenu élevé ont des systèmes en place pour recueillir des informations sur les causes de décès. De nombreux pays à revenu faible ou moyen n'ont pas de tels systèmes, et le nombre de décès dus à des causes spécifiques doit être estimé à partir de données incomplètes. L'amélioration de la production de données de haute qualité sur les causes de décès est cruciale pour améliorer la santé et réduire les décès évitables dans ces pays. [10]

b) La mortalité évitable et les décès évitables

(1) Développement du concept de mortalité évitable

Le concept de mortalité évitable se base sur l'idée que certains décès, pour des groupes d'âge spécifiques et selon des maladies spécifiques, pourraient être « évités » par des actions de santé publique, par une action au niveau du système de santé ou par l'accès à des innovations thérapeutiques. Ce principe a été défini par suite d'une saisine de la DGS et la DRESS dans le cadre de la loi de santé publique de 2004. [11]

C'est un concept initialement développé au début des années 80 aux États-Unis partant du postulat qu'avec un système de santé efficace, aucun décès ne devait survenir sur une liste d'évènements appelés « sentinelles » (maladies suivies). Mais la mortalité évitable est une composante de la mortalité prématurée selon le Haut Conseil de Santé Publique.

La mortalité "prématurée" a été définie comme l'ensemble des décès survenus avant 65 ans. La mortalité "évitable" a été définie à partir d'une répartition en trois composantes de la mortalité "prématurée" :

- 1) Causes de décès liés aux comportements à risque,
- 2) Causes de décès liés au système de soins et
- 3) autres causes de décès.

Ce qui signifie que le décès considéré n'aurait pas lieu à ce stade de la vie de la personne concernée. Cela à la condition qu'il ait eu des interventions sanitaires et médicales plus efficaces en place.

Ainsi, deux indicateurs sont définis dans le cadre de la mortalité évitable :

- "mortalité évitable liée à la prévention" : ensemble des causes de décès qui, compte tenu des connaissances sur les déterminants de la santé à la date du décès, auraient pu être en grande partie évitées grâce à des actions de prévention dans un sens très large (en considérant, si justifié, certaines limites d'âge) ;
- "mortalité évitable liée au système de soins" : ensemble des causes de décès qui, compte tenu des connaissances médicales et techniques à la date du décès, auraient pu être en grande partie évitées grâce à une bonne qualité du système de soins (en considérant, si justifié, certaines limites d'âge).

Mais surtout, le concept de mortalité évitable liée au système de soins, en anglais *amenable mortality*, ne vise pas une évaluation de l'impact des maladies iatrogènes ou des infections nosocomiales, mais la prise en compte de maladies qui, compte tenu de l'efficacité attendue des soins disponibles, ne devraient pas aboutir au décès.

De même, la mortalité évitable liée aux comportements à risque, en anglais *preventable mortality*, couvre les causes pour lesquelles des interventions de santé publique visant à les réduire et reconnues comme efficaces existent.

L'interprétation des indicateurs de mortalité "évitable" doit rester prudente et tenir compte d'un certain nombre de limites. La prévalence et l'incidence des maladies ne sont pas prises en compte. Or la mortalité dans un pays peut être élevée parce que la prévalence est élevée alors que le système de soins est efficace.

De même la mortalité peut augmenter uniquement parce que l'incidence d'une maladie progresse alors que le système de soins reste efficace. Les variations de mortalité dépendent également de facteurs socio-économiques qui peuvent masquer l'impact de l'efficacité des systèmes de soins.

(2) Définition et principe

Le concept de mortalité évitable se réfère à tous les décès qui, compte tenu des connaissances médicales et de la technologie actuelle (et disponible), pourraient être évités par le système de soins de santé par la prévention et/ou le traitement. Le calcul de la mortalité évitable est donc très dépendant d'un pays donné à un moment donné.

Certains des décès qui sont considérés comme évitables aujourd'hui dans un pays développé, il y a un demi-siècle, auraient bien pu être inévitables. De même, compte tenu de l'état des systèmes de soins de santé dans les pays en développement, beaucoup de maladies pour lesquelles la guérison existe quelque part peuvent être encore indisponibles dans ce même pays.

Si l'objectif est de comparer différents pays et de produire le classement des systèmes de soins de santé en utilisant la mortalité évitable comme une mesure de la qualité de service, cette définition est alors problématique.

Le fait est que de nos jours, à l'ère de la mondialisation et de l'ouverture, la plupart des technologies, en particulier celles liées à la santé, sont échangeables notamment grâce au travail des instances comme l'ONU et, en ce qui concerne l'enfance, l'UNICEF et pour la santé, l'OMS.

Par conséquent, ce qui contraint les pays moins développés à utiliser des technologies supérieures est le manque de ressources ou de déficiences réglementaires non pas la disponibilité des technologies.

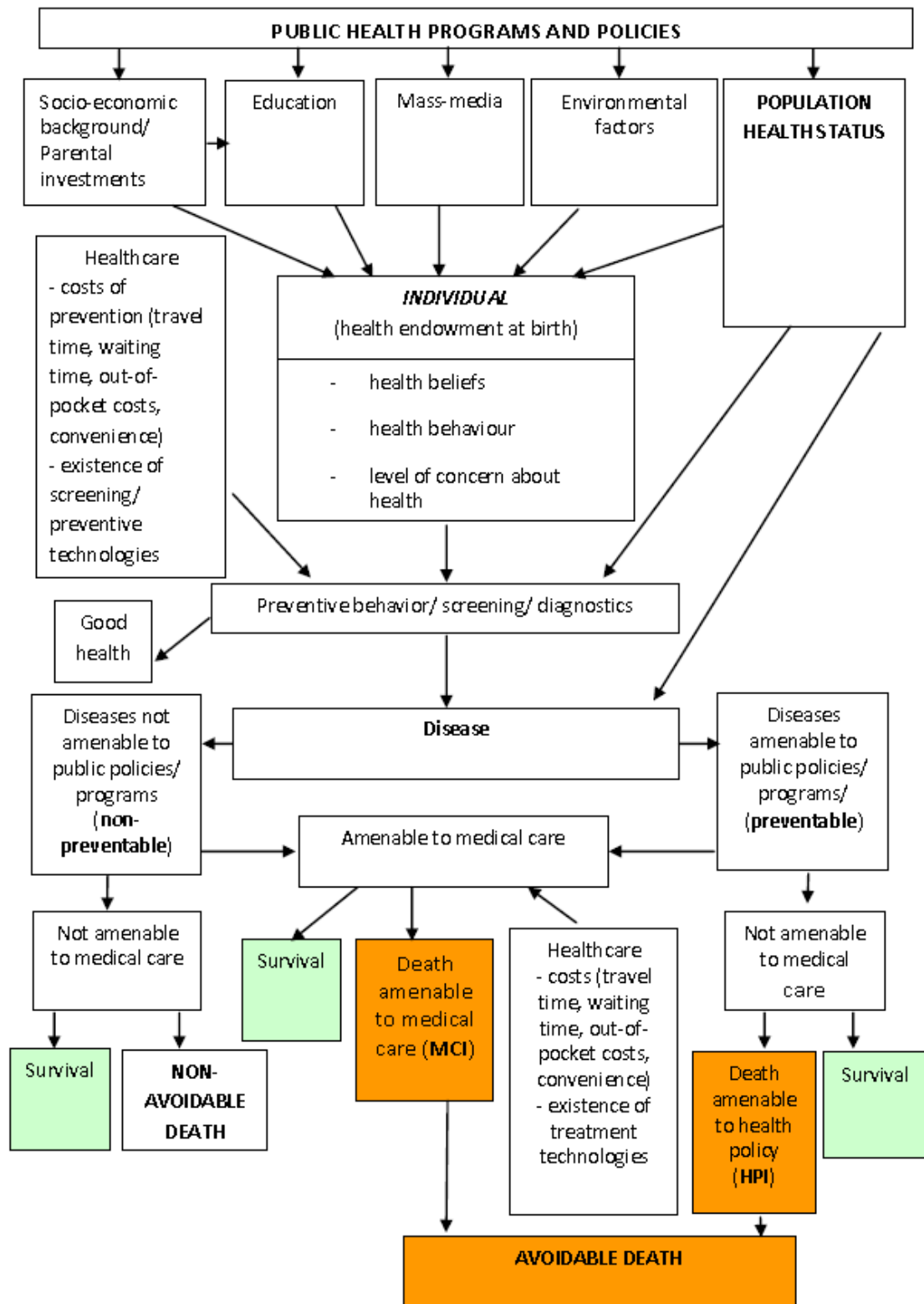


Figure 7 - Facteurs influençant la mortalité évitable [12]

V. État des lieux sur la situation de vie des enfants

A. Vue d'ensemble à l'échelle mondiale

En 2017, un rapport mondial sur la mortalité infantile a été publié par l'ONU. Ce dernier rentre dans le cadre des ODD à la suite des OMD. Au niveau mondial, la mortalité infantile atteint un taux de 41 pour 1000 naissances. Une grande disparité entre les pays est observée. L'Afrique Sub Saharienne demeure la région avec le taux de décès des enfants de moins de 5 ans les plus importants avec un taux de décès de 79 pour 1000 naissances soit environ 8%, le taux cible de 2015 des OMD. Les 6 pays avec les taux de mortalité les plus importants sont en Afrique Sub Saharienne.

Concrètement, dans cette région de l'Afrique, 1 enfant sur 13 décède avant l'âge de 5 ans. Comparativement, les pays riches ont un taux 15 fois plus faible avec un ratio de 1 décès pour 189 naissances en moyenne.

Sur la base d'un scénario « *business as usual* », il est estimé que d'ici à 2030, 60 millions d'enfants de moins de 5 ans vont décéder soit environ 10% de la population actuelle mondiale dans cette tranche d'âge (voir Figure 4). La moitié sera concentrée sur l'Afrique Sub Saharienne et environ 30% en Asie du Sud.

Les efforts ont cependant été tout aussi importants dans les pays développés comme l'Amérique du Nord et l'Europe que dans les pays les moins développés avec des diminutions de la mortalité infantile dans ces groupes entre 1990 et 2016 proches de 60%. Cependant avec 36,45 millions de naissances par an en Afrique contre un peu plus de 800 000 en France en 2018 ces évolutions en valeurs relatives sont bien plus importantes, quand ramenées à une valeur absolue.

Tableau 1 : Taux de mortalité infantile (U5) dans le monde pour 1000 naissances

| Region | Taux de mortalité infantile (< 5 ans ; pour 1000 naissances) | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|--------------------------------|
| | 1990 | 1995 | 2000 | 2005 | 2010 | 2015 | 2016 | % diminution 1990 - 2016 |
| Amérique du Nord et Europe | 14 | 12 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 59 |
| Afrique du Nord | 84 | 71 | 60 | 49 | 40 | 34 | 33 | 61 |
| Afrique subsaharienne | 183 | 175 | 157 | 128 | 102 | 82 | 79 | 57 |
| Pays les moins développés | 176 | 160 | 139 | 111 | 89 | 71 | 68 | 61 |
| Pays en développement sans littoral | 167 | 158 | 141 | 111 | 85 | 66 | 63 | 62 |
| Monde | 93 | 87 | 78 | 64 | 52 | 42 | 41 | 56 |

B. La mortalité chez les enfants de moins de 5 ans

Le nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans est passé de 12,6 millions en 1990 à 5,6 millions en 2016 – soit 15 000 par jour contre 35 000 par jour en 1990 [13] [14]. Depuis 1990, le taux de mortalité des moins de 5 ans a baissé de 56% à l'échelle mondiale, passant de 93 à 43 pour 1000 naissances vivantes en 2016.

Même si, dans l'ensemble du monde, la baisse de la mortalité des moins de 5 ans s'accélère, il y a des disparités entre les régions et les pays. L'Afrique subsaharienne demeure la région du monde qui enregistre le taux de mortalité le plus élevé chez les moins de 5 ans : un enfant sur 13 y meurt avant l'âge de 5 ans. Des inégalités persistent aussi dans les pays suivant les zones géographiques et la condition socioéconomique.

D'après les dernières estimations de la mortalité, dans 99 pays à revenu faible ou intermédiaire, **la mortalité des moins de 5 ans est en moyenne 2 fois plus élevée chez les enfants des ménages les plus démunis que chez ceux des ménages les plus aisés**. Si cet écart entre les ménages les plus pauvres et les plus riches avait été comblé, 2 millions de vies auraient été sauvées en 2016.

Plus de la moitié des décès d'enfants de moins de 5 ans sont dus à des maladies qui pourraient être évitées ou traitées moyennant des interventions simples et d'un coût abordable. Le renforcement des services de santé pour que tous les enfants puissent bénéficier de ces interventions permettra de sauver de nombreuses vies.

Les enfants souffrant de malnutrition, en particulier ceux souffrant de malnutrition aiguë sévère, courent un risque plus élevé d'être victimes des maladies de l'enfance courantes comme la **diarrhée, la pneumonie et le paludisme**. Les facteurs liés à la nutrition contribuent à environ 45% des décès chez les enfants de moins de 5 ans.

C. Causes de morbi-mortalité chez les enfants de moins de 5 ans

En septembre 2017 ont été publiées les premières publications scientifiques de l'étude sur la Charge Mondiale de la Morbidité, en anglais *Global Burden of Disease*, mise à jour en 2015. Cette initiative internationale est l'étude observationnelle estimée comme étant la plus complète à ce jour. Elle décrit la mortalité et la morbidité des principales pathologies, traumatismes et facteurs de risque des populations au niveau mondial, national et régional. Elle étudie les tendances depuis 1990 jusqu'à 2015.

Cette étude fait notamment état des données sur les années de vie corrigée sur l'incapacité, en anglais *Disability-Adjusted Life Year* ou *DALY*. Un DALY peut être vu comme la perte d'une « année de vie en bon état de santé ». Ce qui ne revient pas au même que le QALY et qu'il ne faut pas confondre, uniquement, avec la mortalité. La somme des DALY dans une population permet d'estimer l'état de santé d'une population par rapport à une situation idéale. [15].

Cette étude est basée sur l'analyse des données d'incidence et de prévalence de situation pathologique ou de traumatismes. Les pathologies diarrhéiques sont, encore à ce jour, les secondes pathologies les plus fréquentes, considérées en DALY. **Environ 2,2 milliards de DALY par an dans le monde sont causés par les pathologies diarrhéiques. En premier viennent les infections respiratoires supérieures qui sont fréquentes, mais peu mortelles.**

L'augmentation de l'incidence a été cependant moins importante que pour les autres pathologies analysées lors de cette étude observationnelle avec une augmentation de 7% de l'incidence entre 2005 et 2015.

Seconde en nombre, la mortalité de ces pathologies est importante avec un total de 1,3 million de décès recensés dans le monde en 2015.

Parmi ces cas, la mortalité la plus importante est chez les enfants de plus de 1 mois et de moins de 5 ans. C'est une population particulièrement fragile et atteinte par ces pathologies diarrhéiques à cause, principalement, d'une immaturité intestinale et surtout au niveau de leur flore commensale.

La diarrhée était responsable de 8% de l'ensemble des décès des enfants de moins de 5 ans dans le monde. [7]

La diarrhée est donc clairement l'une des plus grandes causes de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans.

Tableau 2 - Incidence et Mortalité des principales causes entre 2005 et 2015 [13]

| | Incidence (en milliers) | | | | Mortalité (en milliers) | | | | Évolution (%) entre 2005 et 2015 | |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|-------|-----------------|----------------------------------|----------------|
| | 2005 | | 2015 | | 2005 | | 2015 | | % | IC95% |
| | N | IC95% | N | IC95% | N | IC95% | N | IC95% | | |
| <i>Infections respiratoires supérieures</i> | 15 624 257 | 13 851 237 ; 17 411 199 | 17 230 659 | 15 351 516 ; 19 172 439 | 4 | 3,3 ; 4,2 | 3 | 2,8 ; 3,5) | -18 | -28,5 ; - 5,2 |
| <i>Maladies diarrhéiques</i> | 2 235 739 | 2 139 050 ; 2 348 407 | 2 392 517 | 2 301 101 ; 2 503 094 | 1 657 | 1565,0 ; 1756,0 | 1 312 | 1233,6 ; 1391,1 | -20,8 | -26,1 ; - 15,4 |
| <i>Caries permanentes</i> | 426 963 | 371 216 ; 484 332 | 487 629 | 423 507 ; 552 895 | - | - | - | - | - | - |
| <i>Otite moyenne</i> | 429 820 | 353 915 ; 525 059 | 471 027 | 386 606 ; 577 286 | 4 | 3,3 ; 4,2 | 3 | 2,9 ; 3,7 | -17,7 | -27,3 ; -4,5 |
| <i>Infections respiratoires basses</i> | 273 131 | 257 286 ; 288 078 | 291 759 | 276 244 ; 307 004 | 2 829 | 2628,6 ; 2965,8 | 2 737 | 2500,3 ; 2860,8 | -3,2 | -6,9 ; 0,4 |
| <i>Paludisme</i> | 339 275 | 261 417 ; 447 605 | 286 859 | 219 712 ; 377 332 | 1 167 | 952,1 ; 1378,1 | 731 | 555,8 ; 904,0 | -37,4 | -47,0 ; -27,8 |
| <i>Gastrite et duodénite</i> | 185 250 | 167 471 ; 204 974 | 213 729 | 192 486 ; 236 339 | 50 | 40,2 ; 60,9 | 50 | 41,8 ; 60,1 | -0,5 | -10,9 ; 12,4 |
| <i>Pyodermite</i> | 178 382 | 172 199 ; 184 147 | 207 452 | 200 498 ; 213 936 | 31 | 21,3 ; 43,5 | 44 | 31,1 ; 62,8 | 42,7 | 33 ; 53,3 |
| <i>Infection gonocoque</i> | 138 220 | 107 106 ; 184 385 | 172 676 | 129 731 ; 235 737 | 1 | 0,7 ; 0,9 | 1 | 0,5 ; 0,8 | -15,7 | -26,7 ; -4,7 |
| <i>Néphrite interstitielle et infections des voies urinaires</i> | 127 380 | 124 308 ; 130 683 | 152 295 | 148 748 ; 156 177 | 150 | 139,3 ; 160,9 | 196 | 181,5 ; 211,0 | 31,1 | 25,3 ; 37,3 |
| <i>Varicelle et zona</i> | 127 678 | 124 298 ; 133 090 | 142 413 | 137 804 ; 147 181 | 10 | 8,5 ; 11,0 | 6 | 5,4 ; 7,8 | -33,5 | -44,4 ; - 19,2 |

D. Une inégalité d'accès sur les territoires nationaux

La problématique de la comparaison de mortalité, qu'elle soit évitable ou non, est l'accès aux soins.

Pour analyser correctement la mortalité, un groupe de chercheurs a développé le Score *HAQ, Health Access and Quality Index*, ou indice d'accès et de qualité des soins de santé, qui permet de quantifier sur une échelle de 0 à 100 la capacité d'un pays à répondre à un besoin de santé publique. Ce score permet, selon les auteurs, d'évaluer la qualité de mise en place de politiques de santé publique dans les pays évalués.

La construction de cet indice répond à une méthodologie de standardisation de la mortalité due à une cause spécifique à la fois sur le volet de l'accès au soin à proprement parlé et sur les risques liés à un individu.

Finalement, les scores HAQ les plus faibles se situent en Afrique Sub-saharienne et en Asie. Les grandes économies mondiales (USA, EU15, Chine, Russie, Japon) étant dans les pays avec un accès aux soins le mieux évalué.

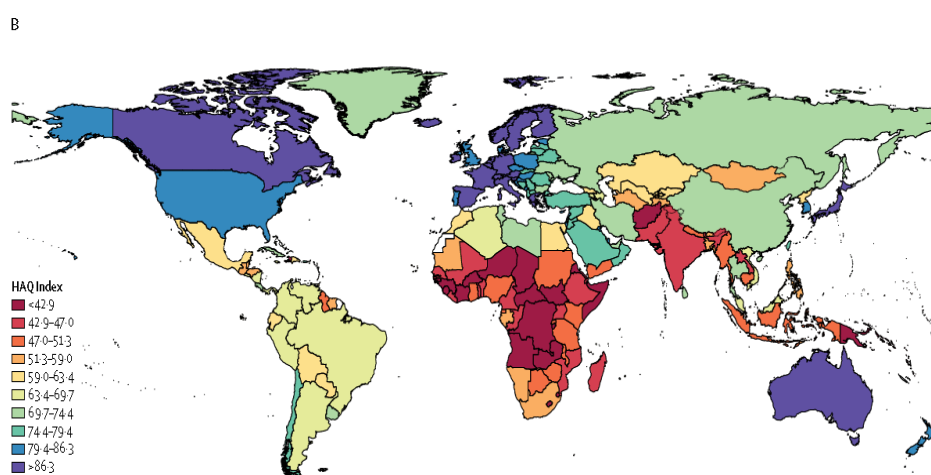


Figure 8 : Résultats de l'analyse de l'indicateur d'accès aux soins

Dans tout comparatif de valeur, il y a toujours un premier et un dernier. Aussi, cette analyse vise à enfoncer des portes ouvertes, mais cela permet, entre autres, de critiquer les éventuelles actions des agences telles que l'ONU qui ne semblent pas réussir à inverser des tendances actuelles.

E. Un sous enregistrement administratif des naissances

La moitié des enfants en Afrique de l'Ouest et du Centre naissent et meurent sans aucun document légal ni statistique avec 47% des enfants enregistrés, dont plus de la moitié, pour le seul Nigéria. [16] [17]

Cela renvoie aux disproportions des données et chiffres présentés ci-dessus puisque l'absence d'identification même la naissance d'un enfant accroît le fossé qui existe dans la réalité des chiffres.

F. Conclusion

L'ensemble de ces éléments permet d'établir la problématique de ce document autour de la lutte contre la diarrhée infantile

En effet, le nombre de cas de diarrhée a augmenté entre les périodes de 2005 à 2015 et la mortalité n'a pas diminué au même rythme d'autres pathologies comme le paludisme, mais n'a pas stagné comme la mortalité due aux infections respiratoires.

Les OMD avaient pour cible une réduction de la mortalité infantile de 2/3 en 25 ans. Ils ont échoué dans la réalisation et cela a impliqué la mise en place des ODD qui ciblent une diminution de 3/4 en 15 ans. Avec une même méthodologie, cet objectif semble déjà voué à l'échec.



Figure 9 - Caricature des OMD et ODD mettant en avant les seuls "Water Vendors" à la course aux OMD 2015 et face à la montagne des ODD 2030

Le traitement et la prise en charge de la diarrhée sont, à l'inverse d'autres pathologies comme les infections respiratoires et le paludisme, extrêmement multifactoriels et ne dépendent pas uniquement des actes des hommes, mais nécessitent une structuration de la société.

Mais, comme d'autres pathologies, peut être prévenue et traitée par des gestes simples du quotidien et des médicaments facilement disponibles et, en apparence et avec nos yeux occidentaux, peu chers.

L'intérêt serait d'évaluer le coût global de mise à disposition de tels traitements et, dans un monde idéal, le coût d'une prise en charge par les autorités de santé.

VI. La diarrhée chez l'enfant de moins de 5 ans

A. Définition

La diarrhée est définie comme un transit rapide du contenu gastrique au travers de l'intestin.

Au cours de l'enfance, la quantité de selles par jour varie, mais est, en médiane, d'un par jour. Selon l'OMS, un cas de diarrhée est déclaré, chez l'enfant, lorsqu'est atteinte une quantité de 3 selles par jour (incluant les pertes aqueuses uniquement).

Il est estimé de 6 à 7 épisodes de diarrhée par an et par enfant dans les pays en développement contre 1 à 2 épisodes par an et par enfant dans les pays développés. [18]

La diarrhée est, pour la première année de vie, une cause de morbidité importante dans les pays développés [19].

Une diarrhée prolongée peut avoir des conséquences multiples atteignant le développement de l'enfant aussi bien au niveau physique qu'intellectuel notamment à cause de la déshydratation et la perte en électrolytes associés à cette diarrhée (hyponatrémie, hypokaliémie, hypovolémie et acidose).

Il est possible de distinguer 3 niveaux de diarrhée.

La diarrhée aiguë est principalement causée par une infection, est à déclaration rapide et dure moins de 14 jours.

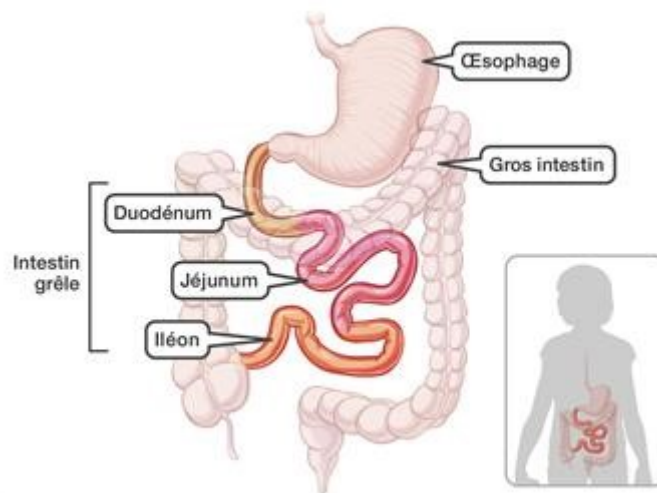
La diarrhée chronique dure plus de 14 jours et est renforcée bien souvent à cause de malformations congénitales.

La diarrhée persistante est fréquemment la complication d'une autre problématique de santé, comme la malnutrition. La frontière entre les deux dernières est floue. [18]

La paroi intestinale joue un rôle de régulateur des fluides dans l'organisme. D'autres organes jouent également ce rôle, comme le rein, mais l'intestin reste le lieu d'entrée au sens propre, des aliments dans notre organisme ce qui rend la logique d'échange d'électrolytes beaucoup plus concrète. Un léger défaut ou un léger déséquilibre dans ces échanges peut avoir comme conséquence le développement d'une diarrhée chez l'enfant.

B. Approche physiopathologique de la diarrhée en pédiatrie

1. Anatomie et physiologie du tube digestif [20]



a) Anatomie de l'intestin

L'intestin grêle débute au pylore, limite distale de l'estomac, et se termine à la valvule iléo-caecale, limite proximale du gros intestin. Il se divise en trois parties qui sont : Le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

En tant que principal organe de l'absorption, l'intestin grêle présente des modifications architecturales de sa muqueuse et de sa sous-muqueuse destinées à en accroître la surface. Muqueuse et sous-muqueuse forment un nombre considérable de replis appelés villosités. Ceux-ci sont plus marqués dans le jéjunum et disparaissent à la partie distale de l'intestin grêle. La présence de villosités augmente également la surface de contact du tissu intestinal. Enfin, des glandes tubulaires ou cryptes s'étendent de la base de la villosité jusqu'à la musculaire muqueuse.

Le gros intestin comprend : le caecum, le côlon et le rectum. La structure du gros intestin est assez uniforme, malgré certaines variations régionales, particulièrement entre le caecum et le rectum.

La fonction principale du gros intestin est de transformer les résidus liquides de l'intestin grêle en un matériau solide, non digestible, les fèces. Ceci se fait par une importante réabsorption hydroélectrolytique, jusqu'à ce que le contenu intestinal devienne semi-solide. Avec l'accroissement de la solidité, du mucus est nécessaire pour lubrifier le passage.

Ainsi, le tube digestif se développe de manière à faciliter le transport des nutriments sur l'ensemble de sa longueur. L'intestin grêle d'environ 6 mètres de longueur et 2,5 à 3 cm de diamètre est composé de microvillosités qui augmentent, mécaniquement, la surface de contact avec le contenu intestinal. Cela potentialise la capacité d'absorption. Le gros intestin (ou colon) mesure 1,5 mètre de longueur pour 6 à 7,5 cm de diamètre. [21]

En principe, tous les nutriments (vitamines, minéraux, matières organiques) sont absorbés par la muqueuse intestinale. Les protéines responsables de l'absorption des nutriments résident au niveau apical des microvillosités. L'intestin grêle est responsable de l'absorption des nutriments alors que le gros intestin se charge des transports en eaux et en électrolytes. Tous ces échanges sont principalement entraînés par le transport actif du sodium, du chlorure et des ions carbonates.

b) Histologie et structure des entérocytes

L'intestin sert un but simple et critique à toutes les formes de vie : *l'absorption des nutriments* (voir Figure 11 - Principe de digestion).

Pour réaliser ce but, les intestins doivent fonctionner comme barrière sélective, digérer et absorber des nutriments tout en bloquant simultanément le passage des micro-organismes et des toxines dans le corps.

Pour atteindre ces fonctions, les intestins sont composés de quatre couches avec une grande diversité de types de cellules.

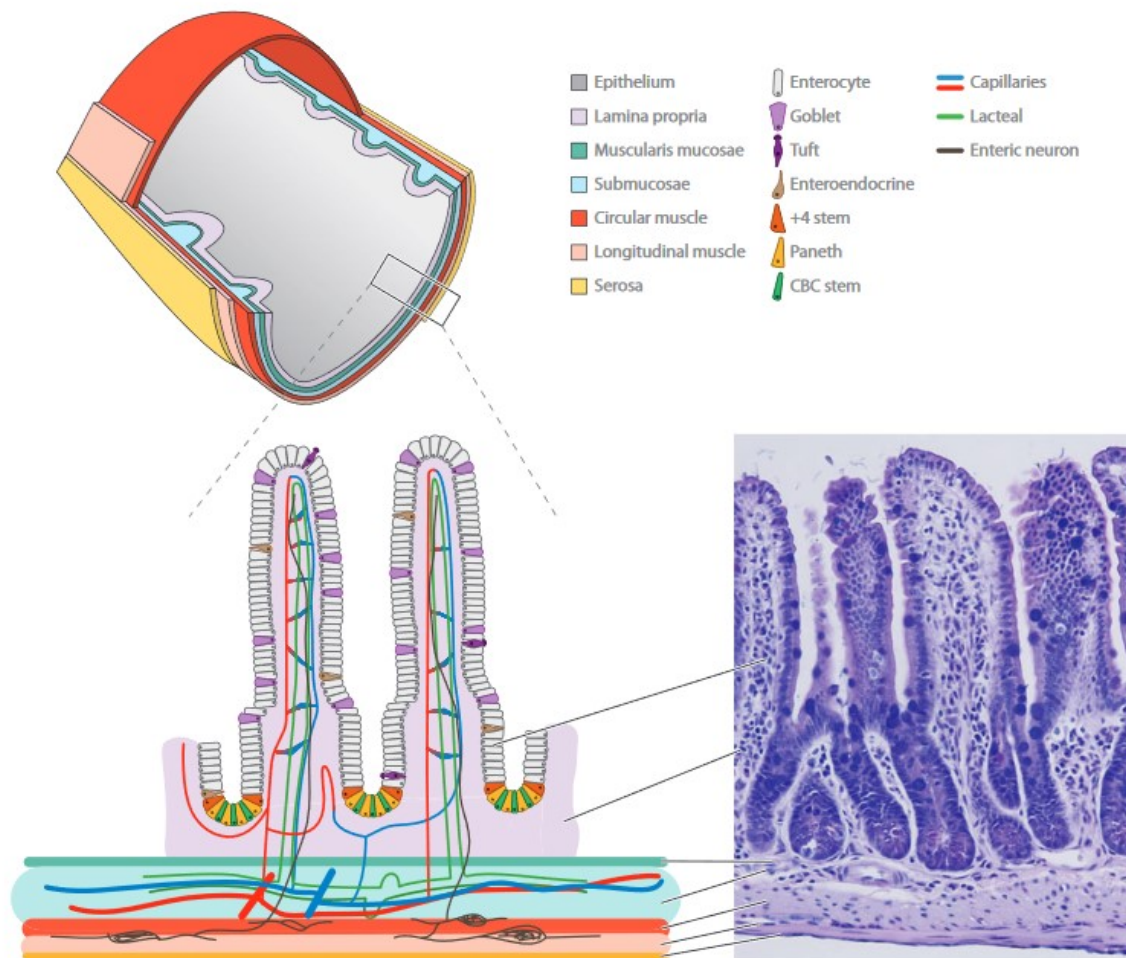


Figure 10 : Structure de l'intestin et de la microvillosité

La couche la plus externe est appelée la *serosa*. Elle se compose d'une seule couche de cellules mésothéliales¹ et de tissus conjonctifs peu abondants qui enveloppe les intestins et est une extension de la viscérale intestinale et mésentérique.

