

Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée

Directives pour les décideurs et les responsables de programme



Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée : directives pour les décideurs et les responsables de programme.

1. Traitement par apport liquidien. 2. Diarrhée, Nourrisson – thérapeutique. 3. Diarrhée – thérapeutique. 4. Enfant. 5. Solution réhydratation. 6. Déshydratation – prévention et contrôle. 7. Zinc – usage thérapeutique. 8. Ligne directrice. I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 92 4 259421 0

(NLM classification: WS 312)

ISBN 978 92 4 259421 8

© Organisation mondiale de la Santé 2006

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé par le service de production des documents de l'OMS, Genève, Suisse.

Remerciements

Les présentes directives ont été initialement discutées lors de la réunion “Planning for implementation of zinc for treatment of diarrhoea” organisée les 22 et 23 juin 2004 au Mount Washington Conference Centre de Baltimore, MD, Etats-Unis d’Amérique. Cette réunion était organisée et financée par la Bloomberg School of Public Health (Johns Hopkins University), par le Département Santé et Développement de l’Enfant et de l’Adolescent (CAH) de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par le Bureau sanitaire mondial de l’Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID) et par le Fonds des Nations Unies pour l’Enfance (UNICEF). Ces directives ont été ensuite développées et finalisées par la "Zinc Task Force".

Ont participé à la "Zinc Task Force": le Dr S. Aboubaker (OMS, Genève, Suisse); le Dr Z. Bhutta (Aga Khan University, Karachi, Pakistan); le Professeur R.E. Black (Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Etats-Unis d’Amérique); M. A. Boni (USAID, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique); M. N. Brandes (USAID, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique); le Professeur K.H. Brown (UC Davis, Davis, Etats-Unis d’Amérique); le Dr C. Fischer-Walker (Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Etats-Unis d’Amérique); le Dr O. Fontaine (OMS, Genève, Suisse); le Dr P. Harvey (A2Z Project, Washington, Etats-Unis d’Amérique); le Dr D. Houleymata (Save the Children, Bamako, Mali); M. P.S. Jakobsen (UNICEF, Copenhague, Danemark); M. D. Kraushaar (Fondation Bill et Melinda Gates, Seattle, Etats-Unis d’Amérique); le Dr C.A. Marzetta (Applied Strategies Consulting, San Mateo, Etats-Unis d’Amérique); le Dr K. Mukelabai (UNICEF, New York, Etats-Unis d’Amérique); le Dr P. Paredes (USAID, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique); le Dr N. Terreri (UNICEF, New York, Etats-Unis d’Amérique); Mme E. Wainwright (USAID, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique); Mme S. Wrobel (Applied Strategies Consulting, San Mateo, Etats-Unis d’Amérique).

Nous tenons tout particulièrement à remercier Mme J. Briggs (Management Sciences for Health [MSH] RPM Plus Program, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique), le Dr E. Lee (MSH RPM Plus, France) et le Dr K. Hoffmann (USAID, Washington DC, Etats-Unis d’Amérique) pour leur contribution majeure à l’élaboration du présent document. Nous souhaitons en outre exprimer notre reconnaissance à MSH RPM Plus pour l’édition finale de ce document.

Table des matières

1. Introduction	1
2. Nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée	
2.1 En quoi consistent ces nouvelles recommandations ?	2
2.2 Données scientifiques à l'appui des nouvelles recommandations	3
2.2.1 Une formulation de solution de SRO améliorée - la SRO à osmolarité réduite ..	3
2.2.2 Supplémentation en zinc dans le traitement de la diarrhée aiguë	5
3. Comment traduire ces nouvelles recommandations en actions concrètes au niveau des pays	7
3.1 Déterminer qui sont les intervenants clés	7
3.2 Rassembler des données cliniques et scientifiques	8
3.3 Adhérer aux nouvelles recommandations	9
3.4 Reconsidérer/Actualiser les directives existantes	10
4. Eléments associés à l'application des nouvelles recommandations	11
4.1 Eléments relatifs au choix des médicaments utilisés	11
4.1.1 Solution de SRO à osmolarité réduite	11
4.1.2 Sirop de zinc	12
4.1.3 Comprimés de zinc	12
4.2 Eléments relatifs à la gestion de l'approvisionnement	13
4.2.1 Aspect technique	13
4.2.2 Aspect opérationnel	17
4.3 Suivi et évaluation	26
Annexe 1: Résumé des données scientifiques disponibles	29
Annexe 2: Références	33
Annexe 3: Caractéristiques des sirops et comprimés de zinc utilisés dans la prise en charge de la diarrhée	38

Introduction

1

Aujourd'hui encore, les épisodes de diarrhée aiguë demeurent une cause de mortalité infantile majeure – ceci malgré le succès indéniable de la thérapie par réhydratation orale (TRO) enregistré au cours des dernières années. Depuis 1978, date à laquelle l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) ont adopté la TRO, comprenant l'administration de solutions de sels de réhydratation orale comme outil principal de la lutte contre la déshydratation, la mortalité des enfants âgés de moins de 5 ans atteints de diarrhée aiguë est passée de 4,5 millions à 1,8 million annuellement. Cependant et malgré ces résultats significatifs, la diarrhée aiguë demeure toujours l'une des principales causes de décès des enfants dans les pays en développement.

L'OMS et l'UNICEF ont récemment publié de nouvelles recommandations destinées à réduire encore le nombre des décès imputables à la diarrhée. Ces recommandations se fondent sur deux récentes avancées scientifiques : la démonstration de l'efficacité accrue d'une nouvelle solution de SRO contenant une moindre concentration de glucose et de sel (SRO à osmolarité réduite), et la preuve de l'efficacité d'un apport supplémentaire en zinc, complémentaire à la thérapie par réhydratation, dans la prise en charge clinique des maladies diarrhéiques. S'employer à prévenir la déshydratation, la traiter lorsqu'elle survient en administrant des SRO et des liquides couramment utilisés à la maison, allaiter l'enfant, continuer de l'alimenter, recourir de manière appropriée aux antibiotiques et donner du zinc durant 10 à 14 jours sont autant d'éléments thérapeutiques qui contribueront à atteindre les objectifs fixés.

Le présent manuel fournit aux décideurs et aux responsables de programmes l'ensemble des informations nécessaires à l'introduction de ces nouvelles recommandations au niveau national et/ou au renforcement et à l'élargissement des actions préalablement engagées en faveur de l'introduction de cette nouvelle formulation de SRO et de celle d'une supplémentation en zinc dans le cadre de la prise en charge clinique des maladies diarrhéiques.