¹ Le mésothélium est un tissu biologique constitué d'une couche de cellules mésothéliales, simple, pavimenteux, qui tapisse la surface interne des cavités séreuses de l'organisme. Les cellules sont unies entre elles par des complexes de jonctions et des desmosomes permettant une bonne étanchéité de la couche de cellules

Sous la *serosa* se trouvent deux couches musculaires distinctes : la *longitudinale extérieure* et la *circulaire intérieure*. On trouve des plexus neuronaux entériques (entre les couches musculaires, le plexus myentérique) et, vers l'intérieur, vers le muscle circulaire, le plexus sous-mucosique.

La sous-muqueuse est délimitée par le muscle circulaire et par une mince couche de muscle appelée la *muqueuse musculaire*. La sous-muqueuse contient des tissus vasculaires, lymphatiques et neuronaux, des fibroblastes (cellules jeunes et peu différenciées) et des cellules immunitaires. La couche la plus interne de l'intestin est la *mucosa*, composée de la *lamina propria*, une couche mésenchymateuse (tissu conjonctif embryonnaire) riche en fibroblastes, vaisseaux, nerfs et cellules immunitaires, et l'épithélium intestinal, à la surface de l'intestin.

La muqueuse intestinale contient des cryptes de Lieberkühn, ce sont des poches épithéliales.

Dans l'intestin grêle, les cryptes entourent les villosités intestinales en forme de projections en doigt vers la lumière intestinale.

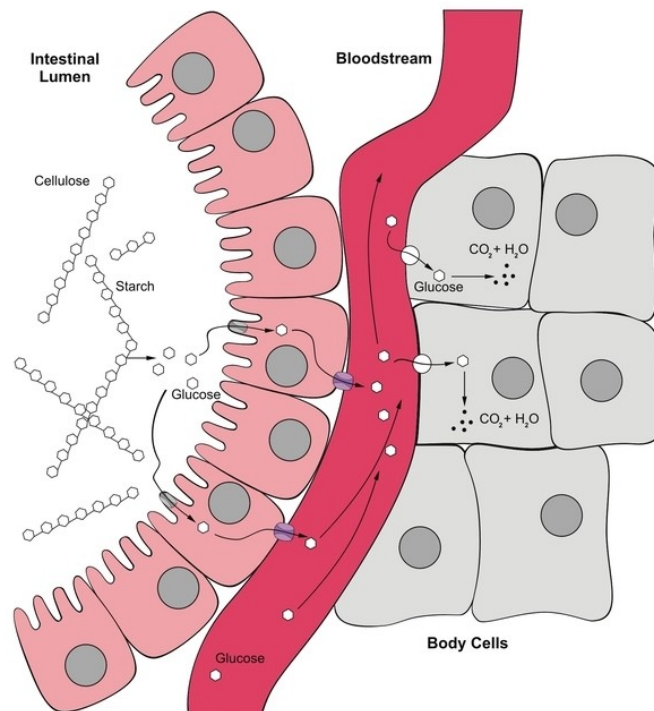


Figure 11 - Principe de digestion [22]

c) Composition d'une crypte intestinale et d'une villosité

Les cryptes sont le compartiment de prolifération cellulaire de l'intestin et contiennent les cellules souches intestinales près de la base de crypte. Les cellules souches intestinales prolifèrent rapidement et se déplacent en se différenciant près du sommet des cryptes dans les cellules matures de l'épithélium intestinal. Ces cellules matures migrent sur les villosités et sont finalement sécrétées dans la lumière intestinale.

Les villosités sont composées de cellules appelées entérocytes qui, poussées (littéralement) par des cellules souches particulièrement actives, vont avoir un taux de renouvellement important.

À titre d'illustration, la couche supérieure de l'intestin va être renouvelée par cycle de 5 à 7 jours.

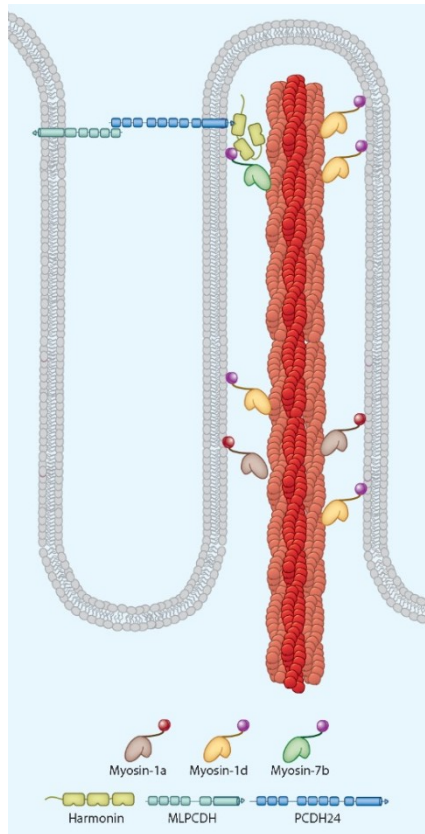


Figure 12 : Structure actinique des villosités et mécanisme de maintien

Les microvillosités permettent une augmentation de la surface de contact avec la lumière intestinale, ce qui augmente les capacités d'absorption des nutriments.

Elles sont formées par des filaments d'actine, environ 20, accrochés aux entérocytes à l'aide de la myosine [23]. La myosine est principalement de classe I (une des plus conservées dans l'évolution) même si elle n'est pas la seule à maintenir la structure des microvillosités et les microvillosités sont attachées ensemble à l'aide du couple de protéine myosine-7b et la queue de la protéine PCDH24 sur une microvillosité attachée à la protéine MLPCDH sur la microvillosité adjacente [23].

Sans cette organisation très structurée, les microvillosités ne tiendraient pas physiquement de manière aussi organisée.

d) *Fonctionnement de l'épithélium et de la microvillosité*

Chacune de ces structures en forme de doigt possède, à sa base, des cellules souches qui fournissent les cellules spécifiques de la paroi intestinale. C'est un processus de différenciation très dynamique puisque les cellules, une fois au sommet de la villosité, va rentrer dans un processus de mort cellulaire.

Le tractus intestinal est composé d'un épithélium cellulaire composé de cellules dérivées de cellules souches multipotentes donnant 4 types de cellules :

- Des entérocytes ayant pour rôle l'absorption (environ 80% de l'épithélium) dit épithélium absorbant ;
- Des cellules caliciformes (ou cellules en gobelet, cellules à mucus) qui produisent différents types de mucines et des peptides de trèfle nécessaires à la croissance et à la réparation épithéliales ;
- Des cellules entéroendocrines à rôle de sécrétion d'hormones gastro-intestinales ou des peptides en réponse à divers stimuli. Ils les libèrent dans la circulation sanguine pour l'effet systémique, les

diffusent comme messagers locaux, ou les transmettent au système nerveux entérique pour activer les réponses nerveuses ;

- Des cellules de Paneth qui sécrètent des peptides, appelés *cryptidines*, antimicrobiens ou défensines, enzymes digestives et facteurs de croissance. Ils sont ainsi chargés de protéger les muqueuses intestinales contre certains micro-organismes pathogènes.

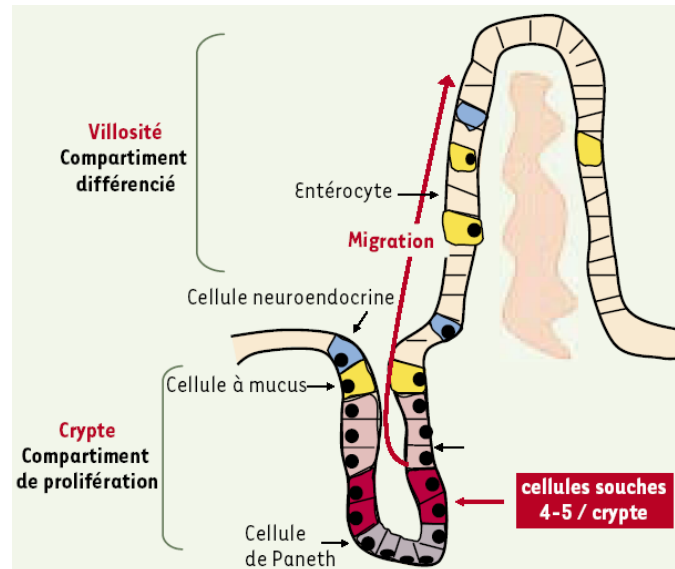


Figure 13 : Principe de migration des cellules intestinales [24]

Ces types de cellules incluent (dans l'ordre décroissant de quantité) les entérocytes absorbants (colonocytes dans le gros intestin), les cellules en gobelet, les cellules entéroendocrines et les cellules en touffe (cellules chemosensibles).

Les cellules Paneth, un autre type de cellules, sont moins renouvelées et présentent parmi les cellules souches à la base des cryptes.

Ces principaux types de cellules sont classés :

- Absorbants, les entérocytes, en raison de leur fonction primaire dans la digestion et l'absorption des nutriments,
- sécrétoires (cellules en gobelet, Paneth, cellules entéroendocrines), sur la base de leur fonction primaire dans la sécrétion de mucus (cellules en gobelet), peptides antimicrobiens (cellules Paneth) ou hormones (cellules entéroendocrines).

La composition cellulaire de l'épithélium varie selon l'axe proximodistal, conférant une fonction physiologique distincte à chaque segment des intestins. Par exemple, les cellules entéroendocrines produisent des hormones distinctes dans chaque segment de l'intestin, et les cellules de gobelet sont plus fréquentes dans l'intestin grêle distal et le côlon.

Ainsi, les propriétés de l'épithélium définissent les différences clés dans chaque région des intestins.

Les cellules épithéliales survivent généralement pendant 5 à 7 jours. Elles sont renouvelées continuellement par les progéniteurs présents dans les cryptes proliférants cela permet de maintenir l'intégrité épithéliale.

Tous les types de cellules épithéliales sont dérivés de cellules souches autorenouvelables qui résident à la base de la crypte. Des recherches récentes ont identifié des marqueurs spécifiques des cellules souches

intestinales et ont défini deux états d'activité marqués par des schémas d'expression anatomique et génique distincts (CBC et QISC).

Les cellules de la base de cryptes (CBC) se divisent rapidement. Ce sont les cellules souches qui se trouvent principalement à la base de la crypte, intercalée entre les cellules de Paneth.

Les CBCs sont stimulées par l'activité Wnt/ β -caténine et se divisent quotidiennement pour produire des cellules amplifiant le transit, qui sont des cellules progénitrices qui se différencient en phase terminale dans les différentes lignées qui constituent l'épithélium mature.

Les cellules souches intestinales quiescentes (QISCs) se divisent de manière lente et intermittente. Parce que les QISCs sont généralement considérés comme résidant à environ quatre positions cellulaires au-dessus de la base de la crypte, ces cellules ont été nommées « +4 cells ». Les QISCs sont considérées comme des cellules dites « Label retaining » c'est-à-dire qu'elles conservent des nucléotides marqués, comme la thymidine tritiée ou la bromodésoxyuridine, sur une longue période de temps, principe de l'ADN immortel.

Les QISCs fonctionneraient comme une population de cellules souches de réserve qui ne contribue généralement pas à la production continue de nouvelles cellules épithéliales, mais qui peut être appelé après une blessure pour régénérer l'épithélium lorsque les CBC sont insuffisantes.

2. Absorption et sécrétions intestinales

L'intestin gère, chaque jour, 8 à 10 litres de fluides contenant environ 800 mmol de sodium (18,4 grammes), 700 mmol de chlorure (24,8 grammes) et 100 mmol de potassium (3,9 grammes).

La majorité des fluides est absorbée au niveau de l'intestin grêle et 1,5 litre parvient au niveau du colon qui laissera environ 100 mL qui sera éliminé dans les selles.

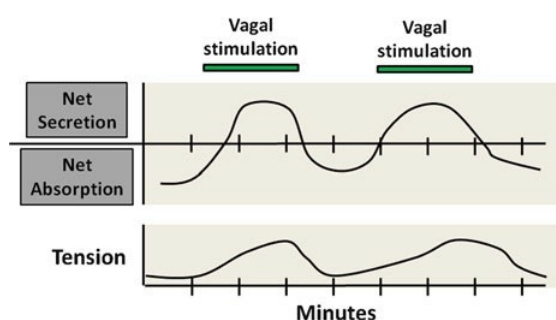
Bien que la paroi intestinale présente à la surface de ses cellules un large éventail de protéines de transport, seule une partie a été identifiée comme pouvant jouer un rôle dans la diarrhée. Nous allons nous concentrer dessus.

Le transport des solutés est dit secondaire au transport actif des électrolytes (Na^+ , Cl^- et HCO_3^-).

Les autres éléments comme les acides gras sont absorbés par des mécanismes distincts utilisant les chylomicrons qui ne seront pas étudiés ci-après.

Un intérêt particulier est porté sur l'absorption des éléments qui constitueront les causes et, parfois, composants de la prise en charge des enfants atteints de diarrhée.

a) Motilité intestinale et absorption



La relation entre la motilité intestinale, l'eau et le transport des électrolytiques est extrêmement complexe et pas parfaitement connue ni comprise. Bien que les propriétés fonctionnelles de la motilité et du transport ionique puissent être facilement étudiées indépendamment, leurs rôles physiologiques dans l'absorption des nutriments et du transport électrolytique in vivo sont interdépendants. [25]

Figure 14 : Coordination des transports d'eau et d'électrolyte avec fonction motrice intestinale. Les réflexes entériques coordonnent l'absorption intestinale et la sécrétion avec les contractions musculaires lisses. [25]

b) Absorption des éléments

(1) Sodium

Le sodium joue un rôle clé dans la fonction nerveuse et musculaire normale.

Nous connaissons 3 mécanismes d'absorption du sodium (Na^+) au niveau apical. En premier lieu, l'absorption dépendante des nutriments (glucose ou acides aminés, par exemple). Le deuxième est l'absorption de NaCl au travers des échangeurs Na^+/H^+ les NHE, avec la famille d'échangeurs SLC9. Et le troisième est l'absorption au niveau du colon au travers des canaux ENaC.

Il y a 3 isoformes identifiés de NHE : NHE2, NHE3 et NHE8.

L'isoforme NHE3 est responsable de la majorité des absorptions au niveau intestinal et au niveau du colon.

Une mutation non-sens du gène codant pour SCL9A3 pour le NHE3 est responsable de la diarrhée congénitale sodique (CSD). Une expression réduite ou une mauvaise localisation du NHE3 provoque également une maladie diarrhéique. Au cours d'un phénomène d'inflammation intestinale, une inhibition du NHE3 provoque une dysbiose intestinale, un défaut au niveau de la barrière intestinale et un mécanisme inflammatoire exacerbé [21]. Ces trois scénarios montrent le rôle important de cet échangeur et surtout, le rôle du sodium dans l'homéostasie intestinale.

Au niveau du colon, des mécanismes similaires sont présents avec l'action principale des NHE.

Également, au niveau du colon, mais de manière plus limitée, par les ENaC qui sont des transporteurs sensibles à l'action des minéralocorticoïdes comme l'aldostérone (stimulation) et à l'amiloride (inhibition).

(2) Chlorures

En situation normale, l'absorption des chlorures résulte en la présence, dans les selles, de 10 à 15 mmol/L d'ion chlorure. Dans des situations de diarrhée, par exemple dans des cas de malabsorption d'ions chlorures, il peut atteindre 90 mmol/L.

Comme pour le sodium, il y a 3 mécanismes d'absorption connus des ions chlorures.

Le premier est une absorption passive par voie paracellulaire. Le second utilise l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ qui fonctionne en parallèle d'un échangeur NHE, principalement le NHE3. Le troisième est l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

Le second mécanisme utilisant le NHE3 est la principale source d'entrée du Cl^- . Globalement, les échanges résultent en une entrée de NaCl et sortie de H et HCO_3^- .

Les échangeurs d'anions font partie de la famille des transporteurs « sulfate perméase » SLC26 dont le principal est l'échangeur Cl^- et HCO_3^- : le DRA. Une mutation du gène responsable de la synthèse de ce transporteur résulte en une diarrhée congénitale dite syndrome de Darrow-Gamble.

(3) Glucides

La majorité des glucides consommés sont dérivés des sucres et des amidons.

Les sucres comprennent les monosaccharides (p. ex. glucose, galactose et fructose) et les disaccharides (p. ex. lactose, saccharose, maltose et tréhalose). Les amidons sont les glucides de stockage des plantes et consistent principalement de sucres liés ensemble. Le lactose et le saccharose sont hydrolysés en monosaccharides par lactase et sucrase, respectivement.

L'amylase salivaire et pancréatique est responsable de la décomposition initiale des amidons, qui sont ensuite suivis d'une digestion plus poussée par les enzymes muqueuses (ex. amylase, sucrase et isomaltase) qui sont responsables de la digestion finale au glucose.

Le transporteur SGLT1 conduit le transport de glucose et de galactose dans l'intestin. Il est exprimé sur la membrane de bordure en brosse des entérocytes, et il est actuellement admis qu'il est responsable du transport de sucre dépendant du Na⁺. Le gradient électrochimique Na⁺ à travers la membrane de bordure en brosse est la principale force motrice. Le gradient Na⁺ est maintenu par la pompe basolatérale Na⁺/K⁺ ATPase.

Deux ions Na⁺ accompagnent chaque molécule de sucre transportée dans les cellules. SGLT1 utilise un gradient Na⁺ pour transporter le Na⁺ et le glucose à un rapport de 2:1 contre un gradient de glucose. Dans chaque cycle, chaque molécule de sucre est co-transportée avec Na⁺ à travers la cellule, qui est accompagnée par 260 molécules d'eau.

(4) Zinc

Le zinc est un élément important dans la prise en charge de la diarrhée infantile, notamment en Afrique, puisque le zinc, administré sous forme de comprimé, est recommandé dans cette prise en charge par l'OMS. Cette dernière sera décrite au chapitre VII..

Le 24^e élément le plus abondant de la croûte terrestre, le zinc (Zn), est un élément chimique métallique, qui a « une importance biologique et de santé publique exceptionnelle ».

En raison de l'absence de stockage spécialisé de Zn dans le corps, une dose journalière de Zn (20 – 40% de l'apport quotidien selon l'alimentation) est nécessaire pour atteindre un état d'équilibre, l'entretenir pour permettre de répondre à toutes ses fonctions.

C'est un élément essentiel à la fonction cellulaire. Il est présent dans de nombreuses enzymes (métalloprotéases). Il a un rôle important dans la croissance cellulaire.

L'absorption du zinc se déroule tout à long du tractus intestinal bien que majoritairement absorbé au niveau du duodénum et jéjunum proximal. Son absorption est extrêmement liée à la présence de phytates (céréales, légumineuses ...) et oxalates (laits, poissons ...) présents dans le régime alimentaire.

Le Zn est un cation divalent. Le zinc n'a qu'un seul état d'oxydation et ne peut pas être oxydé ou réduit.

Les ions Zn²⁺ sont hydrophiles et ne traversent pas les membranes cellulaires par diffusion passive, de sorte qu'ils ont besoin de transporteurs spécialisés pour entrer dans le cytoplasme.

La famille ZIP, chez les mammifères, se compose de 14 isoformes (ZIP1 à ZIP14) de porteurs trans, qui favorisent le passage d'ions métalliques du fluide extracellulaire ou des vésicules intracellulaires dans le cytoplasme

Le transporteur principal du zinc identifié a été la protéine Zip4 au niveau de l'entérocyte. Une mutation de ce transporteur est responsable d'acrodermatite entéro-hépatique donnant lieu à des symptômes comme le thrive, rashes cutanés et diarrhée.

Un flux sortant de Zn du cytosol est nécessaire pour maintenir l'équilibre. L'exportation de Zn est contrôlée par des protéines ZnT. La famille ZnT se compose de 10 isoformes (ZnT1 à ZnT10) qui contribuent à l'équilibre cytoplasmique de Zn en exportant le Zn dans l'espace extracellulaire ou en séquestrant le Zn cytoplasmique dans des compartiments intracellulaires lorsque les niveaux cellulaires de Zn sont trop élevés. ZnT-1 est celui qui est exprimé de façon la plus ubiquitaire.

L'homéostasie Zn est maintenue par la régulation de l'absorption/élimination, mais aussi par la séquestration intracellulaire dont les métallothionéines sont un outil majeur. Le Zn est chélaté par les métallothionéines dans le cytosol. Les métallothionéines sont des complexes protéiques riches en cystéines possédant une demi-vie assez courte avec un maximum de 24h.

Au cours de régimes pauvres en zinc, l'absorption en zinc est augmentée à une efficacité proche de 100% des transporteurs transmembranaires.

(5) Absorption de la vitamine A

la vitamine A existe sous plusieurs formes dans l'alimentation notamment sous forme de provitamine A (Rétinol Vitamine A1, rétinol Vitamine A2 et esters de rétinol). La majorité des formes ingérées nécessitent une étape de conversion enzymatique qui a lieu au sein de l'entérocyte.

(6) Résumé

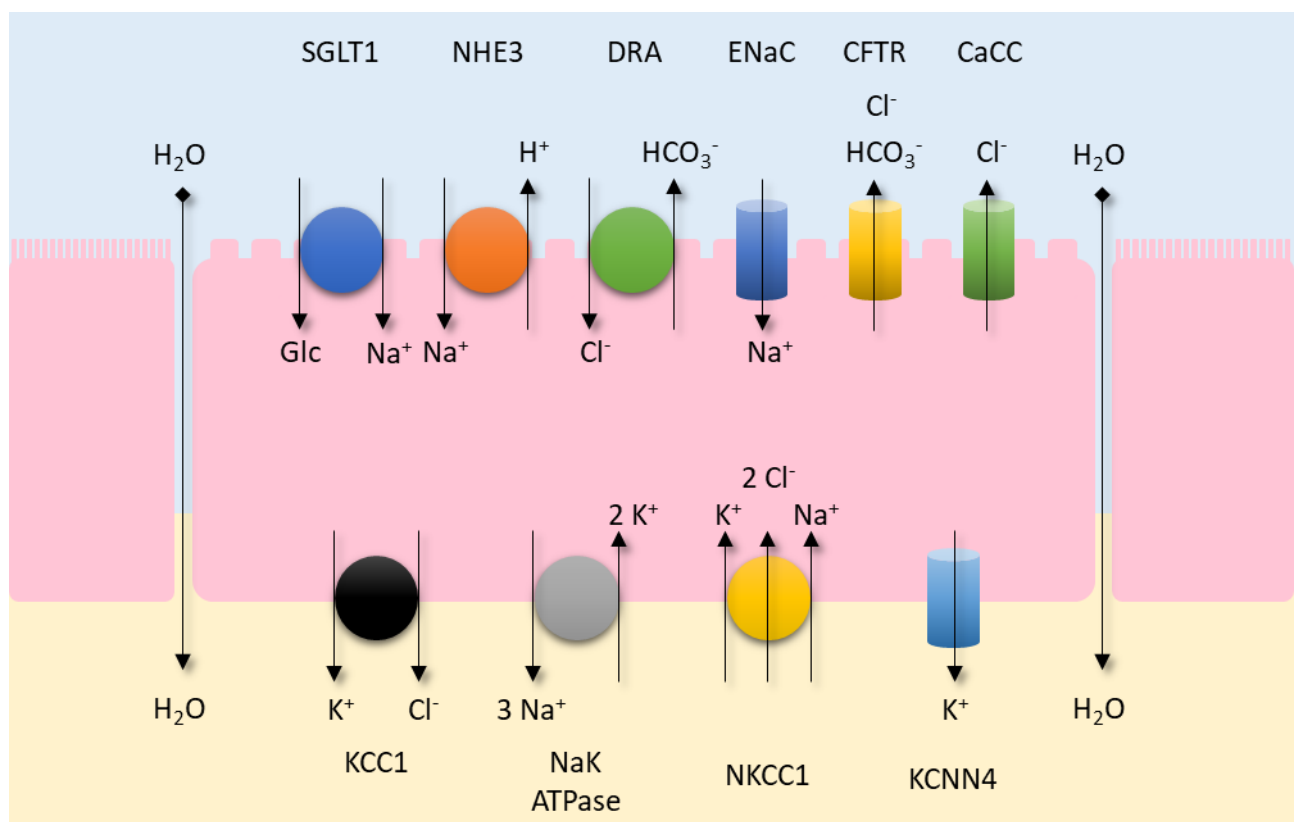


Figure 15 : Transporteurs membranaires des cellules intestinales [26]

Les échangeurs intestinaux ayant un rôle dans la physiopathologie de la diarrhée sont :

- 1) Les échangeurs de sodium/hydrogène (NHE) : NHE3 et, dans une moindre mesure, NHE2 sont responsables de l'absorption du NaCl dans l'intestin grêle et le côlon, en fonctionnant en partenariat avec un échangeur chlorure/bicarbonate (DRA) ;
- 2) Les co-transporteurs de sodium/glucose (SGLT1) : ce transporteur est responsable de l'absorption des ions glucose et sodium en situation postprandiale ;
- 3) Les transporteurs régulés négativement en Adénome (DRA) : ce transporteur est un échangeur Cl-/HCO₃⁻, et il est responsable de l'absorption de Cl⁻. Le DRA fonctionne de concert avec le NHEs dans l'absorption du NaCl ;

-
- 4) Les canaux sodiques épithéliaux (ENAC) : Ce canal permet l'absorption de Na^+ et est localisé au côlon distal ;
 - 5) Les canaux chlorures activés par le Ca^{2+} (CaCC) : ces canaux servent de médiateurs à l'afflux des ions chlorures et sont activés par des élévations de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire.
 - 6) Les cotransporteur 1 de sodium/potassium/chlorure (NKCC1) : Ce transporteur permet d'absorber des ions Na^+ , K^+ et 2Cl^- à travers la membrane basolatérale, et fournit ainsi le chlorure pour la sécrétion.
 - 7) Les régulateurs de conductivité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) : il s'agit d'un canal de chlorure régulé par l'AMPc et le GMPc, présent principalement à la surface apicale des cellules épithéliales, et qui sert de médiateur à l'afflux de chlorure dans le cadre du mécanisme de sécrétion du chlorure. Il peut aussi transporter du bicarbonate.
 - 8) Les Na^+ , K^+ ATPases : Il établit et maintient une faible concentration intracellulaire de Na^+ qui est une force motrice pour plusieurs mécanismes de transport différents, tant sécrétoire qu'absorbant.

c) Les fonctionnements de concert des transporteurs dans les échanges intestinaux [28]

La muqueuse intestinale est un épithélium complexe. C'est un lieu important d'échange d'électrolytes dont le fonctionnement n'est pas encore parfaitement connu. La muqueuse intestinale serait semi-perméable et présenterait des pores aux jonctions intercellulaires.

Sur les 9 litres de fluides que prennent en charge les intestins par jour, les intestins eux-mêmes contribuent à hauteur de 1,5 à 2 litres. Le reste provient soit d'autres glandes exocrines du corps humain soit de l'alimentation.

Chez un individu sain, plus de 80% de ce liquide est réabsorbé dans l'intestin grêle et > 18% dans le côlon, avec moins de 2% étant perdu dans les selles.

Il est admis et accepté, même si c'est très simplifié, que les cellules des microvillosités, en surface, sont les principaux sites d'absorption et les cryptes sont les principales zones de sécrétion, à quelques exceptions près.

Une perturbation de la balance de l'absorption et de la sécrétion, soit par une diminution de l'absorption et/ou une sécrétion accrue, entraîne une diarrhée.

Les absorptions et sécrétions se déroulent simultanément. La majorité des échanges d'électrolyte et d'eau ont lieu au niveau de l'intestin grêle avec les échanges aqueux majoritairement passifs. Ce mécanisme passif a pour fonction d'ajuster l'osmolarité entre les différents milieux, intracellulaire et extracellulaire, les capillaires sanguins et le milieu intestinal. Cette action permet de contrebalancer les absorptions transcellulaires des électrolytes notamment le sodium.

L'eau n'est donc que « suiveur » des mouvements du sodium.

L'intestin grêle interagit avec les aliments que nous mangeons préalablement digérés par l'estomac en éléments plus simples en termes de structure. Ainsi les carbohydrates (les sucres), les lipides et les protéines sont absorbés par les entérocytes et passent dans le système vasculaire.

Au même titre que notre peau est une barrière physique contre l'extérieur, l'intestin a un rôle important dans la défense de notre corps. La paroi intestinale est en premier lieu une barrière physique protégeant

contre le passage de pathogène dans notre système sanguin. Dans cette fonction, les entérocytes liés entre eux par des jonctions serrées (*tight junctions*) sont un couple primordial. Également faisant office de barrière physique, l'intestin sécrète un mucus bloquant les pathogènes de l'entrée dans le système sanguin.

Dans cette fonction de protection, l'intestin a une fonction importante dans le développement et le maintien de l'immunité acquise notamment la tolérance immunitaire, mais aussi dans la défense contre les pathogènes. [29]

Les fonctions d'absorption et de sécrétion sont étroitement coordonnées par de nombreux facteurs neuro-humoraux agissant sur les transporteurs membranaires des entérocytes, mais aussi de manière passive par voie transcellulaire ou paracellulaire.

C'est un système de régulation très complexe faisant appel à de nombreuses voies de signalisation et de nombreuses interconnexions entre ces voies de signalisation.

De plus, les transporteurs influencent entre eux leurs propres expressions de gènes (ex. CFTR inhibant l'expression du NKCC).

(1) Dans l'intestin grêle

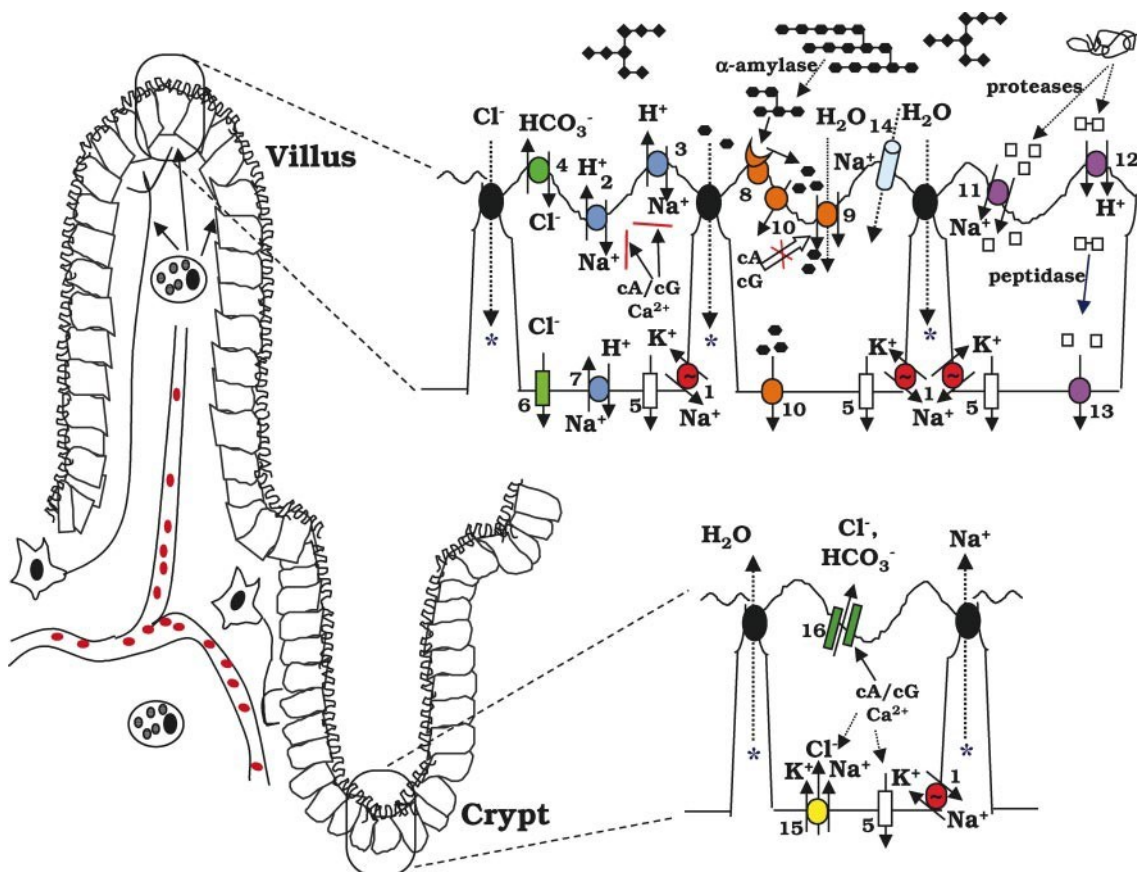


Figure 16 – Mécanisme de transport dans l'intestin grêle (voir les Id. dans le paragraphe infra)

(a) Voies paracellulaires

La jonction serrée à l'extrémité apicale des cellules définit en grande partie les échanges paracellulaires en termes de sélectivité de charge, d'ion et de mouvement de soluté, et de résistance tissulaire.

Le transport paracellulaire est passif, la jonction serrée est une structure de réseau dynamique de 14 protéines (occludines, claudines, ...) pouvant être la cible d'agent infectieux dans le cadre de la diarrhée.

Le Na⁺, Cl⁻ et H₂O peuvent se déplacer passivement via la voie paracellulaire au travers des jonctions serrées.

(b) Absorption de fluide

L'absorption nette de liquide se produit en grande partie dans le jéjunum et l'iléon et est liée au mouvement du Na⁺ soit en conjonction avec des solutés, des amino-acides ou petits peptides par exemple, soit via les NHE3.

C'est le glucose ou des peptides qui initient l'absorption nette de sodium au niveau apical après action d'alpha-amylases ou peptidases. **Le transporteur SGLT1 permet l'absorption du glucose, issu des nutriments, et d'un ion Na⁺.** Le glucose, en partie basal, sera absorbé via GLUT2 et les acides aminés par des transporteurs spécifiques.

La majeure partie du transport non couplé de Na⁺, c'est-à-dire sans glucose, est obtenue par l'intermédiaire des isoformes de NHE-2 et de NHE-3. Mais c'est principalement le NHE3 qui est responsable de l'absorption du Na⁺ intestinal. Le NHE-3 est inhibé par l'AMPc, le GMPc ou le Ca²⁺ et contribue donc à la perte nette de liquide. Les glucocorticoïdes augmentent l'activité de NHE-3

Au niveau basal, c'est la NaK ATPase qui joue le rôle de maître d'œuvre dans le transport du sodium.

L'interaction concertée de ces protéines permet à l'AMPc d'activer simultanément CFTR tout en inhibant NHE et DRA. Le système se régule ainsi.

(c) Sécrétion de fluide et d'électrolyte

Pour qu'un phénomène de sécrétion ait lieu, il faut l'action de la pompe NaK ATPase et de trois autres transporteurs membranaires. [28]

La régulation de l'un d'entre eux modifiera la sécrétion nette d'anions.

La pompe alimente l'entrée en ion chlorure au travers du cotransporteur NKCC-1. Le NKCC-1 contient des séquences de phosphorylation pour un certain nombre de kinases. Une augmentation de la phosphorylation de NKCC-1 est associée à une stimulation du transport, alors que dans d'autres, l'activité de NKCC-1 est régie par le Cl⁻ intracellulaire.

Les autres transporteurs essentiels sont les canaux K⁺ qui vont repolariser la cellule et maintenir la force motrice pour la sortie Cl⁻.

Le chlorure sort de la membrane apicale de l'entérocyte via CFTR. L'expression CFTR est plus grande dans les cryptes, mais il y a des preuves de sa présence dans les villosités. L'AMPc et le GMPc augmentent la probabilité d'ouverture de CFTR en phosphorylant directement la CFTR. De plus, l'AMPc augmente le recrutement de CFTR à la membrane apicale.

La sécrétion de bicarbonate est nécessaire pour l'alcalinisation, particulièrement dans le duodénum. Il y a au moins trois voies de sortie pour HCO₃⁻ : deux échangeurs d'anion dont le DRA dans les cellules des villosités et CFTR dans les cryptes.

(2) Dans le colon

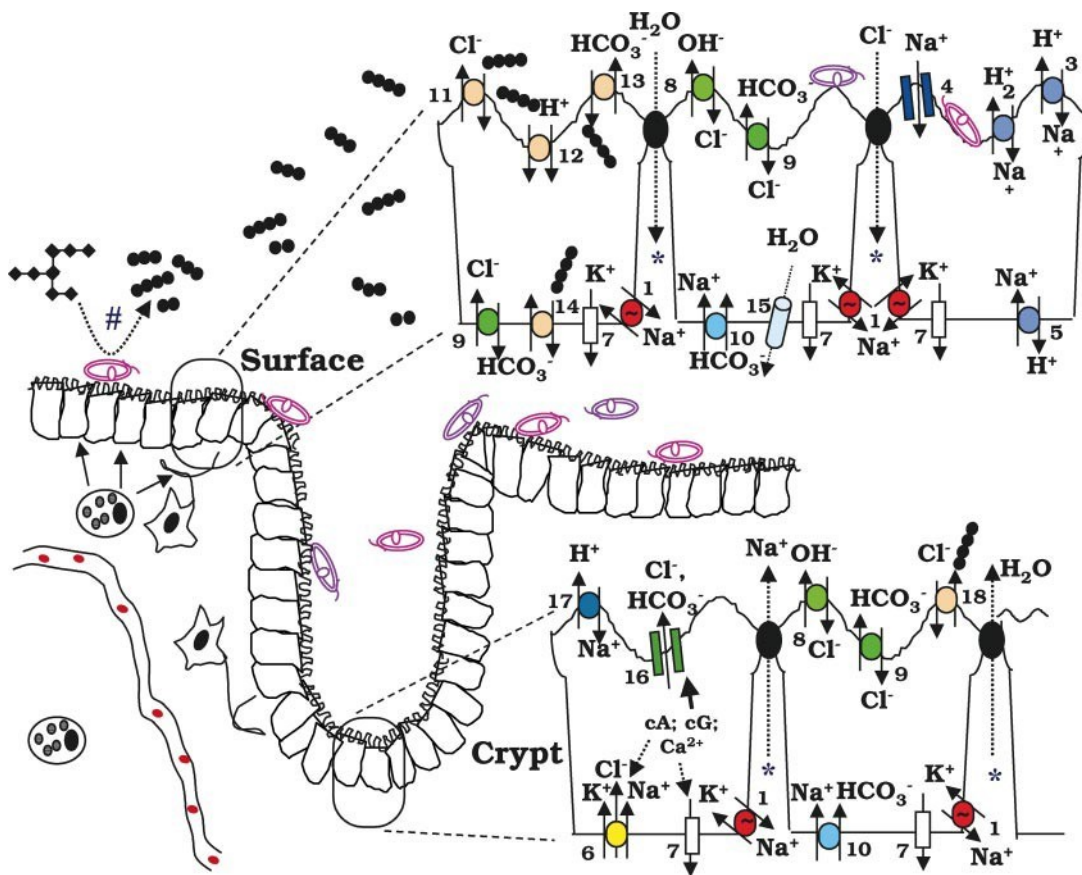


Figure 17 - Transports membranaires dans le côlon

C'est la NaK ATPase qui est le principal moteur de l'activité de sécrétion du côlon au niveau basocellulaire. Certaines caractéristiques du transport des ions coloniaux qui sont distinctes de l'intestin grêle.

Le côlon n'exprime pas SGLT1. A contrario, le côlon distal exprime le transport conducteur de Na⁺ (ENAC).

Le côlon proximal exprime en grande partie les NHE-2 et NHE-3 et selon l'état hormonal, le côlon distal exprime NHE-2, NHE-3, et le canal Na⁺ épithélial (ENAC).

CFTR régule négativement l'expression et l'activité des ENAC. La majeure partie de la sécrétion de Cl⁻ peut être attribuée à CFTR.

d) Les jonctions serrées

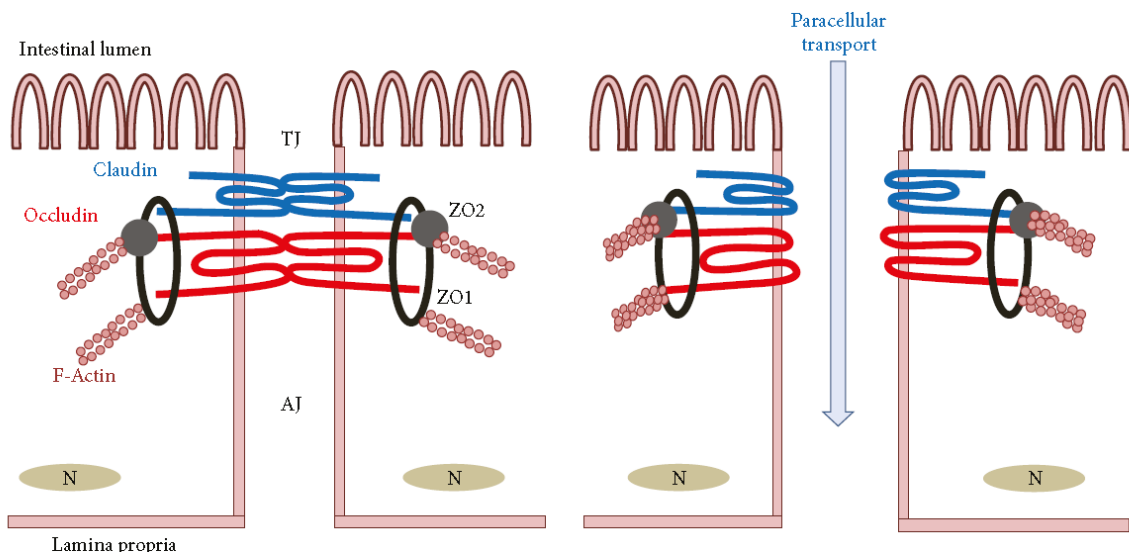


Figure 18 - Structure des jonctions serrées

Les jonctions serrées contribuent à la fonction de la barrière intestinale physique en régulant le mouvement paracellulaire des ions, des solutés, et de l'eau à travers l'épithélium intestinal. Les jonctions serrées constituent une barrière physique et biologique contre les corps étrangers notamment les microorganismes.

La jonction serrée joue un rôle essentiel dans le maintien de la fonction de barrière intestinale et se compose de deux catégories de protéines fonctionnelles : les protéines transmembranaires intégrales et les périphériques.

L'intégrité de la jonction serrée est régulée par l'arrangement de l'actine et l'interaction entre les protéines transmembranaires intégrales et périphériques de membrane. Les quatre protéines transmembranaires intégrales sont l'occludine, les claudines, la molécule d'adhérence de jonction (JAM) et la tricelluline.

Les protéines Zonula Occludines-1 (ZO-1), ZO-2, et ZO-3 agissent comme ponts pour relier les protéines de membrane intégrales au cytosquelette d'actine et à d'autres protéines de signalisation.

Ils sont régulés par les voies de signalisation intracellulaires comme par les protéines kinase C (PKC), A (PKA), et G (PKG), les chaînes légères de myosine (MLC), les MLC- kinase (MLCK) et la voie PI3K/Akt.

Dans le cas de la diarrhée, certaines de ces voies peuvent être affectées.

e) En résumé

D'une manière générale, les stimuli qui augmentent l'AMPc intracellulaire, le GMPC ou le Ca²⁺ provoquent une sécrétion de fluide en stimulant la sécrétion et/ou en inhibant l'absorption. Les agents qui diminuent l'AMPc favorisent l'absorption.

C'est pourquoi :

- Au cours de l'absorption de nutriment, SGLT1 initie les échanges ioniques pour l'absorption du glucose. La protéine NHE3 est l'autre transporteur majeur de sodium pour l'absorption ;
- Une protéine majeure dans l'activité de sécrétion ou d'absorption est la NaK ATPase.
- Des canaux K⁺ permettent la régulation des échanges et de maintenir la polarité des entérocytes.

Le sodium et le glucose vont être absorbés par les microvillosités et seront compensés par l'excrétion d'ion H^+ , Na^+ et Cl^- . Dans ce système, l'eau suit le mouvement des ions.

D'une manière générale, les mécanismes d'absorptions des nutriments ont principalement lieu au niveau des microvillosités alors que les mécanismes sécrétoires se déroulent dans les cryptes, à quelques exceptions près.

La sécrétion excessive de Cl^- et la diminution de l'activité NHE sont des facteurs prodiarrhéiques, et l'interférence avec l'une quelconque de leurs voies de signalisation interreliées serait bénéfique.

Dans les situations d'absorption, une stimulation de SGLT1 et une inhibition de CFTR semblent être des éléments à considérer dans la mise en place d'une thérapie.

Les processus d'absorption colique peuvent jouer un rôle majeur dans la thérapie de réhydratation.

Ces transporteurs et les échanges d'électrolytes qui y sont associés sont régulés par trois principaux mécanismes :

- Régulation positive ou négative de la transcription ou translation des récepteurs ;
- Transport du récepteur dans le lumen (intra ou extracellulaire) ;
- Modification post-transcriptionnelle (ex. phosphorylation).

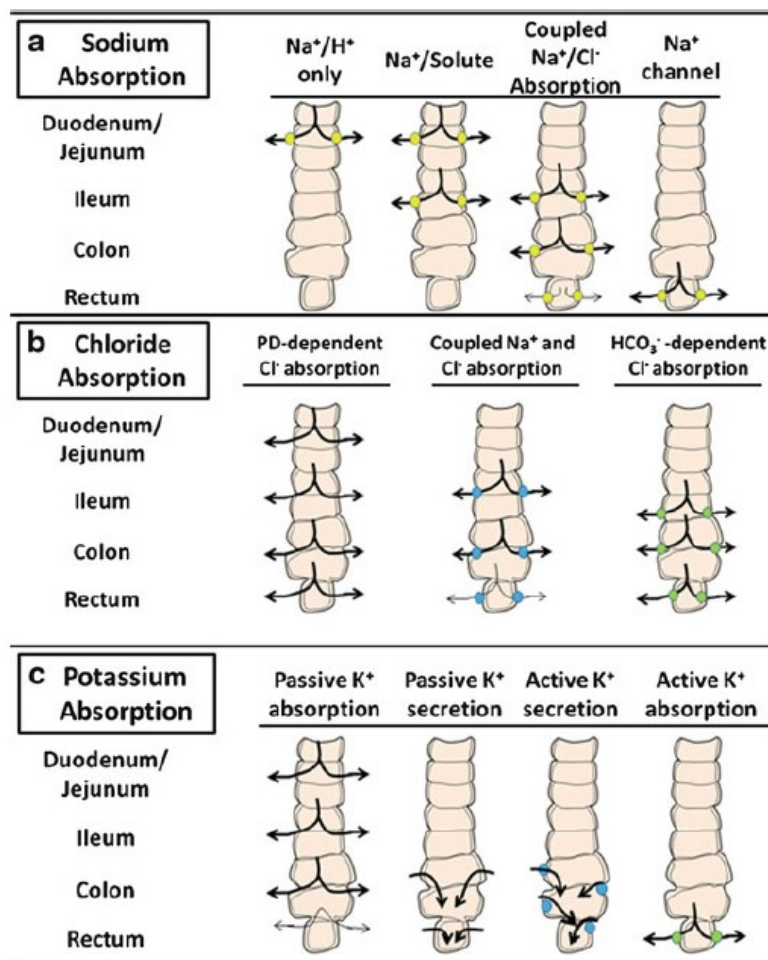


Figure 19 : Séquence d'absorption des fluides tout au long du tractus intestinal

3. Physiologie intestinale en pédiatrie

Chez l'enfant, particulièrement à partir de 6 mois, les facteurs physiologiques de l'enfant sont relativement proches de ceux des adultes à l'exception, notamment, concernant la maturité du microbiote intestinal.

Tableau 3 - Facteurs physiologiques chez l'enfant

| Facteurs physiologiques | Nouveau-né (à terme) | Prématuré | Enfant |
|------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| • Volume estomac (à jeun) | | 2,5 ml | 2,5 ml |
| • Sortie acide / pepsine | | Relativement faible | ~ adulte (/ BW) |
| • pH gastrique | Neutre à la naissance puis 1-3> | 5 | ~ adulte |
| • Temps de vidange gastrique | Réduit (variable) | Réduit (variable) | Augmenté |
| • Motilité gastrique | Faible dans les premiers jours de la vie | | ~ adulte (6-8 mois) |
| • Surface intestinale | Réduite | Réduite | ~ adulte |
| • Temps de transit intestinal | Réduit | Réduit | Augmenté |
| • Fonction pancréatique / biliaire | Très immature | Immatures | ~ Adultes |
| • Flore bactérienne | Très immature | Immature | Immature |
| • Enzymes / activités de transport | Très immature | Immature | Proche des adultes |

Au cours d'une journée, l'intestin prend en charge une quantité importante d'eau, électrolytes et nutriments.

Les données disponibles sur la répartition des quantités de fluides chez les enfants sont, selon les auteurs [30], très limitées.

C'est pourquoi il est considéré, à ce jour, que, chez l'enfant, cela suivrait le même schéma que chez l'adulte. Tout au moins, à supposer, en proportion.

4. Pathophysiologie de la diarrhée

Une perte d'équilibre entre mécanisme d'absorption et mécanisme de sécrétion au niveau de l'intestin provoque alors une diarrhée. Elle peut être osmotique ou sécrétoire.

a) Classification

(1) Diarrhée osmotique

Lorsqu'une quantité trop importante de particules à osmolarité forte sont présentes dans la lumière de l'intestin, l'eau passe alors passivement vers cette lumière intestinale pour équilibrer les pressions osmotiques.

Ceci arrive dans plusieurs cas :

- Défaut d'absorption :
 - Ingestion de produits non digérables (ex. principe des laxatifs osmotiques comme le lactulose)
 - Mauvaise absorption

-
- Dommages sur la partie absorbante de la muqueuse résultant en un défaut d'absorption
 - Défauts de motilité intestinale provoquant une hyperosmolarité localisée

La diarrhée d'origine osmotique s'arrêtera d'elle-même si l'enfant est mis à jeun.

(2) Diarrhée sécrétoire

Comme son nom l'indique, ce cas est lorsque la muqueuse intestinale sécrète beaucoup trop de fluides de manière induite (ex. toxine ou anomalie congénitale).

Il s'agirait le plus souvent de saturation ou inhibition du système d'absorption provoquant alors la diarrhée. C'est le type de diarrhée qui ne s'arrête pas lors d'un jeûne de l'enfant.

(3) Les deux mécanismes à la fois

Dans certains cas, les deux mécanismes, osmotiques et sécrétoires, agissent sur le système digestif et provoquent la diarrhée.

b) Étiologie de la diarrhée dans la population pédiatrique des pays en développement

Les principales causes de la diarrhée sont infectieuses. Sur la base des observations et quantifications réalisées auprès des praticiens dans les pays en développement, il a pu être identifié environ 5 situations de patients présentant des diarrhées.

La grande majorité des patients, estimés entre 80 et 85% des cas, en pédiatrie présente une *simple gastroentérite* avec comme principal tableau clinique selles liquides non sanguins. Bien que prénommée « simple gastroentérite » par les auteurs, la situation n'en est pas moins risquée pour l'enfant.

Ces patients présentent majoritairement des infections à *E. coli*, Rotavirus et Adénovirus.

Dans environ 10 à 15% des cas sont des cas de dysenterie, à savoir comme caractéristique la présence de sang dans les selles, souvent accompagnée de fièvre. C'est une situation clinique causée principalement par des bactéries de type *Shigella*, *campylobacter jejuni* et *entamoeba histolytica* à haut risque pour le patient.

Tableau 4 : Symptomatologie de la diarrhée et classification en syndrome clinique dans les pays en développement [31]

| Syndrome clinique | Symptômes et signes caractéristiques | Proportion de la population pédiatrique présentant une diarrhée avec ce syndrome | Exemple d'agents pathogènes (par ordre de fréquence) |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastroentérite simple | Selles lâches (souvent avec du mucus, mais pas de sang), Vomissements occasionnels, anorexie, fièvre légère, malaise | 80%–85% | <ul style="list-style-type: none"> • Rotavirus • E Coli : ETEC, EPEC, • Cryptosporidium, • Norovirus GI et II, • Adénovirus entériques types 40 & 41 |
| Dysenterie | Le sang brut dans les selles lâches (qui peut être assez maigre), la fièvre (parfois élevé), les crampes abdominales, ténésme ; beaucoup de patients de dysenterie Semblent cliniquement toxique | 5%–15% | <ul style="list-style-type: none"> • Shigella, • Campylobacter jejuni, • Entamoeba histolytica, • Salmonella non thyphoïde |
| Purge à profusion | Passage de selles aqueuses abondantes qui peuvent ressembler à "l'eau de riz"; la fièvre, si elle est présente, est généralement de faible grade; des signes de déshydratation manifeste (turgescence cutanée diminuée, yeux enfoncés, muqueuses sèches) peuvent être présents | <5% | <ul style="list-style-type: none"> • Vibrio cholerae O1 & O139, • ETEC |
| Diarrhée persistante | Les mêmes signes et symptômes que la gastro-entérite simple, mais la diarrhée se poursuit sans relâche pendant au moins 14 jours | < 5% | <ul style="list-style-type: none"> • Giardia lamblia, • EPEC |
| Vomissements aigus | Apparition aiguë de nausées et de vomissements répétitifs | ~1%–2% | <ul style="list-style-type: none"> • Norovirus avec peu ou pas de diarrhée |

La mortalité infantile à cause de la diarrhée est faible dans les pays dits développés comme les pays de l'Europe de l'Ouest. Au début du siècle dernier, la situation des pays comme l'Europe de l'Ouest se rapprochait cependant de la situation actuelle des pays en développement ce qui offre un bon point de comparaison et surtout une bonne marche à suivre pour l'amélioration de cette situation.

(a) Une des conséquences immédiates est la déshydratation

L'une des principales conséquences de cette diarrhée est la déshydratation de l'enfant avec une perte de fluide pouvant être supérieur à 200mL/kg/24h. Cette perte s'accompagne d'une perte importante d'électrolytes en concentration variable (sodium, chlorure, potassium et bicarbonates).

La perte de sodium chez un enfant déshydraté est généralement de 70 à 110 mmoles par litre avec une norme à 135 – 145 mmol par litre. La perte est similaire pour d'autres électrolytes comme le potassium et les chlorures.

Les symptômes varient selon le degré de déshydratation allant d'un patient asymptomatique jusqu'au choc hypovolémique et le décès.

(b) De manière sous-jacente, un état de malnutrition s'installe ou est déjà installé

Au cours d'un épisode de diarrhée, la quantité d'aliments ingérés est souvent diminuée causant une perte de poids et a un impact sur la croissance. Si une malnutrition est déjà installée avant cet épisode de diarrhée, ce dernier empire la situation et ses conséquences notamment avec une aggravation de la perte de poids et impact sur la croissance physique et mentale de l'enfant.

(c) Une déficience en élément zinc est largement répandue dans les pays en développement

Cette hypozincémie a un impact sur de nombreux processus biologiques au travers de nombreuses métallo-enzymes, polyribosomes, la membrane cellulaire ...

Cela a amené à la conviction forte que le zinc a un rôle dans la croissance et l'immunité. Seules des études sur la supplémentation en zinc ont montré l'efficacité d'une supplémentation en zinc chez des enfants de moins de 5 ans. Cela a permis de conforter cette hypothèse sur l'intérêt et l'importance de la zincémie.

c) Pathophysiologie de la diarrhée infectieuse

L'intestin fonctionne comme barrière sélective. Il digère et absorbe des nutriments tout en bloquant simultanément le passage des micro-organismes et des toxines dans le corps.

Cette barrière peut jouer un rôle important dans la diarrhée lorsqu'il y a une atteinte des jonctions serrées par des pathogènes, notamment.

Un autre mécanisme implique une atteinte des transporteurs d'ions au niveau des cellules de l'épithélium.

L'épithélium intestinal et microbiote intestinal jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la diarrhée. En cas d'infection, le premier mécanisme identifié de cette pathogenèse a été la stimulation directe de la sécrétion de chlorures associés à une perte de fluides. Des mécanismes d'inhibition d'absorption ont également été identifiés notamment par une augmentation de la concentration luminale d'AMPc provoquant une inhibition de l'absorption du NaCl et une augmentation de la sécrétion de chlorures.

Les mécanismes d'échanges ioniques à la fois entrants et sortants sont impliqués dans la diarrhée infectieuse à action sur les transporteurs membranaires. Les flux entrants ou sortants peuvent être augmentés dits « *up-regulated* » ou diminués dits « *down-regulated* ».

Les premiers flux identifiés étaient les flux sortants qui, par un mécanisme passif, impliquent une sortie d'eau dans le lumen. Des actions conjointes et/ou simultanées par inhibition des flux entrants ont également été identifiées.

Pour identifier ces modulations, des modèles ont été utilisés. C'est-à-dire que ce ne sont pas forcément dans des conditions réelles qu'elles ont été faites et, par voie de conséquence, expliquent que les mécanismes ne sont pas encore parfaitement identifiés.

Il faut noter notamment que les mécanismes d'actions des entérobactéries provoquant la diarrhée ne sont pas encore parfaitement ou précisément connus. Ces identifications sont basées sur différents modèles animaliers [26].

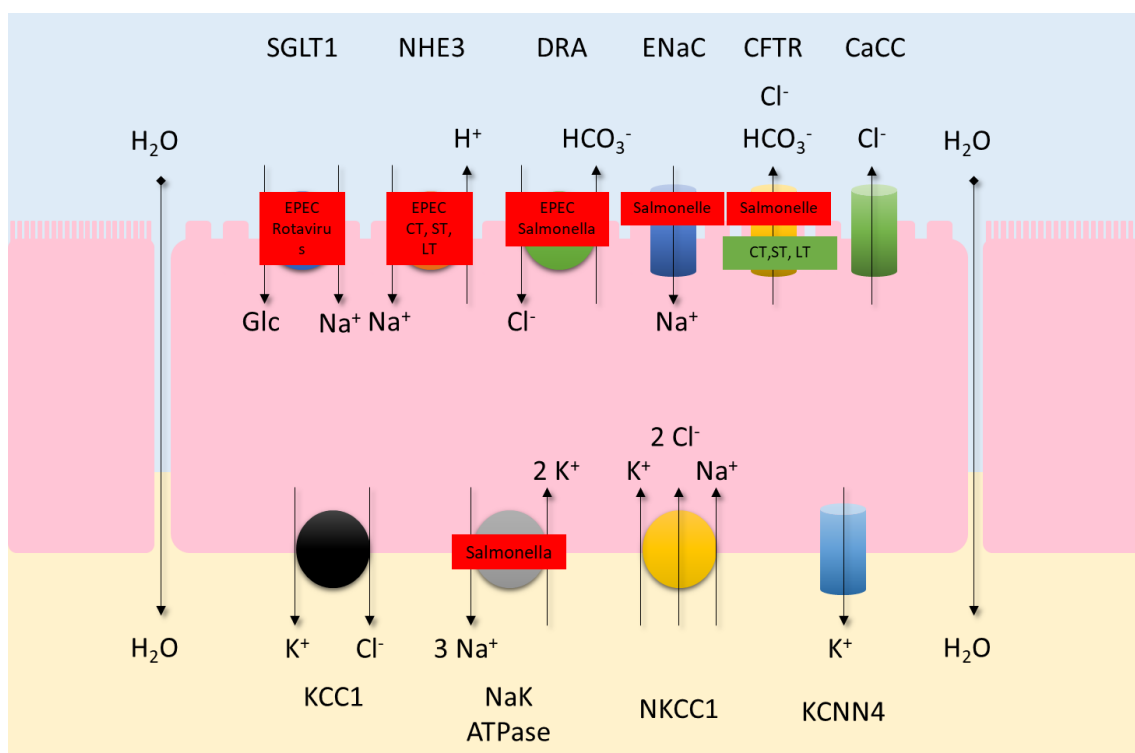


Figure 20 - Résumé des mécanismes des principaux pathogènes sur les récepteurs membranaires de la cellule intestinale [26]

d) Causes bactériennes

Comme décrit précédemment, une cause majeure de maladies diarrhéiques dans les pays en développement est infectieuse qu'elle soit bactérienne ou virale.

Les actions peuvent être sur les transporteurs membranaires directement ou indirectement, mais également une action sur les jonctions serrées entre les cellules.

Les pathogènes bactériens demeurent également des causes importantes de maladies d'origine alimentaire dans les pays développés qui sont des bactéries traquées dans les industries agroalimentaires et pharmaceutiques (ex. salmonelles, E. coli, ...).

(1) Les Escherichia coli

Alors que de nombreuses souches d'E. coli sont des commensaux inoffensifs, plusieurs sont pathogènes, avec des mécanismes distincts.

Huit (8) variantes pathogènes d'Escherichia coli ont été identifiées dont 6 sont pathogènes au niveau intestinal :

- **Enteropathogenic E. coli** : EPEC ;
- **Enterohaemorrhagic E. coli** : EHEC ;
- **Enterotoxigenic E. coli** : ETEC ,
- **Enteroinvasive E. coli** : EIEC (dont Shigella) ;
- **Enteraggregative E. coli** : EAEC et
- **Diffusely adherent E. coli** : DAEC.

(a) EPEC : E coli entéropathogène

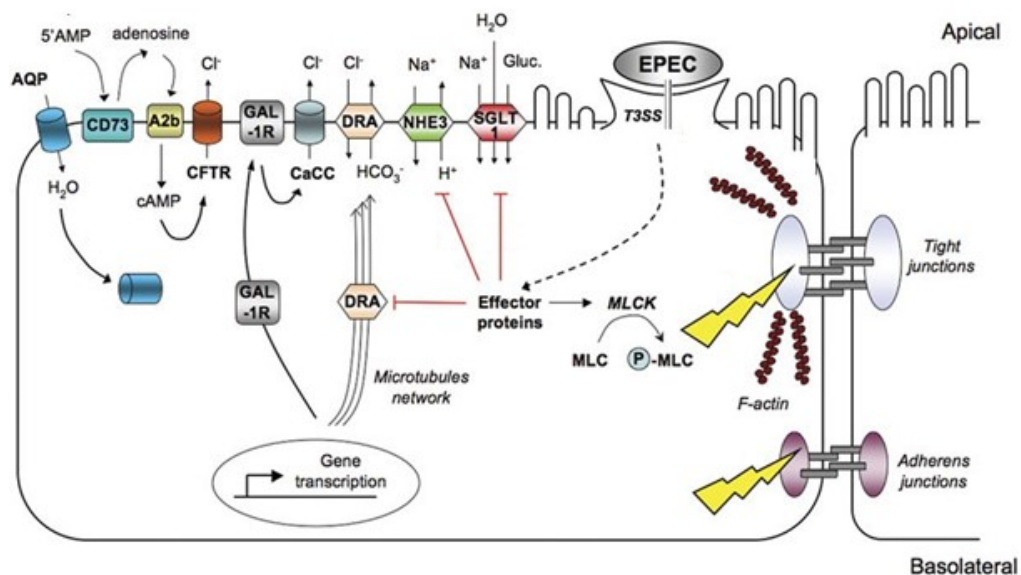


Figure 21 - Mécanismes pathogéniques des EPEC [32]

EPEC agit à la fois par une action mécanique directe, une inhibition de transporteur par internalisation ou par action enzymatique [33].