2

Nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée

Le présent chapitre a pour objectif global —

- de favoriser la compréhension des nouvelles recommandations récemment formulées par l’OMS et l’UNICEF en matière de prise en charge clinique des cas de diarrhée
- de contribuer à ce que les autorités sanitaires fondent l’adoption/l’application de ces nouvelles recommandations sur des choix avisés

2.1 En quoi consistent ces nouvelles recommandations ?

Les agents de santé en charge du traitement des enfants atteints de diarrhée doivent utiliser la nouvelle solution de SRO à osmolarité réduite recommandée depuis 2003 par l’OMS et l’UNICEF. Comme auparavant, ces agents de santé doivent remettre deux paquets de un litre de la nouvelle solution de SRO aux personnes en charge de ces enfants pour utilisation à la maison jusqu’à ce que cesse l’épisode diarrhéique.

Suffisamment de zinc doit être fourni aux personnes en charge de ces enfants pour que le traitement puisse se poursuivre à domicile durant 10 à 14 jours. Les paquets de SRO et le zinc doivent être accompagnés de brochures (comprenant explications et illustrations) susceptibles de fournir l’ensemble des informations nécessaires à la prévention et au traitement à domicile de la diarrhée.

L’utilisation des solutions de réhydratation faites à la maison est toujours recommandée, et les critères de sélection d’une solution appropriée, faite à la maison n’ont pas changé. Cependant, les enfants diarrhéiques traités à domicile avec des solutions faites à la maison doivent aussi recevoir un apport complémentaire en zinc pendant 10 à 14 jours.

Le recul des décès et des affections imputables à la diarrhée suppose l’adhésion des autorités gouvernementales et celle de la communauté médicale à ces nouvelles données scientifiques et à ces nouvelles recommandations de traitement. Il suppose également de renforcer les connaissances de la famille en matière de prévention et de traitement de la diarrhée et de fournir l’ensemble des informations et du soutien nécessaires aux foyers défavorisés.

En conséquence, ces nouvelles recommandations mettent l’accent sur une réelle compréhension familiale et communautaire de la prise en charge de la diarrhée.

- Les mères et tous ceux qui s’occupent d’enfants devront —
 - Prévenir la déshydratation par l’administration rapide de quantités suffisantes de liquides appropriés et couramment utilisés à la maison, ou de solution de SRO, si celle-ci est disponible immédiatement ;
 - Maintenir l’alimentation (ou accroître l’allaitement) durant l’épisode diarrhéique et augmenter toutes les formes d’alimentation après ;

-
- Pouvoir reconnaître les signes de déshydratation et amener l'enfant à un agent de santé pour obtenir une solution SRO ou le perfuser avec des solutés électrolytiques et se familiariser avec les autres symptômes nécessitant un traitement médical (par ex. diarrhée sanglante) ;
 - Fournir aux enfants 20mg de zinc par jour pendant 10 à 14 jours, (10 mg par jour pour ceux de moins de 6 mois).
 - Les agents de santé devront —
 - Conseiller aux mères de commencer à administrer des liquides adaptés disponibles à la maison dès l'apparition d'une diarrhée chez l'enfant ;
 - Traiter la déshydratation avec une solution de SRO (ou une perfusion intraveineuse de solutés électrolytiques dans les cas de déshydratation sévère) ;
 - Rappeler que l'alimentation ou l'allaitement doivent être poursuivis pendant l'épisode de diarrhée, et qu'il faut augmenter l'alimentation après ;
 - Utiliser des antibiotiques uniquement dans les cas où cela est nécessaire, c'est à dire en présence d'une diarrhée sanglante ou d'une shigellose, et s'abstenir de donner des médicaments anti-diarrhéiques ;
 - Fournir aux enfants 20mg de zinc par jour pendant 10 à 14 jours (10 mg par jour pour les enfants de moins de 6 mois) ;
 - Rappeler aux mères la nécessité d'augmenter les apports en liquide et de maintenir l'alimentation lors des futures épisodes.

2.2 Données scientifiques à l'appui des nouvelles recommandations

Ces nouvelles recommandations élaborées conjointement par l'OMS, l'UNICEF, l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID) et un certain nombre d'autres experts internationaux s'appuient sur les recommandations antérieures (à savoir, l'administration de quantités accrues de liquides, la poursuite de l'alimentation ou de plus fréquentes tétées, et le dépistage des signes de déshydratation), et prennent en compte deux récentes découvertes scientifiques.

- La mise au point d'une formule améliorée de solution de SRO avec des teneurs réduites en glucose et en sodium (SRO à osmolarité réduite). Cette nouvelle solution de SRO diminue la durée de la diarrhée et le besoin en perfusions intraveineuses (IV) non prévues ;
- La preuve qu'un apport en zinc durant un épisode de diarrhée aiguë réduit la sévérité et la durée de l'épisode, et réduit l'incidence de la diarrhée dans les 2 à 3 mois suivants.

2.2.1 Une formulation de solution de SRO améliorée - la SRO à osmolarité réduite

Depuis plus de 25 ans, l'OMS et l'UNICEF ont recommandé l'utilisation d'une formulation unique de SRO à base de glucose pour prévenir et traiter les cas de déshydratation provoqués par des diarrhées aiguës de toutes causes et dans tous les groupes d'âge. La formulation, telle que recommandée encore récemment - une solution composée de 90 mEq/l de sodium et d'une osmolarité totale de 311 mOsm/l – a fait la preuve de son efficacité, sans signe d'effet indésirable visible, dans le monde entier. Elle a contribué de manière significative à la réduction de la mortalité imputable à la diarrhée au cours de cette même période.

Au cours des 20 dernières années cependant, de nombreuses études ont été réalisées pour améliorer l'efficacité. L'objectif de ces études consistait à mettre au point un produit dont l'innocuité

et l'efficacité pour la prévention ou le traitement de la déshydratation seraient au moins équivalentes à celles de la solution de SRO existante, mais qui en outre permettrait de réduire le volume des selles émises ou présenterait d'autres intérêts cliniques majeurs. L'une des approches envisagées a consisté à réduire l'osmolarité de la solution de SRO afin d'éliminer les éventuels effets indésirables de l'hypertonie de la solution sur l'absorption des liquides. Ceci a été obtenu par diminution des concentrations en glucose et en sel (NaCl).

Les études réalisées pour évaluer cette approche ont été analysées au cours d'une réunion consultative technique organisée en juillet 2001, à New York (Etats-Unis d'Amérique). A l'issue de cette réunion, un avis technique a été remis à l'OMS et à l'UNICEF au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des solutions de SRO à osmolarité réduite sur les enfants atteints de diarrhée aiguë non cholérique et sur les adultes et les enfants atteints de choléra.