EPEC va provoquer des lésions de type *attache and erase* (A/E) sur ses sites d'attachement à l'épithélium. Cela entraînera une destruction des microvillosités. C'est un premier mécanisme d'action d'EPEC par la diminution en nombre de la quantité de protéines absorbées au niveau apical.

Une seconde action consiste en une inhibition, au travers de ses effecteurs, des transporteurs membranaires. [26]

EPEC initiera sa fixation au niveau de l'entérocyte au travers du facteur d'adhérence de l'EPEC (*EAF*, *EPEC adherence factor*) sur un récepteur membranaire contenant un élément N-Acetyl-Lactosamine. L'adhérence sera ensuite facilitée par la protéine *Intimin* et du récepteur transloqué de l'*Intimin* (*TIR*, *Translocated Intimin Receptor*). [33]

EPEC utilisera un système de sécrétion pour injecter des effecteurs bactériens dans les cellules hôtes dont TIR qui renforcera l'adhérence à la cellule. Deux protéines *EspG* et *EspF* causeront une perturbation du réseau des microtubules de la cellule cible et l'internalisation de certaines protéines membranaires.

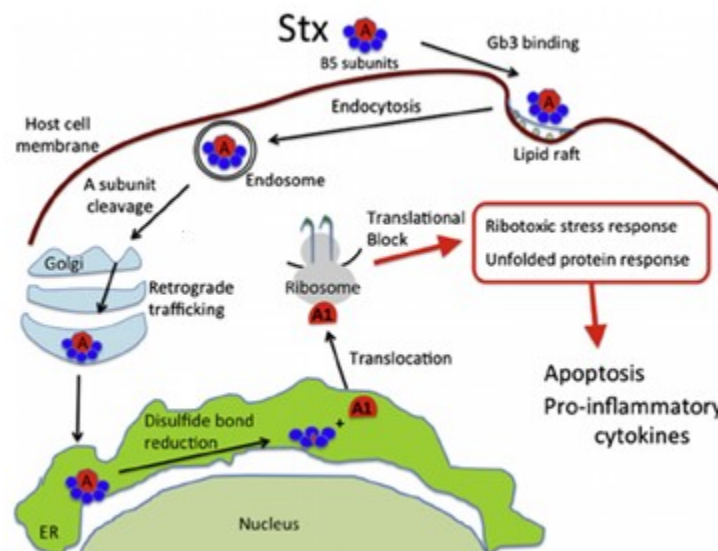
En conséquence, une diarrhée se déclare en inhibant l'absorption du NaCl. Les deux protéines effectrices *EspG* et *EspF* sont nécessaires à l'internalisation de la protéine transmembranaire DRA. Cet EPEC provoque également l'internalisation du transporteur DRA.

Avec une proportion encore indéterminée, l'infection à EPEC augmente par la PKC l'activité NHE2 et diminue celle de NHE3. EPEC est également capable d'inhiber l'activité de SGLT1. [26] [33]

Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore connu. EPEC perturbe également les jonctions serrées. EPEC aurait une action sur la myosine II pour donner suite à l'activation de la MLCK (*myosin 2 light chain kinase*) une phosphorylation des MLC.

Ainsi EPEC entraverait ainsi la fonction de barrière mécanique et provoque à son tour l'infiltration par les cellules inflammatoires. Trois effecteurs EPEC ont été impliqués dans la perturbation des jonctions serrées : *EspF*, *EspG* et la *mitochondrial associated protein* (MAP).

(b) EHEC : *E coli entérohémorragique*



L'E Coli Entérohémorragique (EHEC) est une souche hautement pathogène capable de causer de graves diarrhées hémorragiques et des séquelles systémiques telles que les lésions endothéliales, insuffisance rénale et atteintes neurologiques.

Dans le principe pathophysiologique, EHEC agit, comme EPEC, sur un système A/E provoquant une diminution des absorptions.

Beaucoup des effets de l'infection EHEC se rapportent à sa capacité à élaborer des toxines de Shiga, appelé aussi *verocytotoxine* ou *vérotoxines*. Il y a STX1 et STX2, deux groupes de vérotoxines. EHEC ne possède pas de système de sécrétion pour STX, mais la libération se fait après la phase bactériolytique de la réponse immunitaire et la propagation à travers un plasmide de haute virulence.

STX est un pentamère de 5 sous-unités B et 1 sous-unité A chacune ayant un rôle distinct.

La sous-unité B interagit avec Gb3 et induit des invaginations membranaires visant à faciliter l'internalisation de la toxine. Le STX internalisé est transporté par des endosomes dans le Golgi, où la sous-unité A est activée par un clivage, conduisant à la nécrose et à la mort cellulaire puisque A est une N-glycosidase qui prévient la synthèse protéique.

STX1 a montré un mécanisme d'action empêchant la translocation de NHE2 vers la membrane apicale.

Ceci est en faveur d'une non-utilisation d'antibiotiques dans le cadre d'infection à EHEC.

Les STX causent principalement l'apoptose de l'entérocyte et le dysfonctionnement du rôle de barrière avec une réponse inflammatoire associée au niveau, notamment, des plaques de Peyer. Et c'est cette réponse inflammatoire qui est la plus suspectée de servir de médiateur à la réponse diarrhéique plutôt qu'un effet direct de l'infection sur les transporteurs des entérocytes [26].

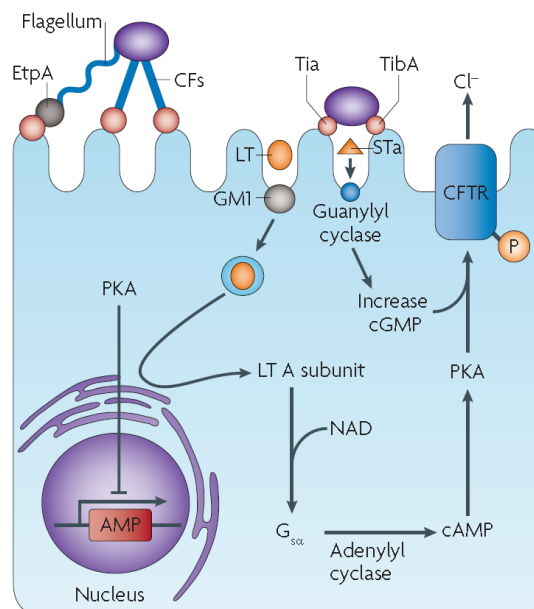
Comme EPEC, EHEC aurait une action de « maintien ouvert » des jonctions serrées.

(c) ETEC : E Coli Entéro Toxinogène

ETEC est une cause majeure de la diarrhée du voyageur ainsi que la diarrhée infantile dans les pays en développement. Elle provoque la maladie en élaborant la toxine instable ou *thermolabile* (LT), la protéine stable ou *thermostable* (ST) ou les deux.

LT et ST, respectivement, stimulent la production d'AMPc et de GMPc dans les cellules hôtes. Ces deux nucléotides cycliques activent le CFTR, entraînant l'afflux net chlorures et, par conséquent, d'eau dans la lumière intestinale. [34]

De plus, ces deux mécanismes sur CFTR permettent un recrutement des récepteurs sur la surface apicale des entérocytes. ST peut aussi stimuler la sécrétion d'ion HCO_3^- via un mécanisme indépendant du CFTR, mais avec une implication possible de DRA. [26]



(2) Salmonelles non typhoïdes

Les salmonelles non typhoïdes sont des bactéries envahissantes qui utilisent un système de sécrétion de type III (T3SS, comme EHEC) pour sécréter une variété d'effecteurs dans les entérocytes. Ils sont les causes

principales de la diarrhée d'origine alimentaire dans de nombreux pays et sont particulièrement chassés dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique, etc...

Leur pathogénicité est associée à leur capacité à déclencher une réponse inflammatoire de l'hôte et aux effets directs sur les transporteurs membranaires.

Les salmonelles induisent une régulation de l'activité et de l'expression des NKCC1 et des CFTR après l'infection. Les salmonelles provoquent une réduction de l'expression DRA et ENAC dans le côlon proximal et distal, respectivement, la redistribution des CFTR dans le cytosol épithélial, la délocalisation de Na⁺, K⁺ ATPase à la membrane apicale, et une expansion du compartiment exprimant NKCC1. [26]

Les salmonelles provoqueraient également une diminution de la synthèse de la protéine ZO-1 et dans la phosphorylation d'autres occludines [27]. Cela expliquerait une action au niveau des jonctions serrées bien que la présence des occludines ne soit pas strictement nécessaire pour maintenir la fonction de la jonction serrée. L'action sur les jonctions serrées est encore à confirmer.

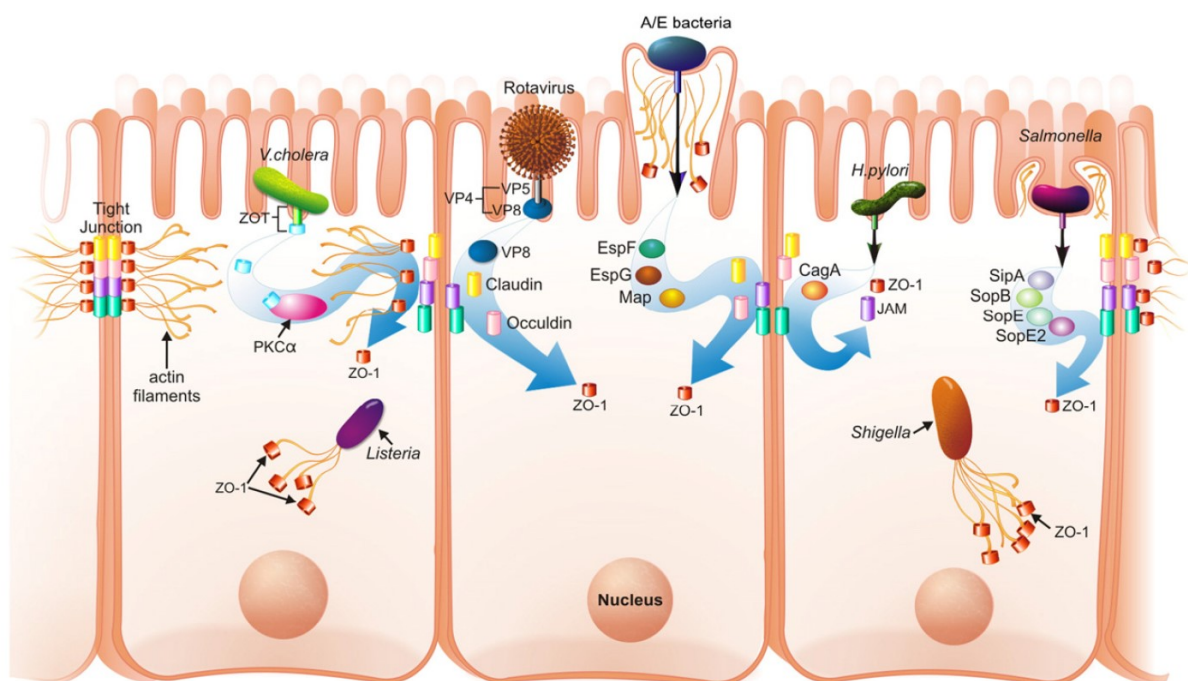


Figure 22 : Mécanismes d'actions des agents infectieux sur les jonctions serrées par une action potentielle sur ZO-1.

(3) Shigella

Shigella est un agent pathogène envahissant qui produit également des toxines de Shiga, comme EHEC, et stimule une infiltration inflammatoire et une diarrhée aqueuse et/ou hémorragique.

La pathogénicité de Shigella est principalement due à la toxine. Il y a également des effecteurs bactériens qui activent les cytokines inflammatoires, attirer les polynucléaires (PN) et activer la sécrétion de chlorure.

L'infection qui suit le Shigella peut engendrer une dysenterie aiguë, une diarrhée aqueuse ou les deux.

La toxine Shiga a également diminué l'absorption d'eau dans le côlon humain en influant sur un processus électroneutre comme l'absorption du NaCl, mais le mécanisme est inconnu.

Au même titre que EPEC et les salmonelles, Shigella aurait une action sur les jonctions serrées au travers d'une action de phosphorylation sur ZO-1 et Claudin-1.

(4) *Vibrio cholerae*

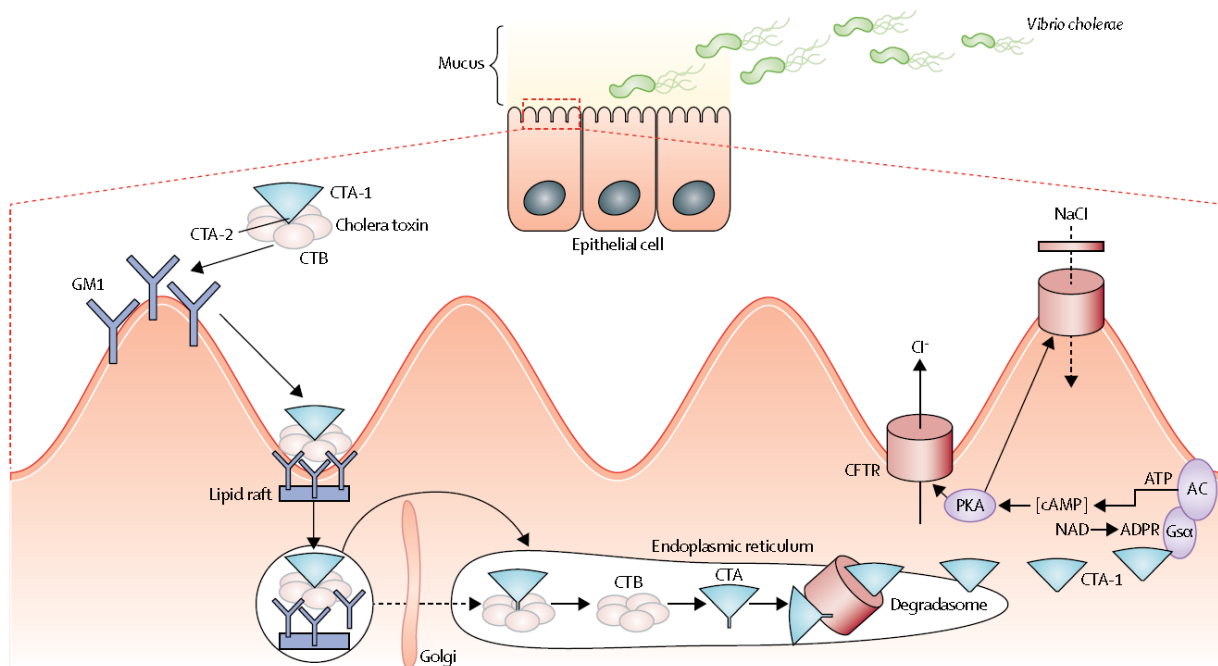


Figure 23 : Pathophysiologie de la diarrhée cholérique et action de la CT -Toxine Cholérique

Aujourd'hui, la morbidité du choléra est élevée. L'Afrique semble être le principal locus de cette charge de morbidité. Environ 2,9 millions de cas et 95 000 décès surviennent annuellement dans les pays où le choléra endémique. Au total avec 60% des cas et 68% des décès enregistrés en Afrique.

D'un point de vue pathophysiologique, après l'ingestion, *Vibrio cholerae* colonise l'intestin grêle et sécrète la toxine cholérique (CT). CT a une structure en forme de beignet avec une sous-unité enzymatique centrale toxique-active A (CTA-1 + CTA-2) associée à une sous-unité B pentamérique (CTB).

Après la liaison aux récepteurs GM1, la toxine cholérique est endocytosée et transportée au réticulum endoplasmique. Dans le réticulum endoplasmique, le CTA se dissocie du CTB, ce qui permet au CTA-1 d'atteindre le cytosol.

Dans le cytosol, CTA-1 se lie à l'adénylate cyclase dans la membrane cellulaire ; lors de la liaison, le CTA-1 ADP-ribosylates la sous-unité de Gs α de l'adénylate cyclase, qui stimule l'activité de l'adénylate cyclase, conduisant à une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, activation de la protéine kinase A et phosphorylation de la CFTR qui provoque une sécrétion d'ion chlorure.

La sécrétion ionique de chlorure (et de bicarbonate) induite par la toxine du choléra est particulièrement prononcée dans les cellules de la crypte intestinale, tandis que les concentrations accrues d'AMPc intracellulaire dans les cellules de villosités inhibent principalement l'absorption du NaCl et de l'eau.

e) *Diarrhée parasitaire*

Entamoeba histolytica, *Giardia lamblia* et *Cryptosporidium parvum* sont des causes courantes de diarrhées. Les formes trophozoïques de giardia adhèrent fortement à la surface épithéliale de l'intestin par l'intermédiaire d'un disque adhésif ventral. Giardia provoque une perte de la surface d'absorption semblable à EPEC.

Il diminue l'absorption de NaCl et de glucose en raison de cette perte de surface absorbante.

Giardia stimulerait aussi directement la sécrétion de chlorure intestinal secondaire à l'activation de la PKC. Entamoeba histolytica, d'autre part, peut être directement toxique pour les cellules épithéliales entraînant des défauts de barrière et la diarrhée consécutive.

Enfin, *C. parvum* provoque une perte d'absorption des villosités entérocytes dans l'intestin grêle avec une réduction associée de l'abondance et de la fonction SGLT1, qui est supposée sous-jacente à la pathogenèse diarrhéique ainsi qu'à la production de prostaglandines des cellules hôtes et fonction de barrière diminuée.

f) Causes virales : le Rotavirus

Les pathogènes viraux importants qui causent la diarrhée comprennent le rotavirus, le norovirus, le sapovirus, l'adénovirus et l'astrovirus.

Parmi ceux-ci, le **rotavirus** (RV) est la cause la plus fréquente de diarrhées graves et de mortalité diarrhéique chez les nourrissons et les jeunes enfants du monde entier.

Le RV se compose d'un noyau de 3 couches protéiques et est également appelé particule à triple couche (TLP, *triple layered protein*). Par microscopie électronique, les TLP ressemblent à des roues, en latin Rota, d'où le nom de rotavirus. Ce TLP est composé de sous-unités dont la principale est la sous-unité VP4 qui se compose de VP5 et VP8. [35]

Le fragment VP8 va modifier la localisation de Claudin-3, ZO-1 et Occludine, provoquant une perturbation de l'intégrité de l'effet barrière des jonctions serrées des infections à Rotavirus.

De plus, au niveau des récepteurs, le rotavirus envahit les entérocytes de l'intestin grêle. Il produit une toxine, NSP4, qui élève les niveaux de Ca^{2+} intracellulaires, et active la sécrétion de Cl^- et diminue l'activité de la NHE3. L'infection à rotavirus entraîne également une malabsorption du sodium et du glucose due à une diminution du SGLT1.

g) Diarrhée inflammatoire secondaire à infection

Comme indiqué ci-dessus, certains agents pathogènes (ex. EHEC) altèrent la fonction des transporteurs ioniques en raison de leur capacité à provoquer une réponse inflammatoire de la muqueuse.

L'inflammation seule est suffisante pour modifier les canaux ioniques et autres transporteurs.

De nombreuses cytokines inflammatoires ont également un impact sur l'intégrité des jonctions, ce qui modifie indirectement le transport ionique.

Dans la colite ulcéreuse, l'expression de l'ENaC est réduite, peut-être secondaire à un effet de TNFalpha. Les médiateurs inflammatoires présents dans la maladie de Crohn diminuent également l'expression ENaC.

Plusieurs études montrent que sur des modèles murins qui n'ont pas le récepteur IL-8, CXCR2, ces derniers sont assujettis à une diarrhée sévère dans l'établissement de l'infection par *C. rodentium*.

Cette constatation a été attribuée au rôle que joue CXCR2 dans le recrutement des neutrophiles. Lorsque la signalisation CXCR2 est absente, le nombre bactérie augmente en raison de la défense de l'hôte affaibli. Il y a une diminution d'accompagnement de CFTR et de DRA, et une exacerbation de la diarrhée médiée par l'infection.

La capacité de Salmonella à induire des diminutions de DRA ainsi que la diarrhée chez les souris était indépendante d'un infiltrat de neutrophiles, puisque ces réponses étaient intactes chez les animaux manquant de CXCR2. Les mécanismes exacts de la réglementation DRA ne sont pas pleinement compris.

C. Conclusion sur les mécanismes d'actions pathogènes

Les mécanismes sont complexes.

Pris ensemble, ces résultats illustrent le croisement complexe qui peut se produire entre l'infection, l'inflammation et la fonction épithéliale au travers des jonctions serrées.

C'est hétérogène donc il paraît difficile, dans une condition de prise en charge en brousse, d'adapter parfaitement un traitement si ce dernier n'est pas universel.

Ils soulignent également le fait que l'inflammation ne peut pas toujours être associée au déclenchement d'une réponse diarrhéique dans l'établissement de l'infection, mais peut plutôt être protectrice dans certaines circonstances.

VII. État des connaissances sur la prise en charge de la diarrhée infantile [36] [37] [38]

A. Diagnostic

Les enfants présentant une diarrhée doivent être examinés pour évaluer le niveau de déshydratation, la présence ou non d'un cas de dysenterie, évaluer s'il s'agit d'une diarrhée persistante, voir l'état de malnutrition et, par extension, la présence d'une infection non intestinale sévère.

1. Historique de l'épisode diarrhéique

Le rôle de la mère est important dans ce cadre et le premier contact avec la mère doit permettre d'orienter rapidement le diagnostic. La durée de l'épisode et le nombre de selles liquides par jour sont les premiers éléments à connaître. La présence de sang dans les selles est à connaître pour diagnostic différentiel de la dysenterie.

Il est nécessaire de se renseigner sur le statut nutritionnel de l'enfant et, surtout, la prise éventuelle de médicament.

2. Évaluation et diagnostic d'une déshydratation

L'état de déshydratation peut s'évaluer à l'aide de différentes observations simples à savoir l'état général et état d'alerte du patient, la présence d'yeux creux, le comportement de l'enfant lors de la présentation d'un verre d'eau et la réponse physique de la peau lors du pincement.

Tableau 5 : Évaluation de l'état de déshydratation

| Observation à réaliser | A | B | C |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| État général et état d'alerte | Se sent bien Patient alerte | Agité Irritable | Léthargique ou inconscient |
| Yeux | Normaux | Creux | Creux |
| Soif | Boit normalement, voire n'a pas soif | Soif, boit avec impatience | Boit mal, ou ne peut pas boire |
| Réaction élastique de la peau au pincement | Remonte rapidement | Remonte lentement | Remonte très lentement (Plus de 2 secondes) |

Tableau 6 : État de déshydratation du patient

| État de déshydratation du patient | Le patient n'a aucun signe de déshydratation | Si le patient a deux signes ou plus en B, il y a une déshydratation modérée | Si les patients ont deux signes ou plus en C, il y a une déshydratation sévère |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Perte en % du poids total | < 5% | 5 à 10% | > 10% |
| fluide en En mL/kg | < 50mL/kg | 50 à 100mL/kg | > 100mL/kg |

3. Évaluation complémentaire et diagnostic différentiel

Il est important de réaliser un diagnostic différentiel de dysenterie si la mère n'a pas su nous renseigner. Une fièvre peut être le signe d'une déshydratation sévère, c'est pourquoi il faut évaluer également la présence d'une infection non intestinale de type malaria ou pneumonie.

B. Stratégie de prise en charge de l'enfant

Pour la prise en charge de la diarrhée infantile dans les pays en développement, les recommandations de l'OMS sont la référence à utiliser.

Cette stratégie de prise en charge est notamment basée, comme premier critère, sur l'état de déshydratation de l'enfant.

1. Enfant sans signe de déshydratation

Pour les enfants sans signe de déshydratation, une prise en charge en ambulatoire est à considérer. Il est tout d'abord nécessaire d'éviter toute déshydratation par un apport plus important que d'habitude de fluides au travers notamment des solutions à base de sels de réhydratation oraux (SRO).

Il est important d'éviter toute consommation de boissons commerciales type soda ou thé, ni de jus de fruits et ne pas consommer de boissons énergisantes comme le café.

L'utilisation de plantes médicinales est à proscrire.

Il est recommandé par l'OMS d'administrer une certaine quantité de SRO selon l'âge de l'enfant après chaque selle.

- < 2 ans : 50 à 100 mL
- 2 à 10 ans : 100 à 200 mL
- Les autres : Autant que souhaité

L'OMS recommande une supplémentation en zinc de 10 à 20 mg est quotidiennement pour une durée de 10 à 14 jours. Et cela bien que cette ne semble pas universellement reconnue. Cette supplémentation doit être débutée aussi tôt que possible après les premiers symptômes diarrhéiques. Si cette prise en charge commence rapidement, la durée et la sévérité de l'épisode sont réduites. Une telle prise en charge permet de renouveler la totalité du zinc perdu au cours de la diarrhée et permet de réduire le risque de récidence dans les 2 à 3 mois qui suivent.

L'efficacité de cette supplémentation en zinc a été démontrée sur plusieurs critères d'évaluation comme la durée de la diarrhée, le nombre de récides et l'intensité des récides.

Il est recommandé de continuer à nourrir l'enfant au cours de ces épisodes de diarrhée pour diminuer les risques de malnutrition. Les aliments recommandés peuvent varier selon l'âge de l'enfant, le régime alimentaire habituel, les pratiques culturelles.

D'une manière générale, les enfants en âge d'être allaité par la mère doivent l'être, céréales et légumes doivent être bien cuits et, si possible, mixés. L'intérêt est de rendre la nourriture plus facilement digérable. Quand disponible, il est intéressant de compléter l'alimentation par un complément alimentaire très énergétique.

La fréquence des repas doit être plus importante avec un repas toutes les 3 ou 4 heures. Si l'enfant est en état de malnutrition (ex. perte de poids), il faut diminuer le délai entre les repas.

Il est demandé de consulter un professionnel de santé en cas de :

- Nombreuses de selles aqueuses ;
- Vomissements répétés ;
- Soif importante ;
- Mauvaise alimentation
- Développement d'une fièvre ;
- Sang dans les selles ;
- Non-résolution de la diarrhée en trois jours.

2. Enfant avec légers signes de déshydratation

Les enfants avec signes de déshydratation doivent recevoir un traitement par ORS dont la quantité est définie selon l'âge ou le poids de l'enfant.

Aussi :

- Si le poids de l'enfant est connu : $Quantité\ d'ORS\ en\ mL = Poids\ de\ l'enfant\ en\ kg \times 75\ mL$
- Sinon, la quantité d'ORS à administrer est à estimer selon l'âge de l'enfant.

Des paupières œdémateuses sont un signe de *surhydratation*. Si cela arrive, arrêter la prise d'ORS et remplacer par de l'allaitement ou de l'eau plate, ne pas donner de diurétique. Une fois résolu, reprendre le traitement par ORS.

Tableau 7 : Recommandations pour le traitement des enfants et adultes présentant une déshydratation légère [38]

| | | | | | | |
|--------------|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Âge | < 4 mois | 4 à 11 mois | 12 à 23 mois | 2 à 4 ans | 5 à 14 ans | ≥ 15 ans |
| Poids | < 5 kg | 5 à 7,9 kg | 8 à 10,9 kg | 11 à 15,9 kg | 16 à 29,9 kg | ≥ 30 kg |
| Volume d'ORS | 200 à 400 | 400 à 600 | 600 à 800 | 800 à 1200 | 1200 à 2200 | 2200 à 4000 |

Suite à plusieurs rendez-vous avec l'UNICEF, il semble cependant que cette quantité variable d'ORS administrée à l'enfant en fonction de son poids ne soit pas réalisée en pratique.

Il est recommandé d'administrer l'ORS à raison d'une cuillère à souple pleine toutes les 2 à 3 minutes. En cas de vomissement, stopper la prise pendant 5 à 10 minutes puis reprendre.

Une surveillance régulière au cours de la prise de la solution d'ORS doit être réalisée afin de détecter d'éventuelles situations de complication de la déshydratation et si l'administration de la solution est faite correctement.

En cas d'évolution de l'état de déshydratation vers une déshydratation sévère, il est nécessaire de traiter l'enfant par une solution de réhydratation IV selon les recommandations de l'OMS associées (voir chapitre VII.B.3 - Enfant en situation de déshydratation sévère)

Comme pour la situation de déshydratation légère, il est recommandé d'administrer du zinc au début de l'administration du SRO.

L'alimentation doit être suspendue au cours des 4 premières heures de la prise en charge par SRO et zinc.

3. Enfant en situation de déshydratation sévère

Les recommandations orientent vers une réhydratation urgente par voie intraveineuse, si possible en hospitalisation et avec une administration d'un SRO en même temps que l'IV, même si l'administration est difficile.

Selon l'âge de l'enfant, la recommandation sur la durée de traitement varie :

Tableau 8 : Recommandation de prise en charge pour réhydratation par voie IV

| Âge | Première étape 30ml/kg | Deuxième étape 70ml/kg | Troisième étape |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Enfant < 12 mois | 1 heure | 5 heures | Réévaluation du patient et choix de la prise en charge selon l'état de déshydratation du patient |
| • Enfant ≥ 12 mois | 30 minutes | 2,5 heures | |

Quand l'enfant peut à nouveau boire sans difficulté, administrer un SRO à hauteur de 5ml/kg/h.

En cas d'indisponibilité du traitement par IV sur le site de prise en charge transférer le patient à un autre hôpital si ce dernier dispose de solution IV et est situé à moins de 30 minutes avec, si possible, un SRO pendant le trajet. Sinon, utiliser une sonde naso-gastrique pour l'administration du SRO à une dose de 20ml/kg/h pendant 6 heures avec une évaluation du statut d'hydratation toutes les heures. Sans signe d'amélioration, il faut transférer le patient à n'importe quel centre disposant d'un traitement IV.

C. Les problématiques qui ressortent de ces recommandations

Issues d'un rapport de l'UNICEF [39] sur les approvisionnements mondiaux, les recommandations médicales s'opposent aux connaissances terrain

| Aspect | Observation de l'UNICEF SUPPLY DIVISION |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Connaissance | <ul style="list-style-type: none"> - En général une connaissance non optimale sur les SRO - En général une connaissance et une disponibilité faible sur le zinc - SRO et Zinc ne sont pas identifiés comme des médicaments curatifs |
| Produit | <ul style="list-style-type: none"> - Mauvais goût des SRO - SRO à bon goût non disponible sur le marché - Trop de perte de SRO (20,5g/l est trop important) |
| Accès au traitement | <ul style="list-style-type: none"> - Produits peu chers et avec des marges très faibles - Peu d'intérêt des entreprises pharmaceutiques |
| Utilisation | <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation pas toujours appropriée du SRO / Zinc - Faible adhérence au traitement des patients (goût, compréhension de l'intérêt des traitements ...) |

On peut donc supposer 3 causes :

- Manque de formation du personnel soignant

-
- La galénique des produits pharmaceutiques proposés n'est pas adaptée
 - Manque de formation et instructions des patients

Par ailleurs, dans les problématiques identifiées par l'UNICEF, il manque certaines auxquelles j'ai eu l'occasion de me confronter lors du congrès de pédiatrie ayant eu lieu à Cotonou au Bénin.