Ces études ont montré que l'efficacité de la solution de SRO dans le traitement de la diarrhée aiguë infantile non cholérique était améliorée lorsque les concentrations en sodium et en glucose étaient réduites à 75 mEq/l, et que son osmolarité totale ne dépassait pas 245 mOsm/l. Le besoin en réhydratation par voie intraveineuse après une réhydratation orale initiale était réduit de 33% avec l'utilisation de cette nouvelle solution de SRO. Une méta-analyse des études ayant évalué l'efficacité de différentes solutions de SRO à osmolarité réduite (osmolarité entre 210 et 268 mOsm/l, et concentration en sodium entre 50 et 75 mEq/l), a montré que le volume des selles était réduit de près de 20 % et l'incidence des vomissements de près de 30 % avec les SRO à osmolarité réduite. Cette méta-analyse a aussi montré que la solution de SRO contenant 245 mOsm/l était aussi sûre que, et d'une efficacité au moins égale à celle de la solution de SRO standard chez l'enfant atteint de choléra.

La solution de SRO à osmolarité réduite (75 mEq/l de sodium, 75 mmol/l de glucose, et osmolarité totale de 245 mOsm/l), est aussi efficace que la solution standard chez l'adulte atteint de choléra, et donc peut être utilisée à la place de la solution standard pour traiter les malades atteints de choléra.

Compte tenu de l'efficacité accrue de la solution de SRO à osmolarité réduite, en particulier chez l'enfant atteint de diarrhée aiguë non cholérique, l'OMS et l'UNICEF recommandent dorénavant que les pays utilisent et fabriquent cette nouvelle formulation de préférence à la version préalablement recommandée et dont l'osmolarité totale s'élevait à 311 mOsm/l.

SRO à osmolarité réduite	grammes/litre	SRO à osmolarité réduite	mmol/litre
Chlorure de sodium	2,6	Sodium	75
Glucose, anhydre	13,5	Chlorure	65
Chlorure de potassium	1,5	Glucose, anhydre	75
Dihydrate de citrate trisodique	2,9	Potassium	20
		Citrate	10
Osmolarité totale			245

Quoiqu'il s'agisse là de l'unique solution de SRO dorénavant recommandée, les critères établis précédemment par l'OMS et l'UNICEF pour d'autres solutions de SRO considérées comme acceptables n'en restent pas moins inchangés. Ces critères sont énumérés ci-dessous et détaillent les caractéristiques qu'il importe de respecter une fois la solution préparée ainsi que spécifié sur le paquet de SRO.

-
- La concentration totale obtenue (avec le glucose) devrait être entre 200 et 311 mmol/l
 - Concentration spécifique des différents composés :
 - Glucose – Devrait être au moins similaire à celle de sodium, sans dépasser 111 mmol/l
 - Sodium – Devrait être entre 60 et 90 mEq/l
 - Potassium – Devrait être entre 15 et 25 mEq/l
 - Citrate – Devrait être entre 8 et 12 mmol/l
 - Chlorure – Devrait être entre 50 et 80 mEq/l

2.2.2 Supplémentation en zinc dans le traitement de la diarrhée aiguë

L'utilisation de zinc dans le traitement de la diarrhée semble influencer sur les fonctions immunologiques, sur la structure ou les fonctions intestinales, et durant l'épisode diarrhéique, sur le processus de guérison du tissu épithélial. On a pu déterminer qu'une forte proportion d'enfants des pays en développement présentaient des carences en zinc, tout spécialement dans les pays d'Amérique latine, d'Afrique, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud. La démonstration du rôle essentiel du zinc sur les métallo-enzymes, les polyribosomes, les membranes et les fonctions cellulaires laisse supposer que son action est essentielle sur le développement cellulaire et sur les fonctions du système immunitaire. On a également observé que les pertes en zinc associées à l'épisode diarrhéique pouvaient aggraver une déficience en zinc préexistante.

Les essais cliniques réalisés pour évaluer l'impact de la supplémentation en zinc au cours d'un épisode de diarrhée aiguë ou d'un épisode de diarrhée persistante ont été déterminants dans l'affirmation de l'importance clinique du zinc dans le traitement de la diarrhée. En 2001, l'OMS a réuni plusieurs experts à New Delhi, en Inde, afin d'analyser les résultats obtenus au cours de ces études.

Entre autres caractéristiques essentielles, ces études étaient toutes des essais cliniques contrôlés et randomisés, les enfants admis dans ces études étaient âgés de 1 mois à 5 ans et les doses de zinc administrées quotidiennement variaient de 5 à 45 mg. Lors de ces études, les enfants à qui l'on administrait du zinc se rétablissaient beaucoup plus rapidement que les enfants qui recevaient un placebo (durée de l'épisode de diarrhée réduite de près de 20 %). L'administration de zinc réduisait de 20 % le risque que l'épisode de diarrhée aiguë dure plus de sept jours. Certains de ces travaux, réalisés en milieu hospitalier, ont aussi permis de mesurer l'impact de la supplémentation en zinc sur le volume des selles. On a ainsi pu établir que le volume des selles était inférieur de 18 % à 59 % chez les enfants qui recevaient du zinc par rapport au groupe de ceux qui recevaient un placebo. L'ensemble des travaux effectués a également contribué à établir que l'âge et l'état nutritionnel de l'enfant n'influaient pas significativement sur les effets du zinc; pas plus que la nature des sels de zinc administrés, du sulfate de zinc, de l'acétate de zinc ou du gluconate de zinc ayant été utilisés indifféremment dans ces études. Quoique la posologie idéale reste encore à déterminer, il semble néanmoins qu'il n'y ait aucun avantage à augmenter la dose quotidienne de zinc à 30 ou 40 mg par rapport à la dose de 20 mg couramment prescrite. Bien que la plupart des études existantes aient été jusque-là réalisées en Asie du Sud-est où les carences en zinc sont courantes, des études conduites en d'autres points du globe ont montré des résultats similaires.

Les experts réunis à New Delhi ont en conséquence conclu que le zinc administré à raison de 10 à 20 mg par jour durant 10 à 14 jours réduisait substantiellement la gravité de l'épisode diarrhéique ainsi que sa durée.

Un résumé des données scientifiques justifiant l'adoption des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée est présenté dans l'Annexe 1. Un CD-ROM - réunissant l'ensemble des articles utilisés pour la rédaction de ce résumé, des documents de référence

capitiaux et des modèles de présentations élaborés sur format Powerpoint et pouvant être utilisés comme matériel de sensibilisation – est disponible soit à la fin de ce document, soit sur demande auprès de l’OMS/Département santé et développement de l’enfant et de l’adolescent (CAH, email : cah@who.int) ou auprès de la "Zinc Task Force".

Comment traduire ces nouvelles recommandations en actions concrètes au niveau des pays

Intégrer de nouvelles recommandations aux directives sanitaires nationales existantes comporte différentes phases, à savoir —

- Déterminer qui sont les intervenants-clés
- Rassembler des données cliniques et scientifiques
- Adhérer aux nouvelles recommandations
- Reconsidérer/Actualiser les directives existantes

Dans l'absolu, un document global relatif aux nouvelles directives devrait présenter l'historique du problème, détailler les relations de ces nouvelles directives avec les directives, les stratégies et les programmes existants, clarifier le rôle des différents organismes et institutions susceptibles d'être sollicités et préciser en détail la teneur des nouvelles recommandations.

Le contexte politique sanitaire et les systèmes de santé variant d'un pays à l'autre, aucun processus établi ne permet de garantir l'application puis le développement de directives de santé dans tous les pays. Partant de là, les phases présentées ci-dessous ne doivent pas être considérées comme un seul et unique cheminement vers une modification des directives existantes, mais plutôt comme un guide comportant un ensemble d'éléments destinés à contribuer à l'élaboration puis à l'application de directives thérapeutiques intégrant l'administration de zinc et d'une nouvelle formulation de SRO pour le traitement des maladies diarrhéiques.

3.1 Déterminer qui sont les intervenants clés

Il faut tout d'abord déterminer qui sont les intervenants susceptibles d'arbitrer les décisions à prendre. Il peut entre autre s'agir de représentants gouvernementaux nationaux ou locaux, d'organisations de la société civile et notamment d'organisations non gouvernementales (ONG), d'associations professionnelles, d'universités et de représentants du secteur privé (Encadré 1). Pour assurer une totale adhésion aux modifications pressenties et au processus d'application des nouvelles directives, il s'avère souvent utile de concevoir un mécanisme ou une structure, tel qu'un comité national, un groupe de travail représentatif ou une équipe spéciale dont les membres sont choisis parmi ces multiples intervenants.

Les organisations professionnelles médicales, telles que les associations nationales de pédiatres ont, de toute évidence, un rôle majeur à jouer dans le choix de nouvelles directives et dans l'orientation des décisions politiques

Avoir une idée précise des directives en vigueur susceptibles d'être affectées par ces nouvelles recommandations est également nécessaire. Il peut s'agir de directives relevant directement du domaine médical, notamment de directives de santé nationales, mais aussi de celles relatives au développement social (Encadré 2).

Encadré 1. Liste détaillée des différents intervenants

Cette liste sera adaptée au contexte particulier de chaque pays.

Ministère de la Santé

- Département/Programme de santé infantile
- Département pharmaceutique et des médicaments essentiels
- Programme de lutte antipaludique
- Responsables du programme de santé reproductive et du programme de lutte contre le VIH et le SIDA
- Responsable des soins de santé primaires
- Programme d'éducation pour la santé
- Responsables de la santé au niveau provincial ou de district
- Unité de formation

Ministère des Finances

- Responsable des budgets de santé

Organisations professionnelles

- Associations de médecins et de pédiatres
- Associations d'infirmiers(ères)
- Associations de pharmaciens

Secteur privé

- Sociétés de production de zinc et de SRO
- Importateurs et grossistes
- Cliniques privées et pharmacies
- Echoppes pharmaceutiques
- Médecins traditionnels/guérisseurs

Divers

- Responsables nationaux dans le domaine de la santé
- Responsables de stratégies pour la réduction de la pauvreté
- Responsables de programmes de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME)
- Responsables de programmes de lutte contre les maladies diarrhéiques
- Responsables de programmes alimentaires
- ONG
- Partenaires collaborateurs, s'agissant à la fois de partenaires multilatéraux (OMS, UNICEF, Banque mondiale, etc) et de partenaires bilatéraux (USAID, Agence du Royaume-Uni pour le Développement international, etc)

Il convient en outre d'analyser le processus de prise de décision, de manière à pouvoir planifier les phases ultérieures. Le processus de décision est complexe et doit souvent prendre en compte des positions contradictoires. Il importe donc d'identifier d'éventuels obstacles de manière à ce que tout point ambigu soit clarifié avant d'être défendu auprès d'instances décisionnaires. Il est également important de tenir compte de l'organisation du système de soins de santé. Certains pays ont par exemple un système de santé décentralisé et dans ce cas-là, de nombreuses décisions sont prises au niveau local. Dans un tel contexte, il convient de consulter très tôt les autorités locales de manière à obtenir leur collaboration.

3.2 Rassembler des données cliniques et scientifiques

Rassembler des données cliniques et scientifiques confirmant l'intérêt d'une modification des thérapies en vigueur constitue un préalable nécessaire au développement de nouvelles directives. Un résumé des données scientifiques justifiant l'adoption des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée est fourni dans l'Annexe 1. Les principales références sont présentées dans l'Annexe 2. Etablir un rapport coût-efficacité peut, lui aussi contribuer à convaincre les responsables de programmes en charge des budgets.

Les données épidémiologiques liées aux maladies infantiles peuvent aider à mettre en évidence l'importance de la diarrhée en matière de santé publique dans le pays considéré. On utilisera de préférence les données relatives à la prise en charge clinique des maladies infantiles, et notamment celles relatives à l'utilisation opportune des médicaments, pour souligner l'impact potentiel des nouvelles recommandations.

Les intervenants concernés par l'élaboration de nouvelles directives et impliqués dans leur mise en œuvre sont multiples, et incluent le secteur public ainsi que le secteur privé. Chacun d'entre eux a sa propre vision des problèmes à prendre en compte et il faudra s'assurer que ceux-ci sont tous considérés lors des discussions. En conséquence, rassembler l'ensemble de ces données suffisamment tôt facilitera la tâche des partisans de ces nouvelles recommandations, et leur permettra de répondre aisément aux préoccupations et aux questions de leurs interlocuteurs.

Des organismes internationaux tels que l'OMS, le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) et le Partenariat pour la santé maternelle, néonatale et infantile peuvent être sollicités lors de la collecte de ces données et d'informations relatives aux expériences spécifiques des pays.

3.3 Adhérer aux nouvelles recommandations

Dès le début du processus de modification des directives en vigueur, il convient d'engager le dialogue avec les différents intervenants sollicités dans le but d'examiner —

- le caractère et la portée des nouvelles recommandations
- la nature des relations existant entre les nouvelles recommandations et les besoins du pays concerné
- les conséquences de la mise en œuvre de ces nouvelles recommandations et les ressources nécessaires pour leur mise en œuvre

Il importe de s'entretenir avec les plus hautes instances du Ministère de la Santé ou de les inviter à prendre part à des réunions de groupes restreints. Le choix des décisions à prendre leur incombant, leur connaissance des nouvelles recommandations doit être suffisante pour leur permettre de mener des discussions en connaissance de cause. La participation d'organisations professionnelles (associations de médecins, de pharmaciens et paramédicales), de donateurs et d'autres partenaires, notamment d'ONG impliquées dans des actions de terrain en faveur d'une meilleure santé infantile est également souhaitable. L'objet de telles discussions consiste à obtenir l'adhésion d'organisations professionnelles et d'intervenants clés à ces nouveaux éléments de connaissance et à parvenir au développement puis à la mise à jour des directives officielles existantes en matière de prise en charge des cas de diarrhée.