Le principal frein identifié par les participants était la disponibilité des infrastructures pour gérer l'approvisionnement jusqu'aux dispensaires. De là ressortaient rapidement les problématiques de coût. En effet, bien que peu cher, il arrive rapidement que la boîte de 2 sachets de SRO et 10 comprimés de zinc, comme le recommande l'OMS, dépasse les 600 francs CFA soit environ 1 euro.

Sachant que le revenu moyen d'un habitant au Bénin est de 68\$ par mois (soit environ 60€). Il est difficile d'imaginer que la disponibilité et l'utilisation à 100% sont réalisable, dans ce pays. Les actions non gouvernementales font alors sens.

D. Les issues d'une diarrhée

Dans les pays industrialisés, les réserves nutritionnelles des enfants sont généralement suffisantes pour compenser les effets néfastes de la diarrhée. La plus grande disponibilité des aliments de haute qualité et la faible incidence de la diarrhée chez les enfants réduisent également ses conséquences nutritionnelles négatives en permettant une croissance rapide du rattrapage pendant la convalescence. Toutefois, dans certains pays en développement, 30% ou plus des enfants peuvent être modérément gravement malnutris.

Chez un enfant souffrant de malnutrition, même un bref épisode de diarrhée peut sérieusement affecter l'état nutritionnel et exiger une attention prompte pour prévenir une détérioration nutritionnelle supplémentaire et ses conséquences. En outre, la fréquence élevée de la diarrhée permet moins de temps pour la récupération et la croissance de rattrapage entre les épisodes.

L'absorption intestinale est couramment altérée pendant et après les infections intestinales aiguës chez l'homme et étant donné que le système gastro-intestinal n'est pas entièrement mature à la naissance, les nourrissons et les jeunes enfants pourraient être particulièrement sensibles aux effets néfastes de infections intestinales sur la capacité digestive et d'absorption.

Des études cliniques sur les enfants présentant des infections intestinales aiguës ont documenté la malabsorption des macronutriments-glucides, graisses et protéines.

Les principales conséquences de la diarrhée notamment dans le cadre de diarrhée aiguë sont [40] [41]:

- Hypokaliémie par perte excessive notamment à cause de l'inhibition de la NaK ATPase ;
- Acidose par déficit en base causé par une perte excessive d' HCO_3^- causant l'acidose ;
- Déshydratation entraînant une hypovolémie et un choc hypovolémique.

Tableau 9 : Résumé des traitements à considérer dans la prise en charge globale

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prévention | Vitamine A pour les enfants à partir de 6 mois |
| | 100 000 UI par prise pour les enfants de 6 à 12 mois |
| | 200 000 UI par prise pour les enfants de plus de 12 mois |
| | Une administration tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans |
| Prise en charge | Compenser la déshydratation par l'administration de Sels de Réhydratation Oraux |
| | En cas de déshydratation sévère, administrer les électrolytes par voie intraveineuse |
| | Augmenter les apports en eau |
| | Continuer l'alimentation |
| | Traitement par 20mg de zinc pendant 10 à 14 jours (10 mg pour les enfants de moins de 6 mois) |
| | Administrer des antibiotiques uniquement en cas de dysenterie (diarrhée avec perte sanguine) |
| | Ne pas administrer de médicament antidiarrhéique (ex. loperamide) |
| | La maman doit bien continuer à nourrir son enfant et augmenter l'apport en eau lors de prochains épisodes |
| | Pour les enfants avec une diarrhée persistante, compléter l'alimentation à l'aide de complément alimentaire à base d'acide folique, zinc, vitamine A, fer, cuivre et magnésium. |
| | Pour les enfants avec une diarrhée persistante et dans l'incapacité de recevoir un allaitement, l'alimentation doit être à faible teneur en lactose pour les enfants de plus de 6 mois |
| | Pour les enfants avec une diarrhée persistante, faire une évaluation pour infection de sphère ORL, VAS, urinaire et hématologique type sepsis |
| Autres recommandations pour les enfants exposés au HIV et pour les enfants dans des régions à prévalence de HIV >1% | Évaluation HIV pour les enfants dont le statut est inconnu |
| | Assainissement de l'eau domestique et stockage de l'eau dans des conteneurs ne nécessitant pas un contact avec l'eau pour être utilisée (ex. bidon) |
| | Mise en place d'un traitement des rejets humains, surtout les selles. |
| | Lavage des mains après passage à la selle, avant et après manipulation de nourriture, avant et après les repas, etc.. |
| | Pour les enfants exposés au HIV : prophylaxie à base de co-trimoxazole |
| | Pour les enfants infectés : antirétroviraux |

Légende :

| | | |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| Recommandation thérapeutique « must do » | Précision sur les recommandations thérapeutiques | Cas particulier à identifier |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|

VIII. Rôles et mécanismes d'actions des différentes prises en charge

Ici sont présentées les principales informations sur les traitements à initier et/ou actions à engager dans le cadre d'une prise en charge d'un enfant atteint de diarrhée selon les recommandations de l'OMS.

Les données d'efficacité présentées sont celles ayant étudié l'impact de la prise en charge sur la mortalité infantile.

A. Accès à une eau propre et à un traitement des eaux usées

Bien que cela ne rentre pas dans une catégorie de traitement médicamenteux, le bon développement des accès aux usées

1. Définition

Une eau propre signifie essentiellement de l'eau qui est convenablement exempte de polluants physiques, chimiques et biologiques et qui peut être employée à des fins telles que la boisson, le bain et la cuisson.

En ce qui concerne l'utilisation potable, l'eau propre signifie l'eau qui est apte à boire. Cela implique une fois de plus qu'il doit être exempt de tous les polluants et doit adhérer aux lignes directrices d'une autorité appropriée de réglementation de l'eau.

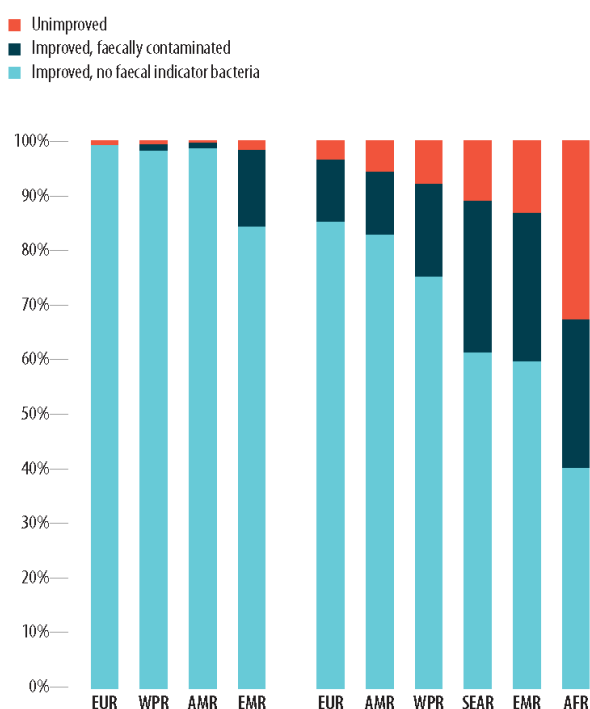


Figure 24 - État de l'accès à l'eau et de la contamination selon les régions du monde

Cette étude fait état d'un état de contamination d'au moins 50% des sources d'eau en Afrique.

2. Effet préventif estimé [42]

Le nombre de décès causé par une insuffisance de l'accès à l'eau potable et de l'assainissement est estimé respectivement à 502 000 et à 280 000 décès par diarrhée.

L'estimation la plus probable de la charge de morbidité due à l'insuffisance de l'hygiène des mains s'élève à 297 000 décès.

Au total, 842 000 décès par diarrhée sont estimés à cause de ce groupe de facteurs de risque, qui représente 1,5% du fardeau total de la maladie et 58% des maladies diarrhéiques.

À date d'écriture de l'étude, il était estimé une réduction de 361 000 décès pourraient être évités chez les enfants de moins de 5 ans soit environ 1/3 des décès estimés chez les enfants de moins de 5 ans.

B. Thérapie par Réhydratation Orale (ORT)

1. Définition

Les termes de ORT ou d'ORS, S pour solution, sont utilisés de manières interchangeable. Même si les ORT peuvent être considérés comme une classe de produit comprenant les ORS et autres formulations « maisons » pour compenser les pertes hydriques.

C'est en 1978 que la première thérapie par réhydratation orale a été incluse aux recommandations de l'OMS. Cette ORT a été classée comme la plus importante avancée médicale du siècle.

La composition de cette thérapie a évolué au fil des ans jusqu'en 2002 avec une formulation à plus faible osmolarité que nous connaissons aujourd'hui.

Les originaux de l'OMS ont suscité des inquiétudes quant au fait que l'hypernatrémie pourrait survenir en cas de diarrhée non cholérique, où la perte de sel est plus faible. Cela a conduit au développement de formulations de l'ORS avec une osmolarité inférieure, qui contenait 75 – 90 mmol/l de glucose et 60 – 75 mEq/l de sodium. Au début des années 1990, des études en laboratoire ont montré que l'osmolarité réduite à l'hypotonique (245 mmol/l) a entraîné une absorption accrue de l'eau intestinale par rapport à l'OMS - ORS standard. Plusieurs études d'efficacité comparant la faible osmolarité et les ORS standard ont démontré une réduction supplémentaire de la production de selles et une réduction de la durée de la diarrhée.

Une méta-analyse des essais de faible osmolarité des RUP pour la diarrhée aiguë chez les enfants a révélé qu'il y avait une réduction de 20% de la production de selles, une réduction de 30% des vomissements, et près d'une réduction de 40% de la nécessité d'un traitement IV non programmé chez les patients recevant le faible l'osmolarité par rapport à ceux recevant le SRO d'origine.

Bien que les données soient plus limitées, une analyse similaire des études menées dans le cas du choléra a conclu qu'il n'y avait pas de différence dans l'innocuité et l'efficacité des ORS de faible osmolarité et des ORS originaux chez ces patients. On a démontré que la nouvelle osmolarité faible est plus acceptable chez les enfants.

En mai 2002, sur la base des recommandations d'un groupe d'experts, l'OMS a modifié sa recommandation en ce qui concerne l'utilisation d'ORS à faible osmolarité contenant 75 mmol/l de glucose, 75 mmol/l de sodium, 65 mmol/l de chlorure, 20 mmol/l de potassium et 10 mmol/l de citrate pour le traitement des enfants et des adultes souffrant de diarrhée aiguë.

Bien que les ORS puissent être préparés à partir d'ingrédients à la maison, des erreurs de mélange peuvent survenir, ce qui peut entraîner de graves déséquilibres électrolytiques. Par conséquent, les paquets ORS disponibles dans le commerce devraient être recommandés chaque fois que possible

2. Rappel sur les principes de l'osmolarité

Cette osmolarité entre les différents milieux est un élément de compréhension important pour les conséquences d'un déséquilibre pouvant donner lieu à un épisode diarrhéique, mais aussi les traitements associés.

L'osmolarité est une caractéristique physico-chimique d'une solution. L'osmolarité d'un milieu est la somme des quantités de matières exprimées en moles dans un volume de solution donné, souvent exprimé en litre. Dans cette osmolarité ne sont considérés que les éléments à l'état de particule dissoute. Ainsi il est important pour expliquer ce principe de considérer que la totalité des éléments se dissolvent parfaitement.

À titre d'exemple, l'osmolarité de 9 grammes de chlorure de sodium (considéré pur) dans un litre d'eau sera de 0,308 mOsm/L.

$$\frac{m}{M(Na) + M(Cl)} = \frac{9}{23 + 35,5} = N(NaCl) = 0,154 \text{ mol} \rightarrow 0,154 \text{ mol de Na et } 0,154 \text{ mol de Cl}$$

Ainsi l'osmolarité d'une solution de 9g de NaCl dilué dans 1 litre d'eau est de 0,308 Osm/L soit 308mOsm/L. Le calcul de l'osmolarité d'une solution de réhydratation orale se fait sur le même principe.

Néanmoins, ce calcul est théorique et ne reflète pas l'osmolarité réelle d'une solution.

$$Osm = \left[\sum_1^i C_i \right] \times \varphi$$

Où C_i est la concentration en élément i dans le solvant considéré et φ un facteur multiplicatif.

Lorsque deux liquides avec des osmolarités différentes sont de part et d'autre d'une membrane. C'est la différence d'osmolarité entre deux milieux contenant des quantités de matière différentes qui crée la pression osmotique.

Cherchant de retourner à l'équilibre, si la paroi est perméable par exemple à l'eau (on dit alors que c'est une paroi semi-perméable) cette eau va traverser la paroi pour diluer la zone la plus osmolaire et concentrer la zone la moins osmolaire, c'est l'isotonie.

Dans le schéma ci-dessous représentant un milieu avec deux solutions d'un même solvant contenant une même substance dissoute, mais à des concentrations différentes, la zone de gauche est, à l'état initial hypotonique par rapport à la zone de droite. Selon une certaine cinétique à l'état final, les deux zones sont à l'état isotonique. L'isotonie, tout comme l'hypertonie et l'hypotonie, est un état relatif d'une solution par rapport à une autre.

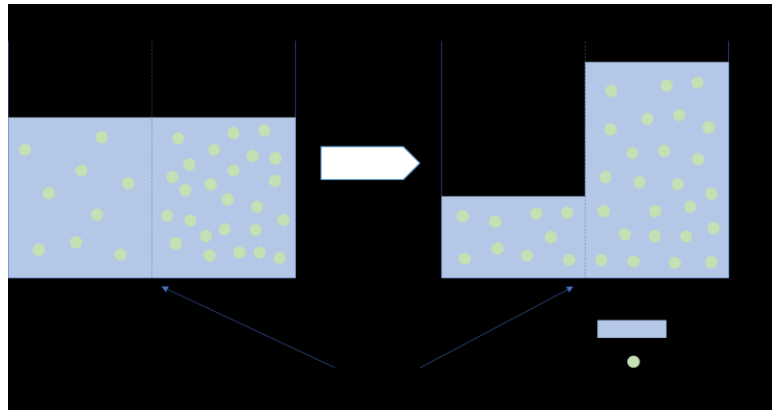


Figure 25 -Schéma de principe de l'osmolarité et de l'équilibre osmolaire de deux solutions séparées par une membrane semi-perméable

À titre d'exemple, c'est un des principes physico-chimiques utilisés pour la fabrication d'eau purifiée et ce principe d'osmolarité et pression osmotique s'applique aux fluides biologiques.

Réalisant un parallèle à la physiologie, si un liquide extracellulaire présente une osmolarité moins importante qu'intracellulaire, l'eau présente dans le liquide extracellulaire aura tendance à « diluer » le milieu hyperosmolaire.

3. Composition et mécanisme d'action

Tableau 10 : Composition en électrolytes des ORS couramment utilisés [28]

| | ORS Standard 1978 | ORS à osmolarité réduite 2002 | ORS à base de jus de riz | ORS | Pedialyte |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-----|-----------|
| Glucose (mM) | 111 | 75 | | 111 | 139 |
| Sodium (mM) | 90 | 75 | 90 | 90 | 45 |
| Chlorure (mM) | 80 | 65 | 80 | 80 | 35 |
| Potassium (mM) | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Citrate (mM) | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| Autres Anions (mM) | | | | | 30 |
| Osmolarité totale (mOsm) | 311 | 245 | 280 | 327 | 269 |

La réduction de 5,5 millions de décès d'enfants de moins de 5 ans en 1978 à 1,5 million en 2000 est principalement attribuée à la généralisation de ces traitements.

Le principe clé de cette thérapie est dans le remplacement des fluides corporels perdus sans avoir besoin d'utiliser des voies intraveineuses pour réaliser ce remplacement. C'est ainsi plus pratique d'utilisation et plus économique.

Les fondements cellulaires de l'ORT reposent dans la digestion et l'absorption des nutriments ; plus l'absorption du sucre est rapide, plus l'absorption d'eau et de sodium est rapide.

Une balance hydrosodée judicieusement choisie permet alors d'assurer une bonne réhydratation cellulaire.

Le glucose dans l'intestin en présence de sodium (ratio 2:1) est absorbé par SGLT1 au niveau apical des microvillosités. Le mécanisme de transport paracellulaire par NHE3 augmenterait également la concentration intracellulaire de Na⁺, contre l'extraction d'ions H⁺. Cette voie est inhibée par l'augmentation intracellulaire de Ca²⁺.

Les ions chlorures passent soit par mécanisme paracellulaire soit par le DRA. La concentration intracellulaire de Cl⁻ augmenterait alors lors du passage par le DRA avec sécrétion d'ion HCO₃⁻.

Les citrates sont ajoutés à l'ORT pour limiter l'acidose due à la déshydratation et pouvant être amplifié par l'absorption de Na⁺.

4. Efficacité des ORS

a) *Revue des principaux résultats selon méta-analyse*

Une méta-analyse a été réalisée en 2002 sur la base des essais cliniques disponibles à cette date comparant l'ORS à faible osmolarité (utilisé à ce jour) contre l'ORS standard de l'OMS à date (osmolarité 310mOsm/g). L'intérêt d'utiliser une analyse de la librairie Cochrane est qu'elle a de très fortes présomptions à représenter la réalité. [43]

L'intervention ORS de faible osmolarité est comparée à la solution standard d'ORS de l'OMS.

Les critères binaires sont comparés par un Odd Ratio et les critères continus par une Différence Standardisée de la Moyenne (*Standardized Mean Difference*).

Le recours à une réhydratation par voie intraveineuse est environ 2 fois plus fréquente chez les patients sous ORS-standard (OR = 0,59 [0,45 ; 0,79]). [44]

La différence moyenne standardisée regroupée sur une échelle logarithmique est de -0,23 (IC95% = -0,33 à -0,14), ce qui suggère que le SRO à osmolarité réduite a entraîné une production de selles significativement inférieure par rapport au SRO standard de l'OMS.

Cependant cette méta-analyse ne fait référence à aucune diminution de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans atteints d'une diarrhée. Alors que c'est bien la clé de cette découverte du précédent millénaire.

b) *Réduction de la mortalité*

Aucune étude pertinente identifiée ne permet de mettre en avant l'impact de la prise en charge d'un enfant de moins de 5 ans par ORT / ORS.

Une méta-analyse à effet fixe a montré une réduction de 69% (IC95% [51-80]) de la mortalité diarrhéique dans les communautés où les ORS ont été promus par rapport aux zones de comparaison avec une couverture d'utilisation de 74%.

La majorité des essais cliniques ayant abouti à cette estimation est sous la forme d'essais cliniques non randomisés, la qualité des données cliniques est donc jugée faible. Cependant, l'ensemble des données cliniques est cohérent et a les mêmes conclusions. Il y a peu d'hétérogénéité.

Cette même étude fait état d'une réduction possible de 93% de la mortalité à cause de la diarrhée si la couverture (et l'utilisation) des ORS était de 100%.

C. Zinc

1. Physiologie

Le mécanisme exact par lequel le zinc agit contre la diarrhée et prévient également la morbidité subséquente n'est pas connu précisément.

Le zinc est un facteur crucial dans la santé humaine et le développement de l'enfant. Un déficit sévère en zinc conduit à de nombreuses anomalies du développement et des fonctions altérées.

Environ 10% du protéome humain se compose de protéines se liant au zinc, et on démontre de plus en plus que le zinc possède de nombreux rôles au niveau cellulaire.

Biologiquement, le zinc est omniprésent, est uniquement trouvé sous forme d'un cation divalent (Zn^{2+}), et a un potentiel redox neutre. Après le fer, il est le métal de transition le plus abondant dans le corps.

À ce titre, plusieurs mécanismes d'actions physiologiques sont décrits :

a) Rôle structurel et catalytique

Les fonctions Zn peuvent être divisées en trois grands groupes, à savoir structurel, catalytique et co-catalytique.

Les atomes de Zn maintiennent la structure tertiaire d'une enzyme d'une manière analogue à celle des ponts disulfures, mais leur élimination ne retire pas l'activité enzymatique.

Le rôle d'un site de Zn structurel est potentiellement double :

- Il maintient la structure de la protéine à proximité immédiate du site du zinc et
- de cette manière ; il peut influencer les activités enzymatiques (sans être directement catalytique)

Les fonctions catalytiques participent directement à la fabrication des liaisons ou à l'étape de rupture lors d'une action enzymatique

La fonction co-catalytique agit de concert pour affecter la catalyse et agit sur la stabilisation de la conformation active du site [45].

b) Croissance et différenciation cellulaire

Le zinc a un rôle clé dans la régulation de la prolifération et de la différenciation. En effet, la prolifération cellulaire ne se produit pas en l'absence de Zn.

Par son rôle structurel, le zinc est impliqué dans les mécanismes transcriptionnels, tels qu'au niveau des facteurs de transcription et des ribosomes et la présence de Zn est également nécessaire pour la synthèse de l'ADN. De plus, le Zn est un second messager de la signalisation mitogène et un facteur de croissance et de prolifération principal, impliqué dans la régulation de la division cellulaire.

Le zinc peut aussi être cytotoxique et provoquer l'apoptose. [45] Ce mécanisme de cytotoxicité intervient lors du dépassement d'un seuil tampon de zinc intracellulaire.

c) Développement du système nerveux central

Les mécanismes d'action du zinc dans le développement du système nerveux central ne sont pas clairs. Le zinc a cependant été identifié comme un élément essentiel pour la neurogenèse, la migration neuronale et la synaptogenèse. Un déficit en zinc pourrait interférer avec la neurotransmission.

Le zinc semble induire la libération du neurotransmetteur acide aminobutyrique (GABA) et donc influencerait l'excitabilité neuronale et module la transmission synaptique.

Le GABA peut avoir un rôle dans la croissance des cellules neuronales et la différenciation.

Le zinc est concentré dans des structures neuronales spécifiques, notamment dans les terminaisons nerveuses de l'hippocampe, du cortex et de l'épiphyse.

Parce que le zinc se lie avec des protéines et est considéré comme essentiel pour la synthèse des acides nucléiques et des protéines, la carence en zinc peut interférer avec ces processus et compromettre le développement ultérieur.

d) Rôle majeur dans la réponse immunitaire

En cas d'infection, les premières cellules agissant dans la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes sont les cellules du système immunitaire inné, notamment les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages et les cellules NK.

Les PNN sont les premières cellules à pénétrer activement sur le site de l'infection. Ils prennent des pathogènes par phagocytose et les tuent par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

La réponse adaptative immunitaire est orchestrée par des cellules hautement spécialisées : les lymphocytes T et B.

Les lymphocytes B jouent un rôle dans la réponse immunitaire humorale par la production d'anticorps dirigés spécifiquement contre un antigène, tandis que les lymphocytes T sont impliqués dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire par l'activation d'autres cellules immunitaires (lymphocytes T Helper) et par la production de granules toxiques dans les lymphocytes T cytotoxiques.

Les cellules dendritiques (CD) servent de lien entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Ils circulent comme des cellules immatures et après avoir été en contact avec l'antigène, les CD commencent à exprimer des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des corécepteurs sur leur surface cellulaire pour l'activation et la stimulation des lymphocytes T.

Le rôle du zinc dans ce système complexe commence au niveau de la réponse par les polynucléaires neutrophiles, première ligne de défense contre les agents infectieux, un déficit en zinc a été associé à une diminution de l'activité de phagocytose des polynucléaires neutrophiles.

L'effet du Zn sur la phagocytose est médié par les protéines de ce processus de phagocytose, comme la protéine EEA1.

EEA1 se lie directement au niveau de la partie C-terminale du phospholipide PIK3 qui se lie à Rab5 par l'intermédiaire de son domaine N-terminal contenant du zinc. Cela permet l'attachement membranaire et la fusion pour création du phagosome puis maturation pour la neutralisation des agents pathogènes. Une diminution du zinc intracellulaire diminue également la production d'espèces réactives de l'oxygène qui servent à l'élimination du pathogène phagocyté. [45]

La sécrétion d'IL-8, notamment promoteur de recrutement d'autres polynucléaires et des lymphocytes T, est altérée lors d'une déficience en zinc. [46]

Le zinc joue un rôle également dans la formation et sécrétion des NET, pour Neutrophil Extracellular Traps (pièges extracellulaires à neutrophiles). Ces NETs sont composés d'ADN, de chromatine et de granules protéiques. Ils sont libérés par

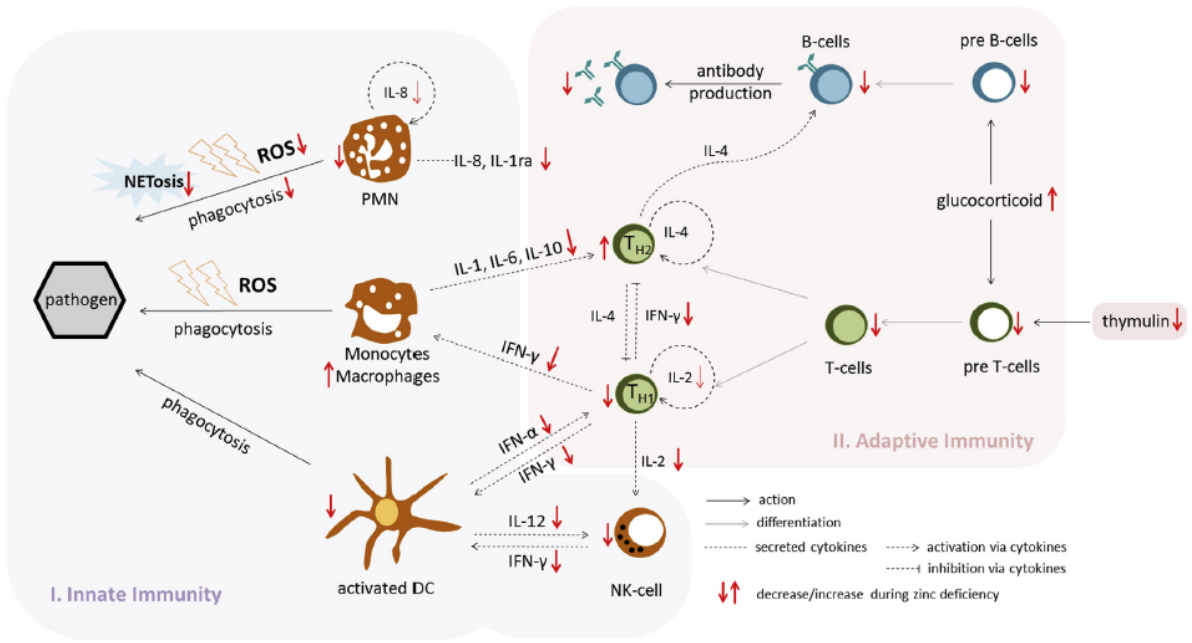


Figure 26 : Rôle du zinc dans la réponse immunitaire (en rouge, les impacts d'une diminution du zinc intracellulaire)

2. Une action pharmacologique

In vitro, le zinc inhibe la sécrétion de chlorure et améliore l'absorption de sodium par action sur les canaux potassiques AMPc dépendants.

In vitro, le Zn inhibe la sécrétion de chlorure et améliore l'absorption de sodium.

Les mécanismes de stimulation NHE3 et l'inhibition de la sécrétion de Cl dans l'épithélium intestinal ne sont néanmoins pas connus à ce jour.

Le zinc a donc beaucoup d'actions physiologiques connues et des actions pharmacologiques supposées [45] [46]. La classification du zinc sur la liste des médicaments essentiels et les impacts réglementaires d'une telle classification peut donc porter à confusion.

Cette classification a permis de mettre sur le devant de la scène les effets du zinc chez l'enfant puisque même selon l'équipe de préqualification de l'OMS ce n'est « que du zinc ».

Les études continuent à ce jour puisque le niveau de preuve n'est pas suffisant pour établir clairement le niveau d'efficacité du zinc dans la prise en charge de la diarrhée infantile. Les recommandations médicales sont cependant basées sur ce niveau de preuve qui, bien qu'imparfait, tend à montrer un niveau d'efficacité important. [47]

3. Efficacité du zinc en adjonction avec l'ORS de faible osmolarité

a) Effets sur la diarrhée

Très peu d'études ont vu leur méthodologie écrite pour détecter des différences dans la mortalité par diarrhée.

La diarrhée traitée rapidement et efficacement à la maison devient rarement mortelle.

Bien que des données sur la mortalité par cause seraient idéales pour estimer l'effet possible d'une intervention pour la diarrhée. Il existe d'autres résultats qui peuvent servir d'intermédiaire, comme l'hospitalisation et les diarrhées prolongées.

Par conséquent, en incluant des résultats tels que les hospitalisations à cause d'une diarrhée et les épisodes qui durent au-delà de 7 jours, les auteurs ont pu isoler les épisodes qui sont plus sévères et donc beaucoup plus susceptibles d'aboutir à la mort. Et ainsi, arriver à une estimation de la réduction de la mortalité.

Le zinc pour le traitement de la diarrhée réduirait la mortalité par diarrhée de 23% (IC95% | 15-31%). [48]

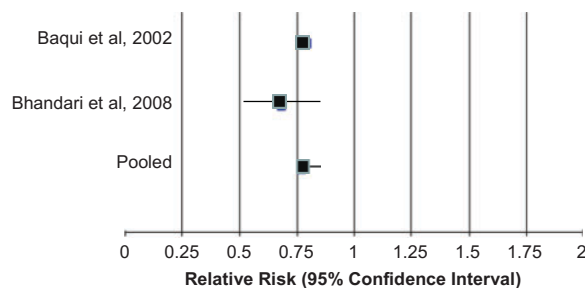


Figure 27 : Risque Relatif du décès à cause d'une diarrhée [48]

Lorsqu'il est administré comme traitement de la diarrhée, la supplémentation en zinc non seulement diminue la sévérité de l'épisode initial, mais peut prévenir également les épisodes diarrhéiques futurs dans les 2 à 3 mois suivant la supplémentation [48] [49].

Chez les enfants âgés de plus de six mois, la supplémentation en zinc a diminué la durée moyenne de la diarrhée d'environ une demi-journée (différence moyenne = - 11,5 heures ; IC95% [- 19,7 ; - 3,2]) et réduit le nombre d'enfants dont la diarrhée persiste jusqu'au septième jour (RR= 0,73 ; IC95 [%0,61 ; 0,88]).

D'autres études ont montré une réduction de la durée des épisodes de diarrhée aiguë et persistante de 16% et de 24% respectivement et l'incidence d'une future diarrhée de 11%. Une réduction de 19,7% de la durée moyenne de la diarrhée a été évaluée au cours d'une revue de la littérature ayant inclus 32 essais. [50]

Chez les enfants présentant des signes de malnutrition, l'effet était plus important, ce qui réduit la durée de la diarrhée d'environ une journée (différence moyenne = -26,4 heures ; IC95% [-36,5 ; -16,2]).

Inversement, chez les enfants de moins de six mois, les preuves disponibles suggèrent que la supplémentation en zinc peut n'avoir aucun effet sur la durée moyenne de la diarrhée (différence moyenne = 5,2 heures, IC95% [- 4,0 ; 14,4]) ou le nombre d'enfants qui souffrent encore de diarrhée sur septième jour (RR = 1,2 ; IC95% [0,99 ; 1,5]).

Aucun des essais inclus n'a rapporté d'événements indésirables graves.

Toutefois, la supplémentation en zinc a accru le risque de vomissements dans les deux groupes d'âge (enfants de plus de six mois : RR 1,6 ; IC95% [1,3 ; 1,9] ; enfants de moins de six mois : RR = 1,5, IC95% [1,05 ; 2,2]). C'est un effet connu du zinc.