En s'appuyant sur le résumé des données scientifiques recueillies et sur les informations complémentaires rassemblées localement, les représentants des associations médicales nationales et/ou ceux des instances décisionnaires devraient être en mesure de définir avec précision l'ensemble des directives nationales liées à l'application des nouvelles recommandations formulées dans le cadre de la prise en charge clinique des cas de diarrhée, et notamment le descriptif du type de réseau de distribution des SRO et du zinc à mettre en place.

Un certain nombre de questions relatives au processus de modification des directives en vigueur sont énumérées dans l'encadré 3 et seront susceptibles d'être utilisées par l'équipe spéciale ou le groupe de travail pour la planification des actions à engager. Les phases décrites ne résultent pas les unes des autres et toutes n'auront pas nécessairement à être remplies si l'on parvient à s'accorder sur la voie à suivre.

La déclaration de l'Académie indienne de pédiatrie sur l'utilisation du zinc dans la prise en charge clinique des cas de diarrhée est présentée ci-dessous à titre d'exemple.

Encadré 2. Directives, programmes et stratégies susceptibles d'être affectés par les nouvelles recommandations

- Directives de santé nationales
- Directives de santé infantile et stratégies pour la survie de l'enfant
- Stratégies pour la réduction de la pauvreté
- Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME)
- Programmes de lutte contre les maladies diarrhéiques
- Politique nutritionnelle
- Objectifs du Millénaire pour le développement
- Orientations stratégiques de l'OMS pour une meilleure santé et un développement plus harmonieux de l'enfant et de l'adolescent

Encadré 3. Questions susceptibles d'être prises en compte dans le cadre du processus de modification des directives en vigueur

- A-t-on effectué une analyse puis une présentation des données épidémiologiques et socio-comportementales suggérant la nécessité d'un changement ?
- A-t-on effectué une analyse du cadre politique au sein duquel les choix seront opérés ?
- A-t-on effectué une analyse et une évaluation des alternatives envisageables ?
- A-t-on formé des instances/comités chargés de contrôler le processus de développement et d'application des nouvelles directives ?
- A-t-on effectué une analyse des capacités du système de santé à appliquer les directives pressenties ?
- Recherche de consensus et plaidoyer en faveur du changement ont-ils été nécessaires parmi les intervenants concernés ?
- Une décision officielle a-t-elle été prise en faveur du changement ?

Recommandations de l'équipe spéciale de l'Académie indienne de pédiatrie chargée de statuer sur l'administration de zinc, 18-19 août 2003.

- Les études conduites en Inde et dans d'autres pays en développement nous ont permis de rassembler suffisamment d'informations pour que nous nous prononcions en faveur de l'administration de zinc dans le traitement de la diarrhée aiguë, en complément d'une réhydratation par voie orale. Les SRO demeurent toutefois l'élément essentiel du traitement prodigué durant l'épisode de diarrhée aiguë et l'administration de zinc ne doit être considéré que comme un traitement complémentaire aux SRO.
- La supplémentation en zinc dans le traitement de la diarrhée aiguë est susceptible de contribuer à un recul de la morbidité et de la mortalité chez les enfants atteints d'autres affections.
- Une dose uniforme de 20 mg de zinc devrait être administrée quotidiennement aux enfants âgés de plus de 6 mois durant l'épisode de diarrhée aiguë, et au cours des sept jours suivant son arrêt, voire au-delà.
- Sur la base de l'ensemble des travaux effectués, le groupe de travail s'est prononcé en faveur de l'administration de sels de zinc suivants: sulfate, gluconate et acétate.
- Il importe d'encourager l'industrie pharmaceutique à élaborer une formulation contenant exclusivement du zinc. On s'abstiendra de recommander des formulations de zinc et de fer associé, le second interférant avec l'absorption du premier.

3.4 Reconsidérer/Actualiser les directives existantes

S'appuyant sur la déclaration émise par l'Académie indienne de pédiatrie et sur les données scientifiques énumérées précédemment, le gouvernement de l'Inde a pris l'initiative de former un comité chargé de statuer sur l'intérêt du zinc comme complément thérapeutique à la solution de SRO dans la prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. Quelques-unes des conclusions de ce comité, sur la base desquelles ont été élaborées de nouvelles directives relatives à la prise en charge des épisodes diarrhéiques, sont présentées ci-dessous —

- Conforté dans son analyse par les positions de l'Académie indienne de pédiatrie, de l'OMS et de l'UNICEF en faveur de l'administration de zinc en complément d'une solution de SRO lors d'épisodes diarrhéiques, le comité recommande l'administration de zinc, en complément des SRO, dans le cadre du programme national de lutte contre la diarrhée infantile.
- La preuve ayant été faite de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose de 20 mg de zinc administrée quotidiennement, y compris dans le cas d'enfants en bas-âge, son utilisation est en conséquence recommandée.
- La formulation de zinc qui sera utilisée devra présenter une durée de conservation de deux ans au minimum.
- Le sulfate de zinc, l'acétate de zinc et le gluconate de zinc sont les trois sels de zinc recommandés. Toutefois et compte tenu de son faible coût, de son efficacité et de son innocuité, le sulfate de zinc présente des critères optimaux pour le programme national.
- La prescription de zinc sera effectuée par les médecins d'établissements délivrant des soins de santé primaires. Toutefois et afin d'en optimiser l'impact sur les maladies diarrhéiques, on veillera à ce que le zinc et les solutions de SRO soient disponibles au niveau communautaire.

Éléments associés à l'application des nouvelles recommandations

Ce chapitre présente les éléments essentiels nécessaires pour intégrer les nouvelles recommandations aux autres recommandations formulées dans le cadre du traitement de la diarrhée (voir Encadré 4). Les éléments dont il est ici question concernent autant le secteur public que le secteur privé.

Le choix de présenter ces différents éléments de manière séquentielle ne suppose en rien de respecter l'ordre retenu dans l'encadré. On envisagera plutôt de mener conjointement l'ensemble des activités décrites de manière à garantir une préparation appropriée et à accélérer l'application des recommandations.

4.1 Éléments relatifs au choix des médicaments utilisés

De nombreux compléments nutritionnels et autres substances vitaminées contenant du zinc sont disponibles dans le commerce. Il est cependant rare que leur concentration en zinc corresponde à celle recommandée. Il importe donc d'élaborer un produit exclusivement composé de zinc, éventuellement additionné de cuivre. On veillera à dissimuler le puissant arrière-goût métallique du zinc de manière à en accroître l'acceptabilité par les enfants. Les formulations pédiatriques de sels de zinc seront présentées soit en sirop, soit sous forme de comprimés. Les caractéristiques spécifiques des médicaments à base de zinc utilisées dans la prise en charge des cas de diarrhée sont détaillées dans l'Annexe 3. Un document intitulé "Specification guidelines for zinc tablets and oral solution" à l'usage des pays et destiné à les informer sur le choix et les formalités d'approvisionnement en produits fiables est en cours d'élaboration et devrait être prochainement disponible auprès de l'OMS/Département santé et développement de l'enfant et de l'adolescent (CAH) ou de la "Zinc Task Force".