Chez les enfants souffrant de diarrhée persistante, la supplémentation en zinc raccourcirait la durée moyenne de la diarrhée d'environ 16 heures (Différence moyenne = - 15,84 heures ; IC95% [- 25,43 ; - 6,24]).

Une efficacité statistiquement significative sur les taux de diarrhée aiguë au cours des 14 jours précédents à 3 mois (OR = 0,60 ; IC95% [0,43 ; 0,84]) et 6 mois (OR= 0,72; IC95% [0,54 ; 0,94]); des taux de diarrhée

aiguë plus faibles au cours des 24 heures suivantes et jusqu'à 3 mois (OR = 0,66 ; IC95% [0,50 ;0,87]) et des taux d'infections des voies respiratoires inférieures plus faibles au cours des 24 heures suivantes à 6 mois (OR= 0,59; IC95% [0,37 ; 0,93]) ; et des taux d'hospitalisation inférieurs à 6 mois pour toutes les causes (OR = 0,40 ; IC95% [0,34 ; 0,49]), pour cause de diarrhée (OR= 0,34 ; IC95% [0,18 ; 0,63]) et pneumonie (OR= 0,36; IC95% [0,24 ; 0,55]). [50]

4. Problématique générale sur le zinc

Le zinc est utile dans le traitement de la diarrhée pour ses actions physiologiques et pharmacologiques, mais la problématique est bien plus profonde puisqu'une majeure partie de l'Afrique Subsaharienne est dans une situation de manque d'apport en zinc.

Le rôle d'un apport généralisé en élément zinc est encore à l'étude notamment sur son éventuel rôle sur la croissance et le développement cérébral des enfants. [51]

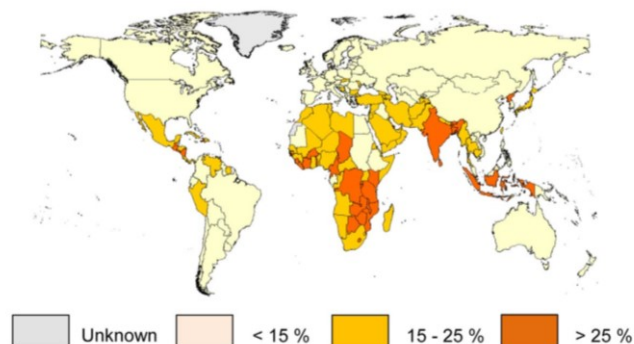


Figure 28 - Prévalence estimée par pays du sous-apport en zinc

À ce titre, ce n'est pas qu'une question de traitement d'une pathologie dont il s'agit, mais bien de carence globale. L'intérêt physiologique du zinc n'étant plus à prouver, mais restant à démontrer, il faut admettre que, basées sur cette carence, les fonctions cellulaires et immunitaires des enfants en Afrique Subsaharienne ne sont pas optimales.

Il ne faut cependant pas systématiser l'administration des micronutriments dont le zinc fait partie. À forte concentration cette prise peut être délétère [52].

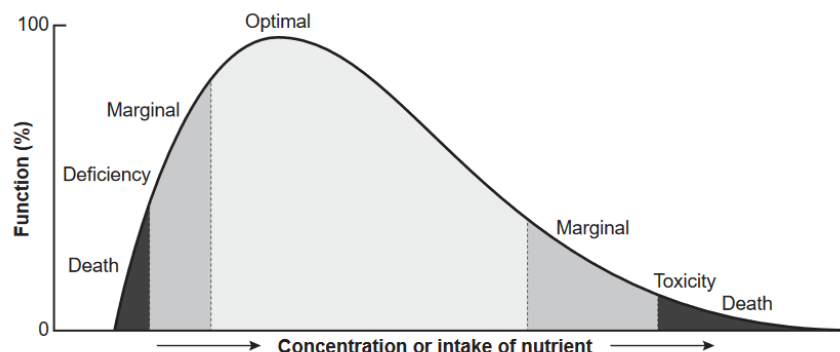


Figure 29 - Principe sur de l'apport en micronutriments ou leur concentration dans le corps humain et son action [52]

D. Vaccin antirotavirus

Les vaccins antirotavirus qui ont été préqualifiés par l'OMS comprennent un vaccin monovalent (RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline), un vaccin pentavalent (RV5; RotaTeq, Merck) et, plus récemment, un autre vaccin monovalent (ROTAVAC, Bharat Biotech).

En 2009, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé l'utilisation du vaccin antirotavirus dans tous les pays du monde, en particulier ceux dont la mortalité est élevée en raison de la diarrhée.

L'évaluation de l'efficacité du vaccin s'est soldée sur des résultats modérés des vaccins antirotavirus contre la diarrhée modérée à sévère dans ces pays, avec une tendance vers une diminution de l'efficacité après la première année de vie.

Chez les enfants admissibles au vaccin et âgés d'au moins 6 mois, l'efficacité était de 35 % (IC95 % [15 % ; 63 %]) sur le critère de réduction des hospitalisations à cause du rotavirus.

En limitant l'analyse aux enfants de 6 à 11 mois, l'efficacité était de 58 % (IC95 % [10 % ; 81 %]), mais l'efficacité est tombée à 19 % (IC95 % [-78 %; 65 %]) chez les enfants de 12 mois et plus.

La réduction de la mortalité n'a pas été étudiée, mais, en parallèle à la mortalité réduite par le zinc, devrait être similaire.

L'efficacité du vaccin semble donc concentrée sur les enfants de moins d'un an.

E. Y a-t-il un rôle pour les produits dits probiotiques agissant sur le « microbiome »?

Le terme microbiome a été utilisé pour désigner la collecte de gènes contenus dans une communauté de microbes. Aujourd'hui, il est également utilisé pour désigner les organismes eux-mêmes. Ces derniers sont aussi souvent appelés le microbiote. Cependant, la première apparition du terme microbiome dans la littérature ne comprend pas une définition de la parenté selon les critères génomiques.

Au lieu de cela, le microbiome représentait la collection de tous les taxons qui comprenaient des communautés microbiennes, y compris des bactéries, des champignons, et des protistes dans le tractus intestinal et leur relation avec les microbes dans la cavité buccale et les populations de protozoaire dans les eaux environnementales contaminées par les eaux usées.

À cette époque, la systématique de la microbiologie manquait d'un contexte phylogénétique convaincant.

L'intérêt thérapeutique des microorganismes pour la santé digestive est connu depuis de nombreuses années avec notamment en France, la mise sur le marché par la société BIOCDEX® des produits ULTRALEVURE®.

Une métaanalyse récente fait état d'une diminution d'environ 1 jour (moyenne : - 1,08 jour ; IC95% [- 1,64 ; - 0,53]). [53]

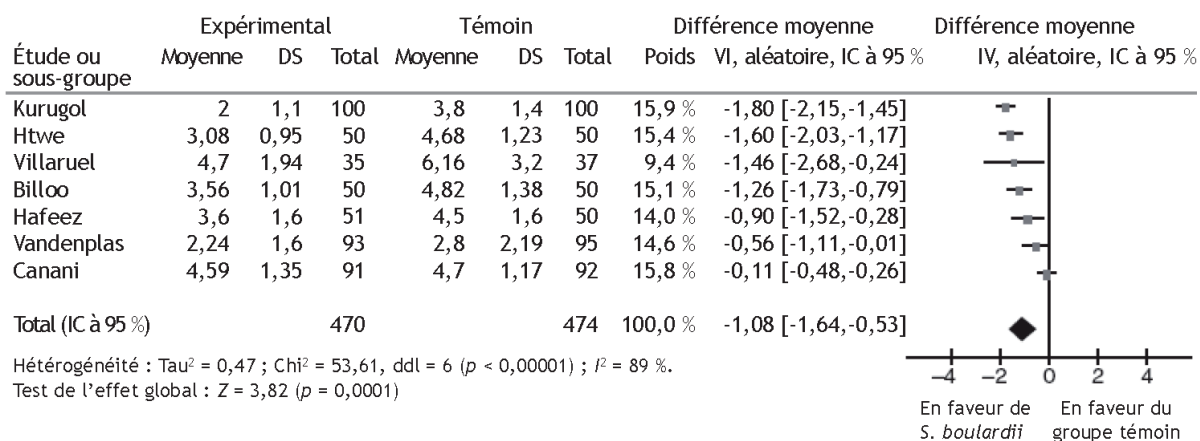


Figure 30 : Résultat de 7 essais cliniques randomisés en métaanalyse [53]

Aucune étude à ce jour ne fait état d'une efficacité confirmée du SB (*Saccharomyces cerevisiae* variété *boulardii*) sur la diarrhée non sanglante aiguë de l'enfant dans les pays en développement. Une étude a été réalisée au Pakistan concluant à une efficacité similaire à la bithérapie Zinc et ORS même s'il est souligné une meilleure efficacité du SB sur la durée de la diarrhée. [54]

IX. Évaluation économique du coût de la diarrhée et des traitements

A. Le marché des antidiarrhéiques infantiles pour les pays en développement

À ce jour, aucune étude de marché n'a été faite ou, en tous les cas, n'est publiquement disponible pour évaluer l'intérêt du marché. Il est cependant possible en prenant comme référence les résultats épidémiologiques d'en déduire une valeur globale de marché potentiel.

Au Bénin, la CAME (Centrale d'Achats des Médicaments Essentiels) se fournit auprès d'une société américaine de 200 000 unités dites de « COPACK ORS-ZINC » contenant 2 sachets d'ORS et 10 comprimés de zinc pour une valeur d'achat environ 250 francs CFA (soit 0,38 €). Cela représente donc un marché actuel pour ce pays de 76 000€.

Considérant 5 épisodes par an, pour 1,8 million d'enfants au Bénin, cela fait un besoin estimable à environ 9 millions de cures pour un pays comme le Bénin soit un marché théorique d'environ 4M€ sur cet unique produit.

Ce chiffre astronomique n'est pas réaliste, car, et particulièrement dans le cadre d'une pathologie évitable, les moyens de le combattre sont multifactoriels. Le principal facteur étant environnemental et culturel à savoir l'apport en un eau propre et bonne pour la santé, le lavage des mains au savon ... Les actions environnementales et culturelles sont probablement les actions à plus long terme. Pour les situations d'urgences, les actions pharmaceutiques sont une bonne base de solution, mais pas pour toutes les populations et pas dans toutes les situations. **Une analyse généraliste et globale comme cité ci-dessus est donc à proscrire.**

Pour le Bénin, la taille du marché est donc un 'entre-deux' de ces valeurs sans avoir, à ce jour, de valeur de marché à prendre en compte. Une même réflexion s'appliquerait pour les autres pays de la zone subsaharienne.

B. Évaluer le coût de la mortalité infantile en Afrique

Au total, 6 282 000 décès ont eu lieu dans le monde entier chez les enfants âgés de moins de 5 ans en 2013.

Environ 2 976 000 (47,4%) de ceux-ci étaient dans la zone de l'Afrique Subsaharienne selon l'OMS.

Le Top Cinq les causes de décès, qui représentaient 64% de la mortalité infantile, comprenaient des infections respiratoires aiguës (16 %), la malaria (15%), la prématurité à la naissance (12%), les complications liées à l'intrapartum (11%) et la **diarrhée (10%)**.

Même lorsque les enfants continuent de mourir, des interventions rentables qui pourraient empêcher la majorité des décès sont disponibles, mais ne sont pas accessibles à la plupart des personnes qui en ont besoin.

Pour les moins de cinq ans, 41% de ceux qui ont besoin de suppléments de vitamine A ne le reçoivent pas, environ 51% de ceux qui ont des symptômes d'infection respiratoire aiguë ne sont pas emmenés dans un établissement de santé, 64% de ceux qui ont la pneumonie suspicion ne reçoivent pas d'antibiotiques, et 51% de ceux avec la diarrhée ne reçoivent pas de sels de réhydratation orale ou des liquides domestiques recommandés. Trente et un pour cent des femmes enceintes atteintes du VIH n'ont pas reçu d'antirétroviraux pour prévenir la transmission de la maladie de la mère à l'enfant.

Le coût total des décès des enfants dans les pays à faible de revenus est estimé à environ 38,5mds\$. Ce résultat est estimé sur la perte de PIB et de productivité à cause des décès des enfants de moins de 5 ans. [55]

Tableau 11 - Coût des décès infantiles en Afrique dans les pays à faibles revenus

| | Pays à faible revenus (\$) | Estimé pour la diarrhée |
|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Coût total des décès | 38 593 121 061 | 3 859 312 106 |
| Coût moyen par décès d'enfant | 25 508 | 2 551 |
| Coût moyen par personne dans la population | 80,7 | 8,1 |

C. État des lieux des « Sécurités Sociales » en Afrique

« Si nous pouvons transporter du Coca-Cola et de la bière réfrigérés jusqu'aux coins les plus reculés d'Afrique, il devrait être possible d'en faire autant pour les médicaments » disait le Docteur Joep Lange lors du début de la crise du VIH dans les années 1990.

Quand une évaluation de coût-efficacité peut être faite pour évaluer l'intérêt d'une prise en charge d'une pathologie, il convient de se placer dans la situation réelle du pays évalué. En Europe, les systèmes d'assurance maladie sont performants. En Afrique, la situation est bien différente et il suffit simplement de regarder les informations nationales pour s'en rendre compte. L'accès aux soins est faible et la protection sociale est en développement.

Entre 60% et 70% des dépenses de santé sont payés par les ménages en Afrique [56]. À ce stade, il est difficile de considérer qu'une prise en charge par un système d'assurance maladie d'un médicament est réalisable. En ce qui concerne le Bénin, environ 7% de la population est couverte par un système d'assurance santé dont 2% par un système privé.

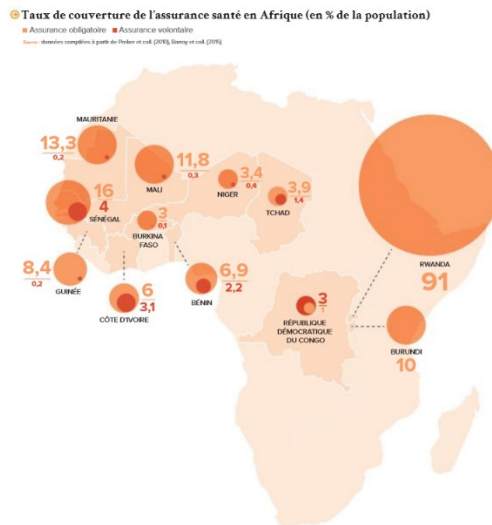


Figure 31 - Taux de couverture de l'Assurance Maladie en Afrique (% de la population) [56]

Dans l'analyse ci-après, il sera considéré que 100% des coûts sont pris en charge par la population. Cela se rapprochera de la situation de « Monsieur et Madame Tout-le-monde » dans ce pays.

À titre de comparaison, la France a un taux de reste à charge de 7% des dépenses courantes en santé. On est donc dans une situation diamétralement opposée à celle de notre quotidien permettant de relativiser sur notre situation [57].

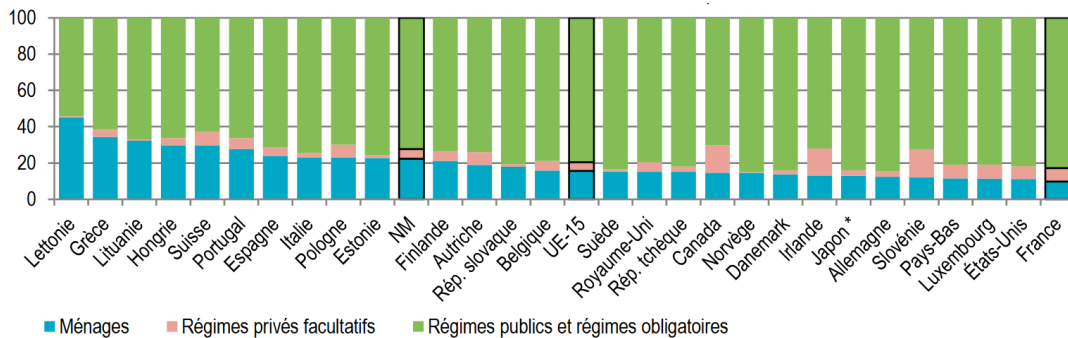


Figure 32 - Reste à charge des ménages selon l'étude de la DREES publiée en 2018 [57]

D. Analyse empirique du rapport coût-efficacité du traitement de la diarrhée à l'échelle d'un pays – Exemple de la République du Bénin

L'étude citée ci-dessus est une base de réflexion pour estimer le coût total de la diarrhée pour les pays de la région Subsaharienne. La limite de cette étude reste qu'elle est globale à la région, mais ne se distingue pas par pays et, surtout, n'est qu'un estimatif basé sur la perte de PIB uniquement. L'intérêt de la réalisation d'une analyse complémentaire du coût de la diarrhée est d'évaluer l'intérêt pour un décideur / payeur, de prendre en charge ou d'orienter sa politique de santé autour de cette problématique et d'y apporter des solutions pérennes et efficaces.

Les données disponibles en ce qui concerne la République du Bénin seront utilisées afin de contextualiser l'étude.

1. Différentes méthodes d'évaluation économique

Dans un monde aux ressources finies et à l'offre théoriquement infinie, l'évaluation économique sert au choix du décideur politique. Une image souvent utilisée est celle du supermarché pour bien comprendre le concept. Dans un supermarché, chacun a un budget défini, à l'image de chaque pays voire d'une organisation comme l'ONU, pour répondre à ses propres besoins, sa famille, sa population. Dans le choix des articles à mettre dans son caddie, à l'image d'un remboursement de médicament.

Cette analyse doit permettre d'évaluer la place de chaque traitement par rapport à un autre au sein du matrice de coût efficacité.

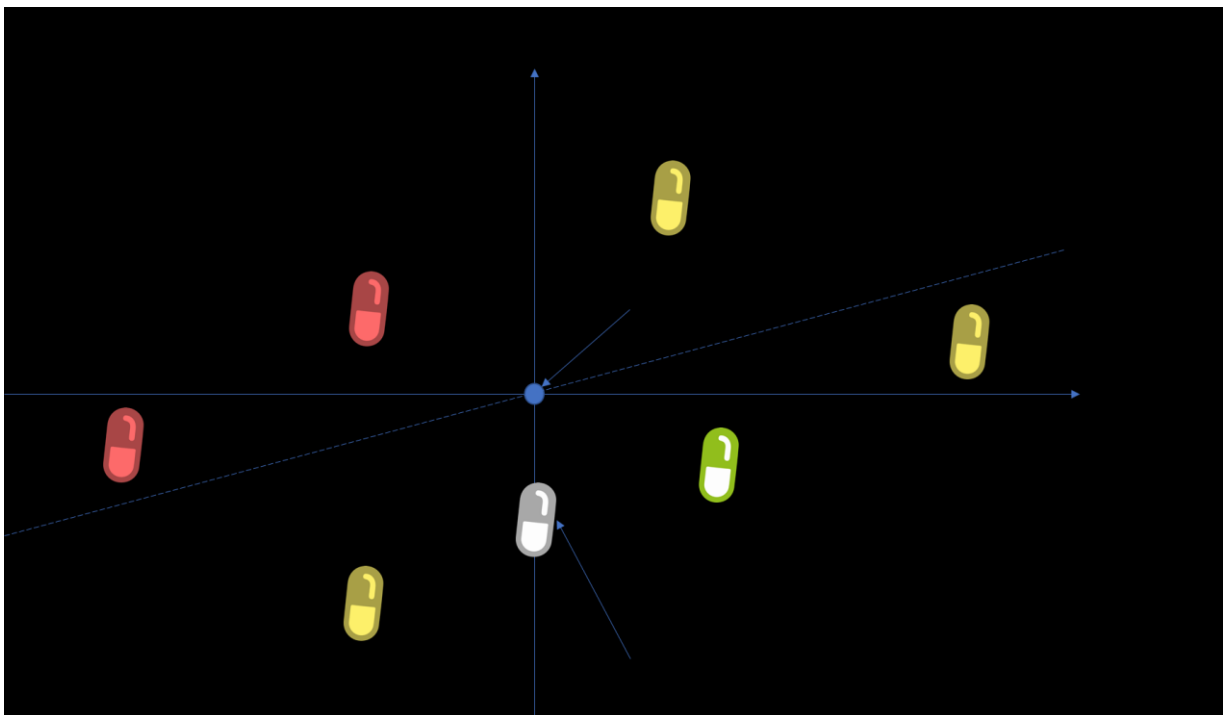


Figure 33 : Diagramme Coût-Efficacité et "Willingness to pay"

Au sein de ce diagramme de coût-efficacité, le comparateur se situe au centre, c'est par exemple, le traitement de référence de prise en charge d'une pathologie ou même le coût total d'une intervention. Tant que le comparateur est cliniquement pertinent, il est possible de comparer presque ce que l'on veut.

En abscisse, l'efficacité des interventions et en ordonnée, leur coût. Quatre (4) cadrans se dessinent (A, B, C et D). Chacun représente une situation différente en termes de coût comparé et efficacité comparée au comparateur, l'intervention de référence cliniquement pertinente.

Lorsqu'une intervention est plus chère et moins efficace, l'intervention est dominée par le comparateur. À l'inverse si elle est moins chère et plus efficace, l'intervention est dominante. Ce sont des situations assez simples à analyser pour prendre des décisions. Dans le schéma, les couleurs des gélules illustrent le choix logique à faire (**rouge** : à refuser ; **vert** : à accepter ; **jaune** : continuer l'analyse)

Cependant, sans être dans une logique perpétuellement inflationniste, toute entreprise qui aurait développé ou donnerait accès à un nouveau traitement plus efficace le vendrait forcément plus cher. C'est là que le principe de WTG (*Willingness to pay*) ou Propension à Payer entre en jeu. C'est-à-dire qu'une

politique de santé peut être orientée dans une logique inflationniste des coûts de traitement, mais garder une maîtrise de cette inflation, c'est la pente de la droite « willingness to pay » du schéma ci-dessus.

Dans le cadre d'un traitement générique, la situation est que l'efficacité est sensée être la même que le traitement comparateur. Sans revenir sur la notion même d'un générique et de l'impact pharmacocinétique des excipients et donc sur l'efficacité, le coût est donc bien le seul levier d'analyse économique qui revient alors à une politique de minimisation des coûts.

L'évaluation économique revient à évaluer dans le cadre d'une comparaison de deux interventions le ratio « Coût-Efficacité » incrémental, en anglais ICER pour *Incremental Cost Effectiveness Ratio*.

$$ICER = \frac{\text{Coût de l'intervention} - \text{Coût du comparateur}}{(\text{Efficacité de l'intervention} - \text{Efficacité du comparateur})}$$

Il y a différents types d'études même si cela revient en finalité au même objectif.

- Étude de Minimisation des coûts : Seul le coût de traitement est considéré
- Étude de Coût efficacité : 'Efficacité de l'intervention et du comparateur se calculent sur un indice d'efficacité clinique (ex. nombre de décès, durée d'une pathologie, etc..).
- Étude ce Coût-Utilité : Efficacité de l'intervention ramenée à la durée de vie ajustée sur la qualité de vie : QALY.
- Étude de Coût-Bénéfice : les QALY sont convertis en unités monétaires. Par exemple, si nous évaluons d'une personne en bonne santé et qui a une bonne qualité de vie produit pour la communauté, comme basé sur le PIB/habitant, le QALY peut être converti.

Dans le cas de la présente étude, nous sommes dans une situation d'analyse coût-efficacité même si cela aurait pu être sur une analyse conjointe de Coût efficacité rapporté à une minimisation des coûts.

2. Évaluation économique

a) Méthode et Objectif et résultat

Afin de décrire au mieux la méthode d'analyse, les tableaux suivants sont issus du guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé dans sa version de janvier 2018. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir décrire au mieux les choix structurants du modèle pour en estimer le degré d'incertitude qui, dans notre situation et par les données cliniques présentés au préalable, est important.

Tableau 12 : Objectif et résultats de l'analyse économique

| | | |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Objectif de l'analyse | Évaluation de l'impact budgétaire à long terme de l'introduction ou du support de programmes de traitement des maladies diarrhéiques dans les pays Africains avec en exemple le Bénin. | |
| Type d'étude réalisée | Coût Efficacité Minimisation des coûts | |
| Coût du produit ou de la technologie revendiqué | CTJ = 0,094 € | |
| Impact budgétaire estimé à 1 an dans la perspective retenue | Estimé à 1 264 097,97 € pour l'ensemble de la population Béninoise soit environ 829 193 912,11 de francs CFA. | |
| Principaux résultats | ORS UNICEF | Référence |
| | ORS Nouvelle Offre | Dominé |
| | CoPack Unicef | 48 677 350 € / %LY |

| | | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| | CoPack Nouvelle Offre | 28 748 431 € / %LY |
| Appréciation du degré d'incertitude sur les résultats | L'incertitude sur les résultats est par essence forte, car les données utilisées ne sont pas des données de terrain. Mais représente néanmoins un calcul des impacts de la mise en place d'une politique de prise en charge de la diarrhée aiguë infantile en Afrique. | |
| Perspective | <input checked="" type="checkbox"/> Collective <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite | |
| Horizon temporel | <input type="checkbox"/> Vie entière <input checked="" type="checkbox"/> 1 an | |
| Actualisation | <input type="checkbox"/> Taux identique sur les coûts et les résultats <input checked="" type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite : Pas d'actualisation des taux, car modèle construit sur une année | |
| Population d'analyse | <input checked="" type="checkbox"/> Population de l'indication <input type="checkbox"/> Autre choix reposant sur une argumentation explicite | |
| Identification des stratégies à comparer | <input type="checkbox"/> Exhaustivité des stratégies médicalement pertinentes* <input checked="" type="checkbox"/> Non-exhaustivité reposant sur une argumentation explicite | |
| Méthode d'analyse de sensibilité | <input type="checkbox"/> Analyse déterministe <input checked="" type="checkbox"/> Analyse probabiliste, non présentée | |

Tableau 13 : Description des populations intégrées dans l'analyse

| Population | Description | Prévalence annuelle estimée [†] | Taille de la population |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Population de l'indication* | Ensemble de la population du pays âgé de moins de 5 ans et souffrant de diarrhée aiguë non hémorragique et non persistante | 6 à 7 épisodes de diarrhée par enfant en moyenne | 1 809 240 selon données World Bank de 2017 |
| Population rejointe* estimée à 5 ans | Pas d'analyse en population rejointe, car l'analyse est réalisée sur 1 an | N/R | N/R |

Tableau 14 : Liste des hypothèses de substituabilité ou complémentarité

| Hypothèse (Description) | Description |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un patient modélisé est considéré comme ayant un parent | |
| Un enfant malade a un parent qui l'accompagne et qui n'est pas productif | Seul un des deux parents resterait auprès de l'enfant et ainsi ne rapporterait rien au pays en termes d'activité. |
| Remboursement à 100% des différents médicaments de l'intervention | Afin d'estimer l'impact pour une collectivité, les médicaments étudiés sont considérés remboursés à 100% |
| Pas d'impact du décès sur la productivité | En cas de décès, aucun impact ne sera considéré sur l'apport en PIB dans le modèle. |

Tableau 15 : Liste des alternatives médicalement pertinentes*

| Alternatives | Inclusion dans l'analyse | Justification |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| ORS seul | <input checked="" type="checkbox"/> Include <input type="checkbox"/> Exclue | Situation « terrain » actuelle |
| ORS + Zinc -Unicef | <input checked="" type="checkbox"/> Include <input type="checkbox"/> Exclue | Utilisé et recommandé |

| Alternatives | Inclusion dans l'analyse | Justification |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ORS + Zinc -Nouvel | <input checked="" type="checkbox"/> Incluse <input type="checkbox"/> Exclue | Comparatif économique par rapport au ORS+Zinc, car efficacité considéré égale |
| Zinc seul | <input type="checkbox"/> Incluse <input checked="" type="checkbox"/> Exclue | Non recommandé |
| Vaccin anti-rotavirus | <input type="checkbox"/> Incluse <input checked="" type="checkbox"/> Exclue | Recommandé, mais non curatif |
| Probiotiques | <input type="checkbox"/> Incluse <input checked="" type="checkbox"/> Exclue | Non recommandé à ce jour |
| Vitamine A | <input type="checkbox"/> Incluse <input checked="" type="checkbox"/> Exclue | Recommandé, mais non curatif |
| Accès à l'eau potable | <input type="checkbox"/> Incluse <input checked="" type="checkbox"/> Exclue | Stratégie de santé publique difficile à évaluer, possède une action préventive |

b) Structure du modèle

Considérant les limites des données, et la capacité de l'auteur de ce document, un modèle à événements discrets est impossible à réaliser.

Le modèle peut être alors structuré selon deux autres choix. À savoir un modèle en arbre décisionnel qui applique un taux de transition d'une branche d'un arbre à une autre branche selon les situations définies. Ou selon un modèle probabiliste de transition entre différents états de santé, un modèle de Markov.

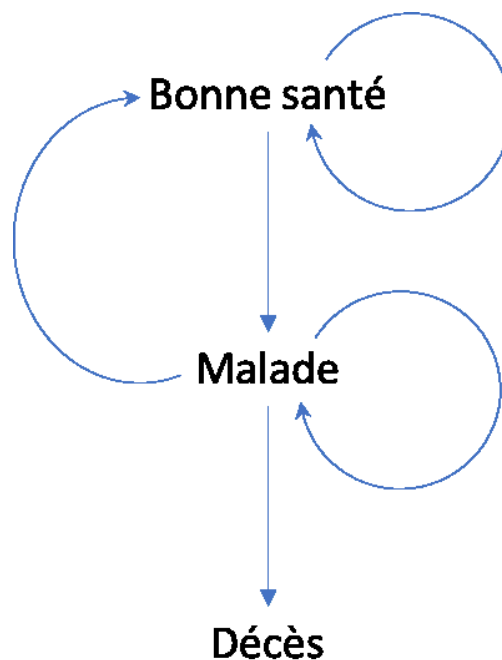


Figure 34 : Structure du modèle

Trois (3) états de santé sont définis dans le modèle. Des probabilités de transition sont définies en fonction des données de santé connues et des résultats des traitements disponibles.

À chaque durée d'un cycle du modèle, des coûts sont associés. Ils sont directs par les coûts de traitements et de personnel soignant et indirect par la perte de productivité immédiate du parent accompagnant l'enfant malade.

L'estimation de ces coûts est réalisée sur la base de la littérature et sur les données publiques disponibles.

La durée d'un cycle est fixée à 1 jour, car c'est le meilleur moyen de rendre discriminant les différences d'effet

Il y a alors 5 probabilités de transitions à chaque cycle à calculer.

Tableau 16 : Probabilités de transition entre chaque état du modèle

| État de santé de départ | État de santé d'arrivée | Valeur |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bonne santé | Malade | $\left[\frac{\text{Nombre d'épisode par an}}{365} \right]$ <i>(Durée du cycle en jour(s))</i> |
| Bonne santé | Bonne santé | $1 - P_{\text{Bonne santé vers Malade}}$ |
| Malade | Bonne santé | $\frac{\text{Nombre de cycle passé en état Malade}}{\text{Durée moyenne de l'état Malade}}$ |
| Malade | Malade | $1 - P_{\text{Malade vers Bonne santé}}$ |
| Malade | Décès | $11\% \times \text{Risque Relatif de l'intervention}$ |

S'il y a une nécessité de faire varier une valeur du modèle, cette dernière sera faite aléatoirement entre les bornes minimales et maximales de valeurs cliniques ou administratives trouvées en l'absence d'information sur la courbe de distribution.

Chaque probabilité de transition sera modifiée selon le scénario utilisé à savoir l'utilisation d'un traitement d'ORS seul ou en association avec du zinc. Ces modifications se baseront sur les résultats cliniques disponibles pour les traitements.