4.1.1 Solution de SRO à osmolarité réduite

Le chapitre 2 du présent document fournit une description de la nouvelle solution de SRO à osmolarité réduite, accompagnée des éléments justifiant une modification des recommandations

Encadré 4. Éléments essentiels pour l'introduction de la nouvelle solution de SRO et de la supplémentation en zinc dans la prise en charge de la diarrhée

1. Éléments relatifs au choix des médicaments utilisés

2. Éléments relatifs à la gestion de l'approvisionnement

- a) Aspect technique
 - i. Réglementation pharmaceutique
 - ii. Mise à jour de la liste des médicaments essentiels
 - iii. Mise à jour des directives thérapeutiques normalisées et/ou des directives de PCIME
 - iv. Formation et suivi des agents de santé
 - v. Information, éducation, communication (IEC) et enquête de santé ayant la communauté pour cible
- b) Aspect opérationnel
 - i. Remplacement de l'ancienne solution de SRO (si la nouvelle solution de SRO est adoptée)
 - ii. Planification de l'introduction du zinc conjointement à celle de la nouvelle solution de SRO
 - iii. Etudes prospectives de la demande et quantification
 - iv. Production locale
 - v. Approvisionnement
 - vi. Mode de distribution
 - vii. Gestion des stocks
 - viii. Mode de distribution propre au secteur privé
 - ix. Examen des mécanismes de contrôle de qualité
 - Pharmacovigilance
 - Surveillance de la qualité des produits

3. Suivi et évaluation

en vigueur. Les autres caractéristiques de la solution de SRO demeurent toutes identiques, à celle de l'ancienne SRO, y compris en ce qui concerne les instructions relatives à sa reconstitution. La nouvelle solution de SRO est présentée sous forme de sachet à dissoudre dans un litre d'eau potable. Seuls le conditionnement et l'étiquetage sont susceptibles de subir quelques modifications de manière à distinguer cette nouvelle formulation de la précédente. Si un pays a déjà des accords avec des compagnies pharmaceutiques pour la production des SRO standards, peut-être sera-t-il nécessaire de les convaincre d'en modifier la formulation pour produire la nouvelle formulation de SRO à osmolarité réduite. Des directives destinées à aider les fabricants à produire la nouvelle formulation sont disponibles auprès de l'OMS/CAH. L'Annexe 2 fournit des informations relatives à ce manuel, dont une copie est en outre incluse dans le CD-ROM décrit plus haut. Les pays confrontés à l'absence d'approvisionnement local s'adresseront aux centres de distribution d'agences internationales, lesquelles sont pour la plupart en mesure de fournir la nouvelle formulation de SRO ; notamment l'UNICEF, qui depuis 2004 la met à disposition par l'intermédiaire de ses fournisseurs.

4.1.2 Sirop de zinc

Il est relativement aisé d'élaborer et de produire des sirops de zinc. De nombreux pays détiennent les procédés technologiques nécessaires à leur fabrication. Un des facteurs déterminant pour le choix de cette présentation pour un programme de santé est bien entendu son coût. Il ne s'agit pas uniquement du coût lié à la fabrication du produit, mais également celui de son stockage et de son transport. Il convient en outre de tenir compte de la durée de conservation des sirops, parfois plus brève que celle d'autres présentations, notamment des comprimés.

Il est vraisemblable que de nombreux pays commercialisent déjà des sirops contenant du zinc. Cependant, avant de recommander l'utilisation de ces formulations déjà existantes dans la prise en charge des cas de diarrhée, il importe d'en contrôler les caractéristiques suivantes :

- La concentration du zinc doit être de 10 mg/5 ml ou de 20 mg/5 ml.
- Tout sel de zinc soluble dans l'eau, notamment le sulfate, le gluconate ou l'acétate peut être utilisé dans la formulation du sirop.
- Le sirop doit contenir exclusivement du zinc. Dans certains cas cependant, le sirop pourra aussi contenir du cuivre (1 mg/dose).
- Du fer ne doit jamais être ajouté au sirop de zinc, parce que le fer risque d'interférer avec l'absorption du zinc.
- Le produit doit répondre à des règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF).
- La durée de conservation du sirop de zinc doit être au moins égale, voire supérieure à deux ans lorsque conservé dans des conditions adéquates, à savoir à l'abri de la lumière et dans un endroit frais et sec (<30°C).

4.1.3 Comprimés de zinc

L'administration de comprimés à des enfants âgés de 1 à 59 mois suppose de pouvoir facilement les dissoudre/désintégrer dans un peu d'eau potable ou de lait maternel préalablement exprimé (comprimés dispersibles). La désintégration du comprimé en facilite l'administration aux enfants et en particulier aux enfants en bas âge. Outre leur facilité d'utilisation, ces comprimés dispersibles sont plus légers que les sirops, et leurs coûts de stockage et de transport significativement inférieurs. Le comprimé dispersible peut être placé dans une cuillère avec une faible quantité (5 ml) d'eau

potable (ou de lait maternel), et la solution ainsi obtenue en moins d'une minute peut alors être administrée à l'enfant. Le goût des comprimés de zinc doit être masqué d'une manière ou d'une autre pour en assurer l'acceptabilité par les nourrissons et les jeunes enfants.

Comme pour les sirops, tout sel de zinc soluble dans l'eau, notamment le sulfate, le gluconate ou l'acétate peuvent être utilisés dans la préparation des comprimés dispersibles. La durée de conservation des comprimés de zinc doit être au moins égale, voire supérieure à deux ans lorsque conservés dans des conditions adéquates, à savoir à l'abri de la lumière et dans un endroit frais et sec (<30°C).

Deux dosages sont recommandés pour les comprimés : 10 mg ou 20 mg. Néanmoins et afin d'éviter toute erreur de dosage, le plus simple consiste pour un pays donné à n'en retenir qu'une. En conséquence, il peut s'avérer préférable de recommander la fabrication et la distribution de comprimés de 20 mg exclusivement, présentés sous une forme sécable, de manière à faciliter l'administration de 10 mg aux enfants âgés de moins de 6 mois. Dans ce cas, on administrera chaque jour la totalité du comprimé aux enfants âgés de 6 mois et plus, et la moitié uniquement aux enfants âgés de moins de 6 mois. Si des comprimés de 10 mg étaient toutefois utilisés, la posologie quotidienne serait de deux comprimés pour les enfants appartenant au groupe le plus âgé.

Fabriquer des comprimés de zinc localement est concevable. Néanmoins, la plupart des pays ne disposent pas des moyens technologiques et des mécanismes de contrôle de qualité suffisants pour garantir une fabrication répondant aux règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF). Dans le cas où seule une fabrication locale est envisageable, il importe que les firmes pharmaceutiques impliquées dans la production de ces comprimés se dotent des moyens technologiques nécessaires au développement et à la production de comprimés dispersibles dont le goût est masqué. Pour cela une assistance extérieure peut être nécessaire.

4.2 Éléments relatifs à la gestion de l'approvisionnement

Une gestion correcte de l'approvisionnement en SRO et en zinc suppose de tenir compte d'éléments techniques et opérationnels. Ceux-ci incluent entre autres les éléments liés à la réglementation pharmaceutique et à l'utilisation correcte du zinc, à l'élaboration puis à la diffusion de directives et au développement et à la mise en œuvre de programmes de formation fondées sur les trois éléments "information, éducation et communication (IEC)". Ils incluent aussi les éléments liés à l'achat et à la gestion de l'approvisionnement de manière à garantir la disponibilité du zinc dans les lieux prévus à cet effet.

4.2.1 Aspect technique

4.2.1.1 Mise à jour de la réglementation pharmaceutique

Les formalités nécessaires pour l'introduction du zinc consistent notamment à établir ou réviser les autorisations et les réglementations nécessaires à la prescription, à la distribution et à la vente du zinc.

La vente du zinc et des SRO est soumise à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché au niveau national. Compte tenu de ses caractéristiques, le zinc peut être enregistré comme produit pharmaceutique ou classé comme complément nutritionnel. Cependant, son usage étant recommandé dans le traitement des épisodes diarrhéiques, il paraît opportun de le répertorier parmi les produits pharmaceutiques, et ainsi de placer le contrôle de la qualité du produit commercialisé sous la responsabilité de l'organisme national de réglementation des médicaments.

Dans la plupart des pays, l'autorisation de mise sur le marché suppose un ensemble de procédures pour l'enregistrement du produit et notamment la soumission d'un dossier d'information relatif à son efficacité, à son innocuité et à diverses autres caractéristiques. Dans leur grande majorité, les organismes de réglementation des médicaments sollicitent un certificat de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF) et dans le cas d'un produit importé, un certificat attestant de son enregistrement dans le pays d'importation. S'agissant de la nouvelle solution de SRO, les procédures d'enregistrement seront grandement facilitées dans les pays où la précédente version de la solution de SRO est déjà enregistrée.

Remplir l'ensemble des procédures liées à l'enregistrement d'un produit spécifique peut nécessiter jusqu'à trois mois, voire davantage, selon la fréquence des réunions du comité national responsable. Si toutefois un pays souhaite pouvoir utiliser le zinc dans le traitement de la diarrhée, mais que le produit n'est pas encore enregistré, il existe dans la plupart des pays des procédures d'enregistrement rapides et simplifiées destinées aux programmes de santé du secteur public.

Quoique que le zinc possède des propriétés thérapeutiques, il peut également être répertorié parmi les compléments nutritionnels. Procéder à son enregistrement requiert alors moins de temps, mais n'est toutefois pas recommandé, la fabrication des comprimés et des sirops n'entraînant pas nécessairement de contrôles de qualité aussi drastiques, et la promotion du produit dans le traitement de la diarrhée s'en trouvant dès lors compliquée. Dans l'éventualité où le zinc aurait été préalablement enregistré en association avec d'autres micro éléments nutritifs ou vitaminiques, on veillera à procéder à un nouvel enregistrement sous le libellé de mono formulation recommandée dans la prise en charge des cas de diarrhée. Si dans un pays donné, l'une et l'autre des deux formulations (sirop et comprimés) sont disponibles, il conviendra de les répertorier séparément.

Les procédures d'enregistrement n'ont aucune incidence sur les mécanismes de prescription et sur l'utilisation du produit, car il s'agit là d'éléments relevant d'un processus de réglementation distinct, concernant la classification du produit¹. La démarche suivie résulte là de choix politiques et de recommandations formulées dans le cadre de directives thérapeutiques. Le fait qu'un produit soit répertorié parmi d'autres substances pharmaceutiques n'implique en rien un usage limité aux seuls établissements de santé ou que l'obtention du produit soit strictement soumis à une prescription médicale. Dans le cas du zinc, on suivra les mêmes formalités de prescription que pour les solutions de SRO.

Une classification pharmaceutique est nécessaire pour garantir que la disponibilité du zinc dans les établissements de santé publics et privés - pharmacies, hôpitaux, dispensaires, drugstores, dépôts pharmaceutiques, et autres officines - répondent aux nouvelles directives administratives relatives à la prise en charge clinique des cas de diarrhée. Comme dans le cas des SRO, il est recommandé d'opter pour une vente libre du zinc de manière à en faciliter l'obtention dans l'ensemble des points de vente pharmaceutique et à en accroître l'accessibilité.

4.2.1.2 Mise à jour de la liste des médicaments essentiels

Les nouvelles recommandations formulées dans le cadre de la prise en charge clinique des cas de diarrhée se rapportent à deux éléments thérapeutiques dorénavant référencés dans la Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS —

- La nouvelle solution de SRO (solution de SRO à osmolarité réduite) (ajoutée à la liste en 2003)
- Les sels de zinc (ajoutés à la liste en 2005)

¹ Il s'agit là du statut légal d'un produit pharmaceutique, à savoir par exemple le fait qu'il s'agisse d'un médicament vendu librement ou strictement sur ordonnance.

Il importe donc de mettre à jour les listes de médicaments essentiels établies par les pays et d'y inclure les deux produits ci-dessus mentionnés, ces listes déterminant le choix des médicaments distribués à l'échelon national et préconisés dans le cadre de directives thérapeutiques normalisées. La plupart des pays n'ayant pas nécessairement adopté la nouvelle Liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS révisée en mars 2005, il conviendra de soumettre un dossier au comité en charge de la liste établie au niveau national afin d'y introduire la nouvelle formulation des SRO et les sels de zinc. Aucune spécification liée à la nature des sels de zinc ne sera apportée. Seule la posologie préconisée (10 mg et 20 mg de zinc) sera indiquée.

4.2.1.3 Mise à jour des directives de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant ou d'autres directives thérapeutiques normalisées

Il convient de mettre à jour l'ensemble des directives thérapeutiques normalisées dès qu'une nouvelle directive est adoptée et ratifiée. Ainsi actualisées, elles motiveront la demande d'ajout des sels de zinc et de la nouvelle formulation des SRO à la liste de médicaments essentiels établie dans le pays et contribueront à la classification de ces deux produits spécifiques en fonction des niveaux de prescription établis par le programme de santé.