3. Choix des comparateurs

a) *Recommandations médicales*

Les recommandations médicales font état de 2 traitements à visée curative disponibles et efficace : les sels de réhydratation oraux à faible osmolalité et le zinc sous forme d'élément.

Le vaccin antirotavirus commence à s'imposer comme un vaccin obligatoire dans les pays en développement.

Néanmoins pour justifier l'utilisation d'une autre thérapie, l'analyse de la pratique de vie réelle est nécessaire. Bien que souvent refusé par les autorités comme la HAS en France, le *libre choix du médecin* peut être identifié comme un comparateur.

b) *Pratiques en vie réelle*

Parmi ces 21 études, 13 ont été réalisées en Asie Orientale, 6 en Afrique Sub-Saharienne et 2 en Amérique du Sud. Les auteurs ont séparés les études selon deux groupes « Avant 2004 » et « Après 2004 » sachant que 2004 est l'année de publication des nouvelles recommandation de prise en charge de la diarrhée de

l'OMS [36] [38]. Au sein de l'échantillon des 21 études, la majorité a inclus des médecins comme participants (15 études) puis des pharmaciens (6 études). La majorité de ces études était des questionnaires à destination des professionnels de santé. L'intérêt de cette étude n'étant pas sur la réalisation d'une méta-analyse, des tendances et contrôles par rapport aux recommandations de l'OMS ont été réalisés sur les différents aspects de la prise en charge à savoir depuis le diagnostic étiologique jusqu'au suivi du patient à la maison. Cette étude donne une idée générale, selon les régions et en fonction du temps, de la prise en charge des patients atteints de diarrhée et d'identifier, si possible, les facteurs influençant la prise en charge du patient.

Aussi, la majorité des professionnels de santé soit entre 60 et 75% ont bien identifié que la principale cause de ces cas de diarrhée est la présence d'un virus. L'analyse des examens physiques est cependant plus hétérogène selon les professionnels de santé de l'échantillon. Ce paramètre de l'étude a été réalisé sur la base d'un cas clinique soumis au professionnel de santé.

Environ 65% des pharmaciens n'ont pas fait de bilan du patient avant de recommander un traitement. Contrairement aux médecins qui l'ont réalisé dans quasiment la totalité des cas (98%) parmi lesquels 65% ont fait un examen complet. Ce qui est apparu dans cette étude, bien que cela paraisse logique, c'est que les professionnels de santé ayant reçu une formation avancée sur le sujet avaient plus tendance à réaliser les examens complets en analysant les symptômes d'une déshydratation sévère et à proposer la prise en charge recommandée. Il y a cependant un manque sur le bon examen du patient notamment sur les signes de déshydratation.

D'un point de vue de la prise en charge thérapeutique (médicamenteuse ou non). **Seul un praticien sur dix a réalisé une prescription de Sels de Réhydratation Oraux et les trois quarts a conseillé à la famille d'administrer des boissons comme du thé ou une eau sucrée.** Ces pratiques ne sont pas conseillées.

Quatre-vingt-dix-huit pour cent (98%) ont conseillé de continuer l'alimentation de l'enfant par allaitement uniquement. Dans une des études reportées au sein d'un échantillon de pharmacien en Thaïlande, seul 2,6% des pharmaciens a conseillé la bonne prise en charge.

D'une manière générale, les pratiques de prise en charge sont très hétérogènes et le niveau d'éducation ou de formation semble avoir un impact sur la bonne prise en charge.

Cinquante (50) à 70% des professionnels de santé connaissait l'importance des ORS, mais reportait une difficulté à faire accepter le traitement par les patients et portait à environ 1/3 le nombre de professionnels de santé suivant le traitement recommandé (ORS, Zinc et bonne nutrition). Selon plusieurs études reportées dans le travail de MS Ana F Diallo et al [36] reportées dans la revue, L'utilisation des antibiotiques était plus fréquente que nécessaire, environ 90% des cas, dont 70% en association avec un ORS, et pas toujours appropriée par exemple dans des cas de diarrhée aiguë aqueuse. De même pour les médicaments antidiarrhéiques qui sont prescrits dans des situations ne le nécessitant pas puisqu'environ un quart (1/4) des praticiens sont convaincus de l'intérêt de ces traitements. Pour ces deux types de médicaments, la formation des prescripteurs a été un facteur important pour la bonne prescription, mais pas suffisant puisque les prescripteurs « formés » ont prescrit des antidiarrhéiques dans environ 20% des cas. Ces prescriptions ont été notamment influencées par le caractère des symptômes observés.

Un quart des prescripteurs prescrivait du zinc pour le traitement de la diarrhée infantile et seulement environ 20% le prescrivaient en association avec les ORS.

Les recommandations de l'OMS sont connues, mais ne sont pas toujours bien retranscrites dans les recommandations nationales ce qui ne favorise pas la bonne transcription des recommandations de l'OMS dans les pratiques quotidiennes.

Les autres facteurs reportés ont été des facteurs qu'il est possible d'apparenter à de la relation humaine. Les freins au bon suivi des recommandations et la prescription, par exemple, d'antibiotiques et antidiarrhéique « pour ne pas froisser le médecin traitant », « pour faire plaisir à la mère » et pour « rassurer les patients pour pas qu'ils n'aillent dans un autre centre ». Ce dernier rapproche à une problématique économique et de rentabilité des actes de santé, comme en France, où le prix d'un antibiotique est 4 fois plus important que celui d'un SRO. Satisfaire les aidants (parents, etc.) est un facteur important dans la mesure où ceci est perçu comme étant un moyen efficace de prendre soin de l'enfant et de s'assurer une clientèle fidèle.

Cette étude démontre que malgré une bonne formation initiale des professionnels de santé et que malgré un bon niveau de connaissance sur la prise en charge de la diarrhée, les pratiques en vie réelle ne semblent pas toujours être concordante avec les recommandations.

Il y a des pratiques qui vont à l'encontre de la bonne utilisation des SRO et du zinc, comme l'utilisation d'antibiotiques qui ne devrait être systématisés qu'en cas diarrhée sanglante.

Cela par manque, parfois, de moyen ou de disponibilité, mais surtout à cause simplement des relations humaines avec une mère demandant explicitement des traitements antidiarrhéiques. Ce sont globalement des problématiques similaires que nous pouvons rencontrer dans les pays industrialisés où les patients sont de plus en plus informés ou mes-informés par une évolution du *web-social*.

c) Données publiées sur l'utilisation des traitements

(1) Utilisation des ORS et du zinc

Une récente étude réalisée par la fondation Clinton a montré une utilisation assez faible des ORS et une utilisation quasi inexistante du zinc. Cette étude a porté sur 10 pays dits « traceurs » afin de pouvoir analyser la situation mondiale [56].

En matière de disponibilité et d'usage, le Bangladesh fait figure d'élève modèle avec une utilisation des ORS et du zinc respectivement dans 77% et 44% des cas. Probablement puisque le Bangladesh fut un des pays promoteurs des premiers essais cliniques.

Dans le reste des pays, l'utilisation des ORS n'est pas encore systématique avec une moyenne d'utilisation de 42% et celle du zinc l'est encore moins avec une moyenne d'environ 5% environ.

Aussi, l'utilisation moyenne du couple « ORS + Zinc » ne semble pas pouvoir dépasser 5%. On peut donc considérer que l'utilisation moyenne des pays en Afrique est de 5%.

Table 1 - Taux d'utilisation des ORS et du zinc, étude CHAI 2016 [56]

| Pays | Bangladesh | Kenya | Inde | Niger | Tanzanie | Ouganda | RDC | Pakistan | Nigeria | Ethiopie |
|------|------------|-------|------|-------|----------|---------|-----|----------|---------|----------|
| ORS | 77% | 54% | 54% | 44% | 44% | 44% | 39% | 38% | 34% | 26% |
| Zinc | 44% | 8% | 13% | 10% | 5% | 2% | 2% | 2% | 2% | 0% |

(2) Utilisation des antibiotiques

Dans une autre récente étude, la prévalence de l'utilisation d'antibiotiques dans les cas de diarrhée non sanglante chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique était de 23,1% (IC95% [19,5 ; 26,7]). [57]

Cette pratique est clairement contre-indiquée en dehors de toute diarrhée hémorragique.

d) Étude rétrospective dans 3 centres hospitaliers universitaires du Bénin



Figure 35 : Principaux hôpitaux du Sud Bénin

Une étude rétrospective et descriptive sur la période de janvier 2017 à octobre 2018 a été réalisée auprès de 3 CHU de la République du Bénin par le Professeur Jules ALAO, Chef du Service Pédiatrie au CHU MEL de Cotonou.

Un total de 710 cas sur la période de 10 mois a été évalué. Un diagnostic de diarrhée aiguë est posé dans un peu de plus de 90% des cas (90,56%).

Pour le CNHU, cela correspond à une prévalence de 5,64%. L'information sur la prévalence n'était pas disponible pour les CHU-MEL et CHD-OP.

Figure 36 - Population étudiée au sein des 3 principaux services de pédiatrie du Sud Bénin

| Hôpital | CHU-MEL | CNHU | CHD-OP |
|----------------|---------|--------|--------|
| Nombre de cas | 210 | 316 | 184 |
| Prévalence | | 5,64% | |
| < 6 ans | 93,80% | 92,40% | 93,47% |
| Diarrhée aiguë | 89,52% | 89,24% | 92,93% |

CHU-MEL : Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant (ex. HOMEL) ; CNHU : Centre National Hospitalier Universitaire ; CHD-OP : Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé et du Plateau

Les résultats cliniques au sein des principaux hôpitaux cités ci-dessus sont sensiblement équivalents à ce qui a pu être observé au sein de la population générale.

Les enfants admis étaient dans la majorité des cas dans un état de déshydratation important avec respectivement pour le CHU-MEL, CNHU et CHD-OP des 62,85%, 46,2% et 22,28%.

Le taux de guérison était respectivement pour le CHU-MEL, CNHU et CHD-OP de 90%, 82,28% et 92,39% soit, sauf pour le CNHU des taux sensiblement proches de ce qui peut être observé en pratique réelle.

Le taux d'utilisation de zinc est cependant lui très différent puisque les taux d'administration étaient de 52,85%, 52,53% et 23,36% respectivement pour les CHU-MEL, CNHU et CHD-OP.

Le professeur Alao fait état de plusieurs causes ou explications à cette utilisation sous optimale du zinc et à ces résultats notamment au travers des résultats de ces observations :

- Utilisation conséquente des SRO
- Faible application de la supplémentation en zinc
- Raisons :
 - Ignorance
 - Mauvaise maîtrise des recommandations
 - Difficultés d'accès aux comprimés de zinc
 - Coût parfois élevé pour les ménages

Les limites de cette étude résident en sa structure, uniquement descriptive, et sa faible représentativité, car les hôpitaux étudiés sont situés dans les deux principales villes du Bénin à savoir Cotonou et Porto Novo. Le contexte hospitalier est lui aussi très différent de celui dans les pharmacies de ville ou dispensaires dans les campagnes.

Pour ce qui concerne les résultats cliniques, les résultats sur la mortalité n'étant pas différents, aucune considération de l'impact d'une hospitalisation ne sera faite et la mortalité générale de la pathologie sera appliquée.

4. Taux d'hospitalisation pour diarrhée

Au cours d'une étude observationnelle, la majorité des cas de diarrhée non sanglante est traitée dans les centres de santé gouvernementaux (17,6%), les hôpitaux gouvernementaux (8,9%), les postes de santé publics ou les dispensaires (7,4%), les commerces (6,6%), les pharmacies communautaires (4,0%) hôpitaux et cliniques privés (3,8%). [57]

Une autre étude, réalisée au Ghana, a estimé qu'environ 20% des diarrhées sont traitées à l'hôpital. [58]

Le taux de 20% d'hospitalisation sera retenu.

5. Coûts associés

a) PIB par habitant

Le premier coût qui est associé au modèle est la perte de PIB. À savoir que chaque jour de maladie, il est considéré qu'un parent reste avec l'enfant et, dans ce cas-là, n'est plus productif pour le pays. C'est un coût indirect positif quand l'enfant est malade, négatif quand le parent travaille, car c'est un gain pour les finances du pays.

Ce coût pourrait être pondéré par différents taux comme les taux de cotisation, etc. Mais ces données ne semblent pas disponibles pour ces pays qui, pour la majorité, n'ont pas de système de sécurité sociale nationale telle qu'en France.

Dans le modèle, c'est à la fois un coût ou une recette. Il sera pondéré, aléatoirement, en tant qu'analyse de sensibilité pour permettre de prendre en compte le caractère actif professionnellement des parents.

b) Coûts des prises en charge

Afin d'évaluer une prise en charge de traitements pour la prise en charge de la diarrhée infantile, le coût des différents postes de dépense, évalués selon les données trouvées, sera pondéré d'un certain taux de prise en charge théorique. Le taux de 100% est le taux retenu pour évaluer une réelle prise en charge nationale des traitements de la diarrhée infantile.

(1) Coût hospitalier pour une diarrhée

Une étude au Ghana a évalué que pour un épisode de diarrhée traité à l'hôpital à 65,14 \$ (IC95% [60,48 ; 69,59]) et en hôpital de jour à 3,86 \$ (IC95% [30,80 ; 3,91]). [58]

(2) Coût de traitement

(a) Prise en charge de la diarrhée

Le coût du traitement par zinc et par ORS est défini par le coût que notre entreprise peut offrir et une moyenne de celle de l'offre de marché de l'UNICEF. [59]

Tableau 17 - Coûts des traitements considérés

| Traitement | Coût d'achat | Coût par cycle |
|--------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ORS, Unicef | 0,0857 € / sachet | Pour modéliser le coût par cycle (jour) dans le modèle, l'achat des COPACK est divisé par la durée moyenne d'un épisode de diarrhée |
| ORS, Seul Nouvelle Offre | 0,1600 € / sachet | |
| Co-pack Unicef | 0,4950 € / copack | |
| Co-pack, Nouvelle Offre | 0,4400 € / copack | |

Considérant l'utilisation des traitements actuels, les coûts de traitement seront ajoutés aux coûts estimés d'hospitalisation notamment ce qui concerne l'utilisation du zinc qui est très faible.

(b) Utilisation d'antibiotiques

Dans une autre récente étude, la prévalence de l'utilisation d'antibiotiques dans les cas de diarrhée non sanglante chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique était de 23,1% (IC95% [19,5 ; 26,7]). Aucun coût n'a pu être identifié pour ces traitements, car les données disponibles ne permettent pas l'identification des traitements utilisés ni leurs coûts associés.

L'utilisation d'antibiotique, bien qu'étant un résultat clinique important, ne sera pas incluse à l'analyse.

E. Principaux résultats

Cent (100) patients ont été modélisés notamment à cause de la limite de personne de l'ordinateur sur lequel le modèle a été construit. Un trop grand nombre de probabilités gérées nécessite une puissance de calcul importante.

Afin de calculer sur un nombre important de valeurs, le modèle a été itéré 100 fois par scénario.

Tableau 18 : Résultats du modèle pour 100 patients modélisés au cours de 100 itérations

| Comparateur | ORS Unicef | ORS Nouvelle Offre | CoPack Unicef | CoPack Nouvelle Offre |
|----------------------------|------------|--------------------|---------------|-----------------------|
| Nombre de jours de maladie | 630,24 | 641,03 | 553,77 | 548,61 |

| Comparateur | ORS Unicef | ORS Nouvelle Offre | CoPack Unicef | CoPack Nouvelle Offre |
|--------------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------------|
| Nombre d'épisodes par patient / an | 5,67 | 5,74 | 5,29 | 5,26 |
| Nombre de décès | 2,03 | 2,15 | 1,31 | 1,37 |
| Taux de décès | 2,0% | 2,2% | 1,3% | 1,4% |
| Production basée sur le PIB | 68 545,16 € | 68 426,63 € | 69 463,82 € | 69 387,91 € |
| Coût du traitement la durée du modèle / an | 59,38 € | 108,02 € | 78,75 € | 69,87 € |
| Coût global des hospitalisations / an | 14 815,14 € | 14 979,76 € | 12 953,30 € | 12 966,55 € |
| Coût de l'HDJ / an | 4 389,50 € | 4 438,28 € | 3 837,87 € | 3 841,79 € |
| Coût de traitement journalier | 0,0942 € | 0,1685 € | 0,1422 € | 0,1274 € |
| Coût par an total estimé | 1 074 358,32 € | 1 954 275,69 € | 1 424 835,24 € | 1 264 097,97 € |

Si on regarde au niveau de la courbe de coût/efficacité. La variabilité dans les calculs du modèle laisse à penser que l'ORS Nouvelle Offre n'est pas un produit coût efficace. En revanche, le COPACK Nouvelle Offre l'est.

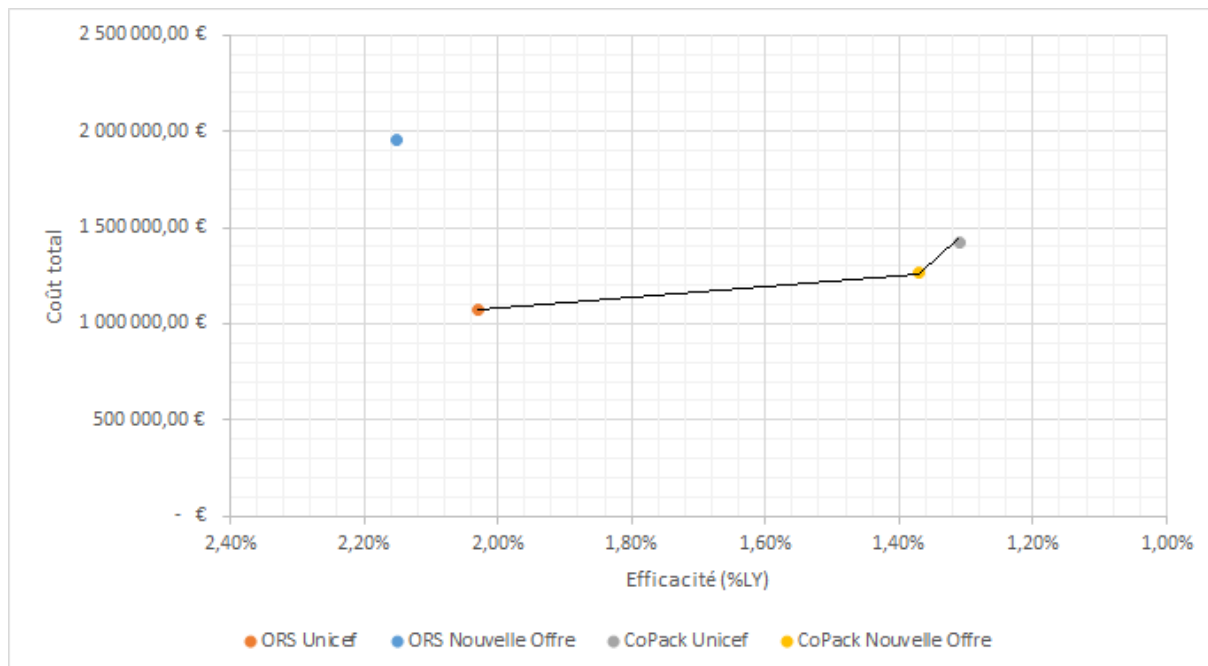


Figure 37 : Courbe d'analyse coût/efficacité incrémentale (coût par point de décès gagné)

Vraisemblablement et comme étudié lors de l'analyse des données, la vente d'un « co-pack », comprendre un produit conditionné avec la quantité de sachets d'ORS et de comprimés de zinc, nécessaire à la prise en charge d'un épisode de diarrhée, permet d'offrir un ratio coût/efficacité important en comparaison avec l'ORS seul notamment en regard du coût global du zinc seul par rapport à l'ORS seul.

Tableau 19 : Matrice d'analyse incrémentale de coût efficacité (€ / %LY)

| Comparateur, Coût / % LY | ORS Nouvelle Offre | CoPack Unicef | CoPack Nouvelle Offre |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| ORS Unicef par rapport à | (733 264 478) Dominant | 48 677 350 | 28 748 431 |
| ORS Nouvelle Offre par rapport à | | (63 028 625) Dominé | (88 484 324) Dominé |
| ORS CoPack Unicef par rapport à | | | 267 895 462 |

Les données entre parenthèses sont des valeurs négatives soit dominantes, soit dominées.

Ainsi, l'ORS Nouvelle Offre est dominé par l'ORS Unicef notamment en raison d'une problématique de coût de traitement et à cause de la variabilité du modèle qui laisse transparaître une efficacité inférieure pour un coût supérieur. Comparativement aux offres Co-pack qui, elles, sont coûts efficaces avec des coûts par points de décès gagné de 48M€ et 29M€ approximativement par rapport à l'ORS.

D'un point de vue incrémental, le Co-pack Unicef et le Co-pack Nouvelle Offre sont à des niveaux différents en termes d'efficacité à cause de la variabilité imposée par le modèle alors que, cliniquement, ce sont les mêmes données utilisées. Le coût du traitement Nouvelle Offre étant moindre, la situation passant de

Considérant pour l'analyse de la population du Bénin, une population d'enfant de moins de 5 ans de 1,8 million d'enfants, un taux de mortalité de ces enfants de 21 pour 1000 (soit 38 000 décès par an). Le résultat d'environ 29M€/ %LY revient à un coût incrémental de 0,075M€/LY à l'échelle du pays.

Au total, sans pris en compte d'une prise en charge par un système d'assurance maladie, le coût global pour l'ensemble des familles serait de 1,2M€ pour une disponibilité du traitement contre 1M€ pour la situation actuelle.

L'autre versant est la diminution apparente du coût des hospitalisations.

F. Limite du modèle

Comme tout exercice de modélisation, que ce soit pour une projection de croissance d'une entreprise ou ici, un modèle épidémiologique très simple, les données implémentées et la structure informatique sont les deux piliers d'une interprétation juste.

Sans données cliniques pertinentes, la comparaison sur le gain absolu en survie globale dans la population. La construction même du modèle impose de nombreux aléas des résultats et, a fortiori, dans leur interprétation. Comme le présente le nuage de points ci-dessous, il y a une tendance à avoir un nombre d'épisodes plus faible pour un revenu de la population plus important pour les *Co-pack* (produit fini contenant ORS et Zinc).

La situation présentée comme référence à savoir l'ORS UNICEF n'est pas la situation réelle, en effet, le taux d'utilisation des ORS a été évalué à environ 42% dans une étude de la fondation Clinton (CHAI) [56]. Le modèle simule lui une utilisation à 100%. C'est pourquoi les résultats de référence en nombre d'épisodes par an et par patient sont inférieurs à ce qui est observé en réalité et inférieurs aux paramètres du modèle. Il aurait été utile de modéliser une situation « No Intervention » afin de comparer, déjà, la prise en charge au sein d'une sécurité sociale des ORS.

De plus, l'utilisation des différentes stratégies évoquées fait inclure au sein du même modèle des stratégies différentes à savoir une comparaison coût-efficacité (ORS vs. COPACK) et une comparaison en minimisation

des coûts. Cette comparaison des coûts est néanmoins impactée par la variabilité même du modèle construit.

Une autre limite vient à ignorer l'efficacité du zinc sur d'autres aspects pathologiques comme l'effet réducteur du nombre d'hospitalisations pour pneumopathie, l'intérêt pour la croissance de l'enfant (physique et mentale), ... Les bénéfices peuvent être nombreux et mériteraient à être inclus à un tel modèle pour en évaluer les impacts.

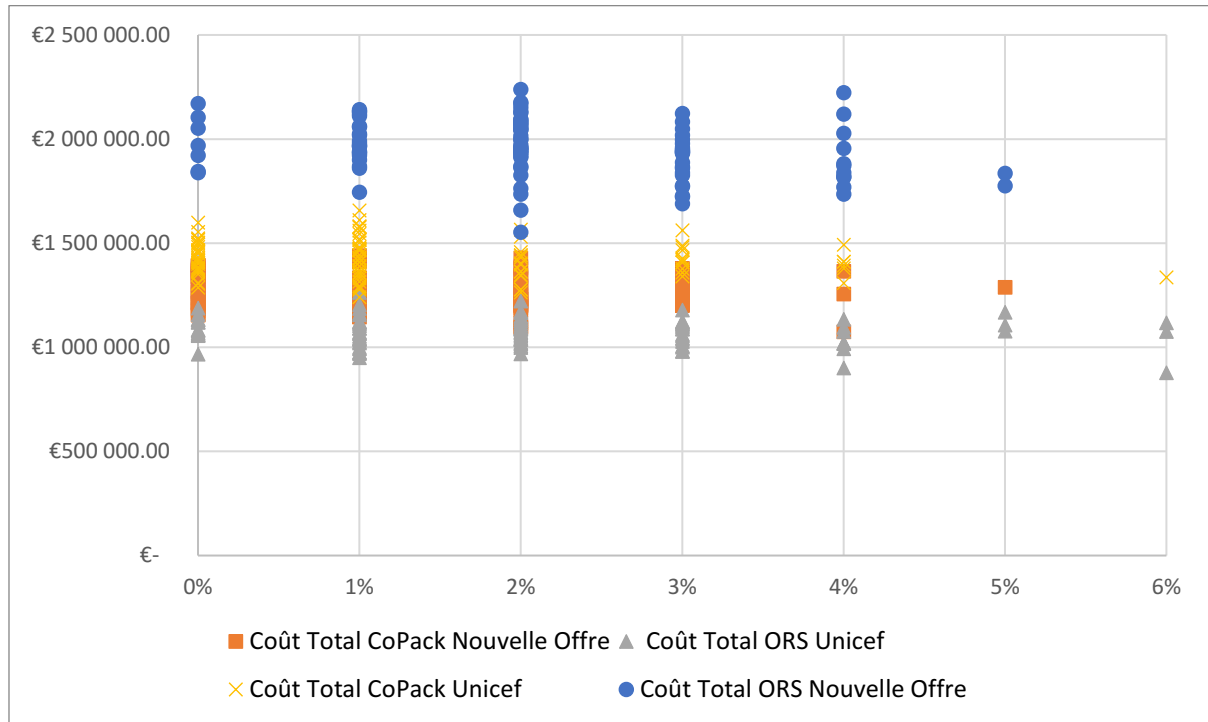


Figure 38 : Distribution du coût total de la prise en charge selon le taux de décès par itération

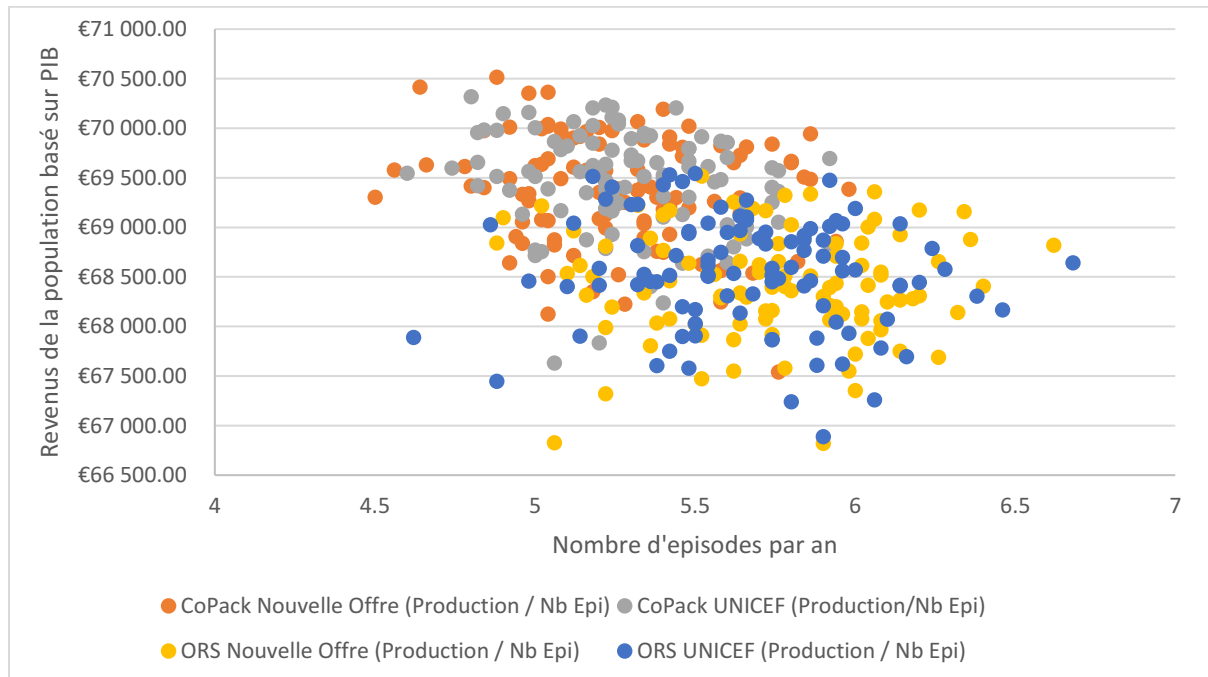


Figure 39 : Étude sur la variabilité des résultats des gains en productivité par rapport au nombre d'épisodes de maladie par an pour 100 patients modélisés.

X. Conclusion

La diarrhée en Afrique est principalement causée par les microorganismes pathogènes. Les mécanismes d'actions sont multiples, mais permettent de comprendre les logiques des choix des traitements utilisés. Elle est la deuxième cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans avec 8% des décès juste derrière les infections des voies respiratoires inférieures.

La thérapie par réhydratation orale est considérée comme une avancée majeure pour les enfants dans le monde. Le zinc est une innovation incrémentale qui permet une diminution de la durée de l'épisode de diarrhée, une diminution des récives et une amélioration de la survie globale. Cette efficacité a tout au plus été observée au cours des essais cliniques.

La réalité est plus contrastée puisque les ORS sont utilisés à moins de 50%. Le zinc a une utilisation assez anecdotique. Il y a donc un progrès certain et un certain progrès à accomplir sur ces deux aspects.

Encore à ce jour, la diarrhée est la seconde cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. C'est un fléau mondial dont le vecteur principal reste l'eau contaminée.

Avec un taux de décès dépassant les 10%, la République du Bénin fait office d'élève moyen dans la mortalité causé par la diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans.

L'analyse et le modèle construit permettent d'évaluer empiriquement l'apport de l'adjonction de zinc à la thérapie par réhydratation orale

avec un coût global entre 28 M€ et 48 M€ par point de mortalité par rapport à la situation actuelle, l'investissement peut paraître judicieux. il manque aux résultats l'analyse de l'impact des coûts hospitaliers et autres impacts indirects (impact sur les infections respiratoires, sur la croissance de l'enfant, impact à long terme sur le PIB, etc..).



Figure 40 - "Une" du New York Times du 4 juillet 2019 [60]

Jusque récemment, le Bénin pouvait être considéré comme l'acteur majeur de stabilité politique dans la zone au sud du Sahara. Néanmoins, le courage des hommes politiques à l'image de Monsieur Patrice Talon peut être perçu par les populations comme un retour en arrière. Là n'est pas l'idée de commenter les choix politiques, mais force est de constater que les résultats sont là.

Tout projet avec la République du Bénin est donc, pour l'instant, remis en question à cause des tensions locales. Il est difficile de créer une nouvelle affaire dite en « B2C » dans ces conditions.

Les efforts doivent cependant être maintenus afin d'avoir un réel impact sur la mortalité des enfants de moins de 5 ans en Afrique Sub-saharienne. Ces efforts sont illustrés par les prochaines étapes ci-dessous.

- Les prochaines étapes pour l'entreprise

Plusieurs challenges se posent devant notre entreprise.

Le premier est réglementaire par la nécessité de mettre au point une structure de développement réglementaire, nerf de la guerre des sociétés pharmaceutiques, et de procéder aussi tôt que possible à la mise en conformité réglementaire (enregistrement et variations) pour le déploiement d'une force commerciale. La mise en place de ces éléments est extrêmement coûteuse pour une structure, quelle qu'elle soit. Comme il est souvent dit dans l'industrie pharmaceutique, les Affaires réglementaires sont le *nerf de la guerre*.

Le second challenge est le développement d'une gamme étendue pour l'accompagnement de la prise en charge de la diarrhée infantile notamment pour les marchés privés qui, par essence, sont plus demandeurs de nouveauté et de renouvellement que les marchés institutionnels. Le principal problème est d'ordre financier. Cela se résume à la carte ci-dessous.

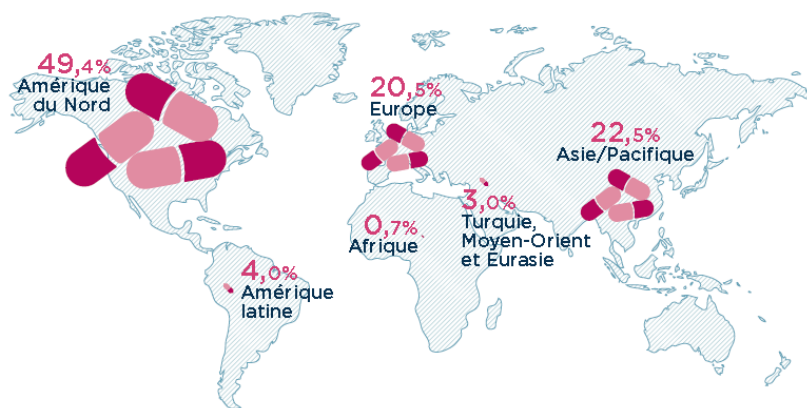


Figure 41 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique

Le marché africain représente moins de 1% du marché mondial du médicament [60]. Pour un marché d'environ 826 milliards d'euros en 2017, le marché africain représenterait 5,8 milliards d'euros. Considérant la taille du continent, c'est donc un marché très diffus et très probablement concentré sur quelques pays comme l'Afrique du Sud, le Nigeria et l'Angola.

Tableau 20 - TOP 10 des Pays de la zone Afrique par PIB (source : Banque Mondiale)

| Pays | PIB (\$ US courants) |
|----------------|-----------------------|
| Nigeria | \$ 375 745 486 520,66 |
| Afrique du Sud | \$ 348 871 647 959,64 |
| Angola | \$ 122 123 822 333,73 |
| Soudan | \$ 117 487 857 142,86 |

| Pays | PIB (\$ US courants) |
|-----------------------------------|----------------------|
| Ethiopie | \$ 80 561 496 133,92 |
| Kenya | \$ 79 263 075 749,27 |
| Ghana | \$ 58 996 776 237,76 |
| Tanzanie | \$ 53 320 625 958,57 |
| Congo, République démocratique du | \$ 37 642 482 562,32 |
| Côte d'Ivoire | \$ 37 353 276 059,25 |

- Mise à jour de l'enregistrement du produit fini
 - Au près de l'OMS au travers de la préqualification

Au début des années 2000, en mettant en place une procédure de « préqualification » visant à garantir la qualité des médicaments destinés à lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la malaria et la tuberculose, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est engagée dans une initiative majeure qui a profondément impacté les marchés de ces médicaments, notamment dans les pays du sud en Afrique et Asie.

La difficulté majeure soulevée par cette initiative tient au fait qu'il n'existe, à cette date, aucun moyen de vérifier l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments proposés. En effet, ces médicaments qui incorporent des principes actifs et des molécules brevetés dans les pays du Nord ne peuvent y avoir été enregistrés et donc avoir subi les tests qui conditionnent ces enregistrements. Il n'existait pas non plus de référentiel de la pharmacopée sur ces médicaments.

L'OMS se trouve ainsi en situation de « recommander » des médicaments dont elle ne peut garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité, ce qui la place dans une position inconfortable. Dans le même temps, de nombreux pays ou organisations engagés dans la distribution des soins comme MSF et l'UNICEF emploient ou souhaitent employer ces médicaments.

La procédure mise en place couvre plusieurs dimensions. Il s'agit :

- Au tout début sur une analyse de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments à partir des données fournies par les fabricants sur le modèle des informations transmises dans un dossier d'AMM ;
- Puis d'une inspection des sites concernés pour vérifier leur conformité avec les normes de BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) en vigueur.

Ainsi, un médicament est « labélisé » par l'OMS sur un duo de Qualité, Sécurité et Efficacité du produit s'il est fabriqué dans une usine inspectée. Le maintien à jour de ce dossier reste un axe stratégique important pour assurer la pérennité de ces affaires.

- Au près des autorités locales

Les pays de l'Afrique de l'Ouest se sont organisés autour de l'UEMOA (Union Economique et Monétaire Ouest Africaine). Cette organisation a créé une structure similaire à l'EMA (Agence Européenne du Médicament) pour la gestion des produits pharmaceutiques au sein de son espace économique.

À ce titre, les normes des dossiers réglementaires européens s'appliqueront pour tout enregistrement au sein de l'UEMOA. C'est un coût important à prendre en compte qui se divisera en 2 postes pour l'entreprise à savoir le poste humain, au travers d'un recrutement, et le poste administratif, au travers des taxes sur les enregistrements.

- Le développement de la prise en charge avec une offre autour du renforcement du microbiome intestinale

Aucun essai clinique n'a été cependant réalisé sur une trithérapie d'ORS, Zinc et SB. Une telle étude est en cours en Inde par une société française spécialisée dans la fabrication de levures. Avec leur accord, nous aurons accès très tôt aux données cliniques afin de proposer cette trithérapie aux pays en développement qui pourrait, en toute vraisemblance, apporter une innovation incrémentale de cette prise en charge.

- L'organisation de l'offre commerciale pour rendre disponible le produit

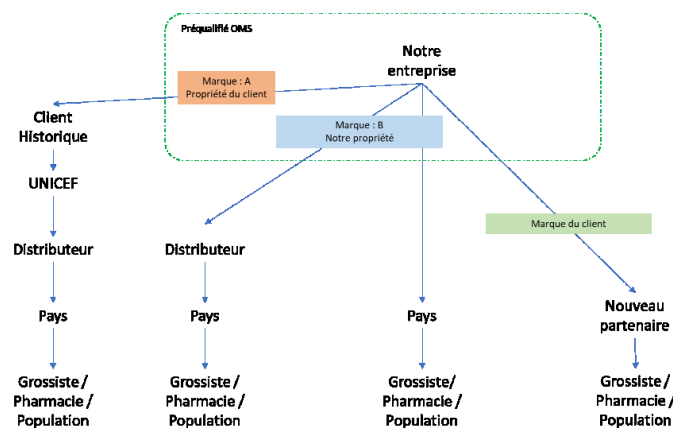


Figure 42 : Nouvelle organisation de l'offre commerciale en 2019

Là où la proposition s'arrêtait à une fourniture au travers de l'UNICEF, les objectifs de demain se situent dans la mise à disposition selon différents canaux de l'offre de marché d'un duo-pack de Zinc et d'ORS de faible osmolarité.

Comme vu en introduction, ce marché représentait un important volant d'affaires pour notre entreprise et nos équipes. Il s'agit aujourd'hui de renouer avec

- Axer sur une communication institutionnelle.

La Présidence de la République du Bénin nous a fait l'honneur de nous accorder quelques minutes d'attention de présentation de la problématique de la prise en charge de la diarrhée infantile.

Ce qui est ressorti de ce rendez-vous est notamment qu'il y a une absence de communication sur les bonnes pratiques de prise en charge notamment dans les villages reculés.



Un tel axe de développement est à évaluer, mais l'investissement peut être trop important pour une structure de type PME. L'intérêt cependant de cette information est potentiel dans le développement d'un pan de l'approche commerciale au travers de nouveaux partenaires, laboratoires pharmaceutiques.



Figure 43 - RDV avec Monsieur le Ministre de la Santé de la République du Bénin, le Docteur Benjamin HOUNKPATIN

Ces actions de communication ont néanmoins déjà été initiées lors de notre participation au congrès international conjoint de la SOBEPEB et de l'APANF. Cette intervention devant 200 pédiatres de l'Afrique Francophone m'a permis de découvrir que les éléments présentés précédemment représentent une partie de la vérité notamment vis-à-vis de la disponibilité de l'offre médicale et pharmaceutique.

Figure 44 : Préparation du congrès de pédiatrie joint de la SOBEPEB et APANF - Cotonou, Bénin du 28 au 30 novembre 2018 (de gauche à droite : Professeur Christian Courpotin, Docteur Jean Yves Sirieix, Laurent Equipart, Professeur Jules Alao)

L'objectif est maintenant de continuer le travail sur ce plan et de profiter des liens qui nous unissent pour améliorer la prise en charge par les familles de la diarrhée des enfants de moins de 5 ans. Le gros du travail n'est pas dans les villes principales du pays comme Cotonou ou Portonovo, mais dès les premiers kilomètres en dehors des villes.

C'est cette histoire de plusieurs jeunes pédiatres rencontrés qui veulent se battre pour la survie de leurs patients, mais qui n'ont pas les armes pour vaincre des situations parfois simples, mais souvent désastreuses. C'est à nous, acteurs industriels, de leur fournir les armes nécessaires.

XI. Bibliographie

- [1] F. Sarr, *Afrotopia*, Philippe Rey, 2016.
- [2] P. Rekacewicz, «Défis du Millénaire en matière de santé,» *Le Monde Diplomatique*, p. IV, 2013.
- [3] P. Rekacewicz, «Mortalité des enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne en 2010,» *Le Monde Diplomatique*, juillet 2013 . [En ligne]. Available: <https://www.monde-diplomatique.fr/cartes/mortenfantsaf>. [Accès le 4 novembre 2018].
- [4] C. Marin, «Inégales avancées vers les Objectifs du millénaire,» *Le Monde Diplomatique*, 2015.
- [5] ONU, «ODD : Objectif 3,» [En ligne]. Available: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/health/>. [Accès le 20 01 2018].
- [6] ONU, «Discours du 20 novembre 2017 d'António Guterres,» 20 11 2017. [En ligne]. Available: <https://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=40543>. [Accès le 01 01 2018].
- [7] UNICEF, «Level and Trends in Child Mortality ; Unicef REPORT October 2017,» octobre 2017. [En ligne]. Available: https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf . [Accès le 6 février 2018].
- [8] M. Barbieri, «La mortalité infantile en France,» *Population*, pp. 53 - 54, 1998.
- [9] D. Kerouedan, «La sollicitude intéressée des grandes puissances - Comment la santé est devenue un enjeu géopolitique,» *Le Monde Diplomatique*, n° 1juillet, pp. 16 - 17, 2013.
- [10] «Why do we need to know the reasons people die?,» WHO, [En ligne]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>. [Accès le 10 février 2019].
- [11] Haut Conseil de la Santé Publique, «Indicateurs de mortalité « prématurée » et « évitable »,» *DOcuments*, vol. Avril, 2013.
- [12] A. Castelli & O. Nizalova, «Avoidable Mortality : What it meas and How it is measured ?,» *Centre For Health Economics - University of York*, n° 163, pp. 1 - 44, 2011.
- [13] G. 2015, «Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015,» *The Lancet*, n° 1388, pp. 1459-1544, 2016.
- [14] World Health Organization, «Enfants: faire reculer la mortalité,» 19 septembre 2018. [En ligne]. Available: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>. [Accès le 4 novembre 2018].
- [15] WHO, «Global Reference List of 100 Core Health Indicators,» 2015. [En ligne]. Available: <http://www.who.int/healthinfo/indicators/2015/en/>. [Accès le 31 12 2017].

-
- [16] UNICEF, «Multiple Indicators Clusters Surveys,» UNICEF, [En ligne]. Available: <http://mics.unicef.org/surveys>. [Accès le 10 février 2019].
- [17] D. R. Ekpini, «Continuum des soins a l'enfant: repenser la sante des enfants a l'ere des ODD,» chez *Continuum des soins a l'enfant: repenser la sante des enfants a l'ere des ODD*, Cotonou, Bénin, 2018.
- [18] Thapar et al., «Diarrhoea in children an interface between developing and developed countries,» *The Lancet*, vol. 363, pp. 641 - 653, 2004.
- [19] L. A. W. & J. R. Jenkins, «Pathophysiology of diarrhoea,» *Paediatrics and child health*, vol. 22, n° %110, 2012.
- [20] Bowles et al. , «Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drug delivery design,» *Internatinal Journal of Pharmaceutics*, vol. 395, pp. 37 - 43, 2010 .
- [21] Pawel et al., «Physiology of Intestinal Absorption and Secretion,» *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 30, pp. 145-159, 2016.
- [22] J. Lieff, «Searching for the Mind with Jon Lieff. M.D. - The Very Intelligent Intestine Epithelial Cell,» 4 mars 2014. [En ligne]. Available: <http://jonlieffmd.com/blog/the-very-intelligent-intestine-epithelial-cell>. [Accès le 16 juin 2018].
- [23] Sauvanet C. et al., «Structure, regulation, and functional diversity of microvilli on the apical domain of epithelial cells.,» *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 31, pp. 593-621, 2015.
- [24] Andreu, P., Perret, C. & Romagnolo, B., «Wnt et cellules souches intestinales : des liaisons,» *ERUDIT*, vol. 22, n° %18-9, pp. 693-695, août 2006.
- [25] Chang EB et al, «IntestinalWater and Electrolyte Transport,» chez *The Gastrointestinal System: Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology*, Springer Science, 2014, pp. 107-134.
- [26] Das S et al., «The role of ion transporters in the pathophysiology of infectious diarrhea,» *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2018 (Accepted Manuscript).
- [27] Julian A. Guttman et al., «Tight junctions as targets of infectious agents,» *Biochimica et Biophysica Acta*, n° %11788, pp. 832 - 841, 2009.
- [28] M. C. Rao, «Oral Rehydration Therpay : New Explanation of an Old Remedy,» *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 66, pp. 385-417, 2004.
- [29] Chin et al, «Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine,» *Seminars in Cell & developmental biology*, vol. 66, pp. 81 - 93, 2017.
- [30] L. A. W. & H. R. Jenkins, «Pathophysiology of diarrhoea,» *Paediatrics and child health*, vol. 22, n° %110, 2012.
- [31] Myron M. Levine et al., «The Global Enteric Multicenter Study (GEMS): Impetus, Rationale, and Genesis,» *Genesis of the GEMS*, vol. 55, n° %1Suppl 4, pp. S215-S224, 2015.

-
- [32] Tamia K Lapointe et al., «The role of epithelial malfunction in the pathogenesis of enteropathogenic E. coli-induced diarrhea,» *Laboratory Investigation*, vol. 89, pp. 964-870, 2009.
- [33] Matthew A. Croxen and B. Brett Finlay, «Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity,» *Nature Review : Microbiology*, vol. 8, pp. 26 - 38, 2010.
- [34] James M.Fleckenstein, «Chapter 6 - Enterotoxigenic Escherichia coli,» *Escherichia coli (Second Edition) Pathotypes and Principles of Pathogenesis*, vol. 2e édition, pp. 183-213, 2013.
- [35] Ulrich Desselberger, «Rotaviruses,» *Virus Research*, vol. 190, pp. 75 - 96, 2014.
- [36] MS Anna F. Diallo et al., «Management of childhood diarrhea by healthcare professionals in low income countries: An integrative review,» *International Journal of Nursing Studies*, vol. 66, pp. 82 - 92, 2017.
- [37] Kátia Galeão Brandt et al., «Acute diarrhea: evidence-based management,» *Jornal de Pediatria*, vol. 9, n° %16 Suppl 1, pp. 536-543, 2015.
- [38] WHO, «Documents on diarrhoea,» [En ligne]. Available: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/diarrhoea/en/. [Accès le 02 mars 2018].
- [39] UNICEF, «Oral Rehydration Salts and Zinc : Market and Supply Update,» octobre 2018. [En ligne]. Available: https://www.unicef.org/supply/index_90295.html. [Accès le 6 mars 2019].
- [40] Shah GS et al., «Acid base and electrolyte disturbance in diarrhoea,» *Kathmandu University Medical Journal*, vol. 5, n° %11, pp. 60 - 62, 2007.
- [41] Kardalas E. et al., «Hypokalemia: a clinical update - Review,» *Endocrine connections*, vol. 7, pp. 135 - 146, 2018.
- [42] World Health Organization, «Preventing diarrhoea through better water, sanitation and hygiene: exposures and impacts in low- and middle-income countries,» pp. 1 - 48, 2014.
- [43] Brian S. et al. , «Limitations in conduct and reporting of cochrane reviews rarely inhibit the determination of the validity of evidence for clinical decision-making,» *Journal of Evidence Based Medicine*, vol. 8, n° %13, pp. 154-160.
- [44] Hahn S, Kim Y, Garner P, «Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children (Review),» *Cochrane Library*, n° %11, pp. 1 - 33, 2002.
- [45] Bonaventura P et al., «Zinc and its role in immunity and inflammation,» *Autoimmunity Reviews* , vol. 14, p. 277–285, 2015.
- [46] Maares M. et al., «Zinc and immunity: An essential interrelation,» *Archives of Biochemistry and Biophysics* , vol. 611 , p. 58e65, 2016.
- [47] World Health Organization, «Zinc and Child Growth,» 11 février 2019. [En ligne]. Available: https://www.who.int/elena/titles/zinc_stunting/en/. [Accès le 17 avril 2019].

-
- [48] Walker et al., «Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes,» *International Journal of Epidemiology*, vol. 39, p. i63–i69, 2010.
- [49] Basnet et al., «Oral zinc and common childhood infections—An update,» *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 31, p. 163–166, 2015.
- [50] Liberato SC et al., «Zinc supplementation in young children: A review of the literature focusing on diarrhoea prevention and treatment,» *Clinical Nutrition*, vol. 34, pp. 181-188, 2015.
- [51] «Current Clinical Trials in Nutrition,» World Health Organization, [En ligne]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/nutrition.aspx?Title=zinc%20and%20supplementation%20and%20growth%20>. [Accès le 17 avril 2019].
- [52] Bailey R.L. et al., «The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies,» *Annals in Nutrition and Metabolism*, vol. 66, n° 1suppl 2, pp. 22-33, 2015.
- [53] IM E. et al., «Progrès récents dans la recherche sur *Saccharomyces boulardii*,» *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 34, pp. 67 - 75, 2010.
- [54] HOTIANA N-A et al., «Efficacy of *Saccharomyces Boulardii* Vs Zinc Supplementation in the Management of Acute Childhood Diarrhoea,» *P J M H S*, vol. 9, n° 14, pp. 1334 - 1337, 2015.
- [55] Kirigia JM et al., «Counting the cost of child mortality in the World Health Organization African region,» *BMC Public Health*, vol. 15, pp. 1 - 12, 2015.
- [56] Clinton Health Access Initiative, «Progress over a Decade of Zinc and ORS Scale-up: Best Practices and Lessons Learned,» February.
- [57] Auta A et al., «Prevalence and factors associated with the use of antibiotics in non-bloody diarrhoea in children under 5 years of age in sub-Saharan Africa,» *Arch Dis Child*, vol. 104, pp. 518-521, 2019.
- [58] Aikins M, «Hospital Health Care Cost of Diarrheal Disease in Northern Ghana,» *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 202, n° 1S1, p. S126–S130, 2010.
- [59] UNICEF, «Supply Catalogue,» [En ligne]. Available: [https://supply.unicef.org/unicef_b2c/app/displayApp/\(layout=7.0-12_1_66_67_115&area=%24ROOT\)/.do?rf=y](https://supply.unicef.org/unicef_b2c/app/displayApp/(layout=7.0-12_1_66_67_115&area=%24ROOT)/.do?rf=y). [Accès le 8 juin 2019].
- [60] LEEM, «Le marché mondial des médicaments,» LEEM, 07 10 2018. [En ligne]. Available: <https://www.leem.org/marche-mondial>. [Accès le 20 06 2019].
- [61] INSEE, «Définition Taux d'Incidence,» 2017. [En ligne]. Available: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>. [Accès le 31 12 2017].
- [62] Institut National des Etudes Démographiques (INED), «Définition Morbidité,» 2017. [En ligne]. Available: <https://www.ined.fr/fr/lexique/morbidite/>. [Accès le 31 12 2017].
- [63] SantePublique, «Définition Indicateur de santé,» 2013, [En ligne]. Available: <http://www.santepublique.eu/indicateurs-sante-definition-exemples/>. [Accès le 31 12 2017].

-
- [64] OMS, «100 Core Health Indicators,» 2015. [En ligne]. Available: <http://www.who.int/healthinfo/indicators/2015/en/>. [Accès le 31 12 2017].
- [65] OMS, «Liste mondiale de référence des 100 indicateurs sanitaires de base,» Geneve, 2015.
- [66] Bowles et al. , «Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drug delivery design,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 395, pp. 37-43, 2010.
- [67] Erin R. Green et al., «Bacterial Secretion Systems – An overview,» *Microbiol Spectr*, vol. 4, n° %11, pp. 1 - 32, 2016.
- [68] Ulysa G. et al., «Clinical Risk Factors for Fatal Diarrhea In Hospitalized Children,» *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 67, n° %15, pp. 329 - 333, 2000.
- [69] Hahn S, KimY, Garner P., «Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children,» *Cochrane Database of Systematic Reviews* , vol. Issue 1. , n° %1Art. No.: CD002847., 2002.
- [70] Kirigia JM et al. , «Counting the cost of child mortality in the World Health Organization African region,» *BMC Public Health* , vol. 15, n° %11103, 2015.
- [71] Robert E Black , «Progress in the use of ORS and zinc for the treatment of childhood diarrhea,» *Journal of Global Health* , vol. 9, n° %11, pp. 1 - 3, 2019.

Annexe 1 : Paramètres du modèle

| Id. | Type de donnée | Élément | Valeur | Min | Max |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|------------|
| 1 | Adm | Pays | Bénin | NR | NR |
| 2 | Mod | Durée du cycle | 1 | NR | NR |
| 3 | Clin | Nombre d'épisode par an | 6,00 | 6 | 7 |
| 4 | Mod | Probabilité d'avoir un épisode de diarrhée, par cycle | 1,64% | NR | NR |
| 5 | Adm | Population totale | 11 175 692,00 | NR | NR |
| 6 | Adm | Population active | 4 557 465,00 | NR | NR |
| 7 | Adm | PIB (\$) | 9 246 696 923,66 | NR | NR |
| 8 | Adm | PIB (€) | 8 322 027 231,30 € | NR | NR |
| 9 | Adm | Taux de change, \$ vers € | 0,9 | NR | NR |
| 10 | Adm | PIB par habitant, €* €* | 744,65 € | NR | NR |
| 11 | Adm | PIB par actif, € | 1 826,02 € | NR | NR |
| 12 | Adm | Taux de change, CFA vers € | 0,00152449 | NR | NR |
| 13 | Adm | Mortalité des moins de 5 ans, taux pour 1000 naissances | 21,06 | NR | NR |
| 14 | Mod | Proportion de mort à cause de diarrhée | 8,24% | NR | NR |
| 15 | Mod | Taux de mortalité des moins de 5 ans causé par la diarrhée, pour 1000 | 1,73 | NR | NR |
| 16 | Mod | Probabilité de décès durant un épisode | 0,0004% | NR | NR |
| 17 | Adm | Population enfant de moins de 5 ans | 1 809 240 | NR | NR |
| 18 | Adm | Proportion de la population enfant de moins de 5 ans | 14,96% | NR | NR |
| 19 | Adm | Mortalité infantile, n | 38 109,04 | NR | NR |
| 20 | Clin | Durée d'un épisode de diarrhée | 3,702083333 | 31,2 | 169,5 |
| 21 | Clin | Efficacité du Zinc+ORS dans la réduction de la durée de l'épisode | -0,48 | -0,82083 | -0,1333333 |
| 22 | Clin | Efficacité du Zinc+ORS dans la réduction du risque de mortalité | 23,00% | 15% | 31% |
| 23 | Clin | Efficacité du Zinc+ORS dans la réduction de la récurrence de diarrhée | 11% | NR | NR |
| 24 | Adm | Coût d'une cure de Zinc Nouvelle Offre, hors transport | 0,10 € | NR | NR |
| 25 | Adm | Prix ORS UNICEF, moyenne | 0,09 € | NR | NR |
| 26 | Adm | Prix d'achat d'une cure ORASEL, Bénin, CAME, CFA | 200 | 200 | 300 |
| 27 | Adm | Marge CAME | 20% | NR | NR |
| 28 | Adm | Prix d'achat Pharmacie auprès de la CAME, Bénin, CFA | 250 | NR | NR |
| 29 | Adm | Marge Pharmacien | 60% | NR | NR |
| 30 | Adm | PUHT ORASEL, CFA | 625 CFA | NR | NR |
| 31 | Adm | PIB par habitant, € par cycle | 2,04 € | - € | 5,00 € |
| 32 | Adm | Coût d'une milice | 1 000,00 € | 100 | 2000 |
| 33 | Adm | Population rurale | 53,23% | NR | NR |
| 34 | Adm | Population urbaine | 46,77% | NR | NR |
| 35 | Adm | Transport France - Bénin | 10 783,32 € | NR | NR |
| 36 | Adm | Nombre de palette par container | 21 | NR | NR |
| 37 | Adm | Nombre de carton par palette | 88 | NR | NR |
| 38 | Adm | Nombre d'étui par carton | 72 | NR | NR |

| Id. | Type de donnée | Élément | Valeur | Min | Max |
|------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------|------------|
| 39 | Adm | Nombre de blister par étui | 10 | NR | NR |
| 40 | Adm | Coût de transport par blister | 0,0085 € | NR | NR |
| 41 | Mod | Probabilité d'être malade juste après être malade | 0 | NR | NR |
| 43 | Adm | ORS, Unicef | 0,0857 € | NR | NR |
| 44 | Adm | Zinc, Unicef | 0,1062 € | NR | NR |
| 45 | Adm | ORS, Nouvelle Offre | 0,1600 € | NR | NR |
| 46 | Adm | Zinc, Nouvelle Offre | 0,0800 € | NR | NR |
| 47 | Adm | Co-pack Unicef | 0,1337 € | NR | NR |
| 48 | Adm | Co-pack Nouvelle Offre | 0,1189 € | NR | NR |
| 49 | Adm | Prix du traitement choisi | Selon le choix dans le modèle | NR | NR |
| 50 | Adm | Prix du traitement considérant transport + milice si besoins | Selon le choix dans le modèle | NR | NR |
| 51 | Adm | Coût hospitalier, \$ | \$ 65,14 | \$ 60,48 | \$ 69,59 |
| 52 | Adm | Coût HDJ, \$ | \$ 3,86 | \$ 3,80 | \$ 3,91 |
| 53 | Adm | Coût hospitalier, € | 58,63 € | 54,43 € | 62,63 € |
| 54 | Adm | Coût HDJ, € | 3,47 € | 3,42 € | 3,52 € |
| 55 | Adm | Taux d'hospitalisation | 20% | NR | NR |
| 56 | Adm | Taux d'utilisation d'antibiotiques | 23% | NR | NR |
| 57 | Clin | Diminution d'utilisation d'antibiotique, si utilisation Zinc | - | NR | NR |
| 58 | Adm | Coût moyen d'un antibiotique | 0,1000 € | NR | NR |

Adm : Données administratives ; Clin : Données cliniques ; Mod : Données utilisées pour le fonctionnement du modèle ; NR : Non renseigné.

Annexe 2 : Exemple d'un patient modélisé

Le patient modélisé sera à chaque étape du cycle (cycle de 1 jour) soumis à plusieurs probabilités. La première est la probabilité BM (Bon État à Malade), si la valeur du « dès » est inférieure à la probabilité définie selon le scénario choisi. Le principe est le même pour la probabilité MM (Malade à Malade) et pour la probabilité MD (Malade à Décès). La probabilité de rester malade est de 100% au J1 de la maladie puis diminue à chaque cycle en fonction du scénario choisi.

| Cycle | Patient | Probabilité de tomber malade | Dés BM | Probabilité de rester malade | Dés MM | Probabilité de décès, si malade | Dés MD | Episode |
|-------|---------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|---------------------------------|--------|---------|
| 1 | B | 2% | 45% | 100% | 83% | 0% | 16% | 0 |
| 2 | B | 2% | 92% | 100% | 83% | 0% | 18% | 0 |
| 3 | B | 2% | 11% | 100% | 71% | 0% | 34% | 0 |
| 4 | B | 2% | 9% | 100% | 4% | 0% | 1% | 0 |
| 5 | B | 2% | 7% | 100% | 30% | 0% | 97% | 0 |
| 6 | B | 2% | 60% | 100% | 1% | 0% | 66% | 0 |
| 7 | B | 2% | 93% | 100% | 51% | 0% | 47% | 0 |
| 8 | B | 2% | 39% | 100% | 27% | 0% | 40% | 0 |
| 9 | B | 2% | 3% | 100% | 66% | 0% | 39% | 0 |
| 10 | B | 2% | 80% | 100% | 68% | 0% | 85% | 0 |



| | | | | | | | | |
|-------|---|----|-----|------|-----|----|-----|---|
| 355 | B | 2% | 18% | 100% | 58% | 0% | 28% | 5 |
| 356 | B | 2% | 57% | 100% | 2% | 0% | 85% | 5 |
| 357 | B | 2% | 36% | 100% | 6% | 0% | 17% | 5 |
| 358 | B | 2% | 14% | 100% | 95% | 0% | 35% | 5 |
| 359 | B | 2% | 39% | 100% | 6% | 0% | 15% | 5 |
| 360 | B | 2% | 29% | 100% | 88% | 0% | 14% | 5 |
| 361 | B | 2% | 21% | 100% | 45% | 0% | 9% | 5 |
| 362 | B | 2% | 8% | 100% | 83% | 0% | 35% | 5 |
| 363 | B | 2% | 1% | 100% | 18% | 0% | 12% | 5 |
| 364 | M | 2% | 96% | 73% | 7% | 0% | 99% | 6 |
| 365 | M | 2% | 91% | 46% | 27% | 0% | 73% | 6 |
| Total | M | 2% | 49% | 96% | 52% | 0% | 49% | 6 |

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018 / 2019

Nom : Equipart

Prénom : Laurent

Titre de la thèse : Intérêts cliniques et économiques de la prise en charge de la diarrhée infantile en Afrique Sub-Saharienne.

Mots-clés : Diarrhée infantile ; Zinc ; Sels de Réhydratation oraux

Résumé :

Au début des années 2000, une nouvelle forme de médicament à base de zinc, sous forme de comprimé, a permis de rendre le traitement de la diarrhée de l'enfant plus facile et mieux apprécié des jeunes patients. En 2015, l'utilisation zinc en adjonction avec les sels de réhydratation oraux ne s'est pas développée avec un taux de prescription et d'administration estimé inférieur à 5% des cas de diarrhée de l'enfant.

L'intérêt clinique pour ce traitement n'est pas à refaire car il a été étudié au cours de larges essais cliniques par l'OMS. Le zinc sous forme de comprimé s'est rapidement imposé au sein des recommandations médicales de l'OMS.

Cependant, l'intérêt économique a court terme est encore à étudier.

Cette thèse propose une approche simple d'évaluation économique pour un pays et montre un intérêt immédiat pour une prise en charge de ces traitements par un système de sécurité sociale national.

Membres du jury :

Président : Monsieur Philippe Gervois, maître de conférences en biochimie à la faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Thomas Morgenroth, maître de conférences en législation, économie et gestion à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Docteur Marine Cochez, pharmacien en industrie, spécialiste en Assurance de la Qualité.