Une fois les directives thérapeutiques normalisées mises à jour, il importe de mettre en place une stratégie de communication pour favoriser la diffusion de messages similaires aux agents de santé intervenant à tous les niveaux des secteurs public et privé et à l'ensemble de la population.

Dans de nombreux pays, les directives de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) constituent les directives thérapeutiques normalisées établies dans le cadre de la prise en charge des enfants âgés de moins de 5 ans. Une mise à jour des directives de PCIME nationales sera donc nécessaire de manière à y intégrer l'administration de la nouvelle solution de SRO et celle du zinc dans le traitement des épisodes diarrhéiques. L'OMS et l'UNICEF ont déjà procédé à une mise à jour des directives génériques normalisées de PCIME. Le cas échéant, l'ensemble des autres directives thérapeutiques standards, manuels destinés aux agents de santé, programmes, guides et autres documents mentionnant le traitement d'épisodes diarrhéiques chez les enfants âgés de moins de 5 ans subiront les mêmes modifications. Lorsque de nouvelles recommandations sont adoptées, il arrive que les pays ne puissent envisager la publication immédiate d'une mise à jour intégrale, compte tenu de son coût. Dans de telles circonstances, la solution peut éventuellement consister à publier un addendum, qui se substituera à la section consacrée aux maladies diarrhéiques du document original, tout en tenant compte des trois à six mois nécessaires à la modification du document, à son impression et à sa publication. Il conviendra de tenir compte de ces facteurs, mais également de la disponibilité du produit au moment de planifier la diffusion des directives et la formation et le suivi des agents de santé.

Il convient en outre de tenir compte des nouvelles directives thérapeutiques pour la lutte contre les maladies diarrhéiques au moment d'élaborer des fiches didactiques destinées à tel ou tel agent de santé à divers niveaux du système de santé, lorsqu'une mise à jour de fiches existantes est nécessaire, et au moment de développer ou de modifier certains outils de surveillance, de suivi et d'évaluation.

4.2.1.4 Formation et supervision des agents de santé

Un plan pour la diffusion des directives thérapeutiques normalisées mises à jour doit être élaboré. Ceci implique de transmettre ces directives à l'ensemble des représentants des secteurs public et privé concernés, et de sensibiliser et/ou de former les agents de santé intervenant dans l'un ou l'autre de ces deux secteurs. Les programmes de formation et les matériels élaborés dans le cadre de la PCIME doivent être également actualisés de manière à refléter les modifications effectuées.

S'agissant des agents de santé, il convient de planifier une formation ou des actions de sensibilisation aux nouvelles recommandations peu de temps avant que l'ensemble des établissements de santé disposent des nouvelles SRO et du zinc. Conduire une telle formation trop tôt pourrait avoir une incidence négative, les agents de santé étant susceptibles de recommander un tel traitement avant qu'il ne soit concrètement accessible, et/ou d'avoir oublié le contenu des messages délivrés durant leur formation au moment où les médicaments sont enfin disponibles. Conduire une formation lorsque les établissements de santé disposent déjà des produits concernés comporte également un risque, les agents de santé étant là susceptibles d'avoir pris des habitudes et de procéder de manière erronée dans la prescription du zinc.

Planifier la diffusion auprès des agents de santé des nouvelles recommandations formulées dans le cadre de la prise en charge des épisodes diarrhéiques, puis les former à leur application implique de garder à l'esprit les points suivants : Une équipe de formateurs sera-t-elle disponible pour assurer la formation de futurs formateurs ? A quel niveau ? Ou l'intégralité de la formation incombera-t-elle à une équipe nationale ou régionale ? Assurer et maintenir la qualité de la formation dispensée suppose notamment la présence d'un certain nombre de formateurs à tous les niveaux de la formation. Au moment de planifier les séances de formation, il importe que les districts disposent de financements suffisants. Des affectations budgétaires doivent en conséquence être prévues au niveau du district ou des ressources extérieures préalablement obtenues.

Des fiches didactiques et des matériels de formation doivent également être développés et testés sur le terrain. On veillera en outre à élaborer des dossiers d'information destinés plus spécifiquement à certains groupes de professionnels (notamment aux pédiatres, au personnel des établissements de santé, etc.). Chacun de ces dossiers d'information devra être conçu en fonction du niveau d'utilisation. Pour les personnels possédant un plus haut niveau de responsabilités en particulier, il est vraisemblable qu'une seule séance de formation ne suffira pas à les convaincre d'appliquer les nouvelles recommandations thérapeutiques pour le traitement des maladies diarrhéiques. Au stade initial du choix des directives à appliquer, il conviendra donc d'utiliser des bulletins d'information et de solliciter la contribution d'organismes professionnels de manière à diffuser les données scientifiques recueillies et à sensibiliser cet important groupe d'intervenants dont il est essentiel d'obtenir la confiance.

Outre les personnels des établissements de santé, les équipes intervenant au niveau du district ou de la région et les pédiatres, il importe que tout agent communautaire susceptible de prescrire un traitement par SRO soit renseigné et formé à l'utilisation de la nouvelle solution de SRO et sur la posologie et l'administration de zinc. Il reviendra en effet à cet agent communautaire de renseigner la personne en charge d'un enfant atteint de diarrhée sur les soins à prodiguer à domicile.

Au terme de la formation ou des conseils fournis aux agents de santé sur l'application des nouvelles directives, il convient d'assurer une supervision, incluant éventuellement un examen rétrospectif des modalités de prescription ou l'observation de consultations. On tiendra également compte des nouvelles recommandations dans le cadre de ce suivi.

4.2.1.5 Stratégies fondées sur les trois éléments "information, éducation et communication (IEC)"

L'application des nouvelles recommandations pour la prise en charge des cas de diarrhée, et plus spécifiquement celles pour lesquelles les agents de santé et les patients ont peu d'expérience, nécessite de développer des stratégies susceptibles d'entraîner un changement de comportement et d'agir dans le sens d'un renforcement des compétences, à tous les niveaux. Informer la population suppose d'utiliser divers outils tels que supports imprimés, médias, discussions de groupe, etc. Ces

campagnes d'information seront menées conjointement avec les actions de sensibilisation et la formation des agents de santé, de manière à homogénéiser les messages diffusés. La conduite éventuelle d'une recherche formative peut contribuer à orienter les messages et les stratégies destinés aux personnes en charge d'un enfant. Il convient également d'accorder une attention toute particulière aux questions relatives à l'observance du traitement et de s'interroger sur la meilleure manière d'encourager ces personnes à poursuivre l'administration de zinc durant 10 à 14 jours, lorsque celle des SRO se limite en général à deux jours et que les selles de l'enfant ne sont plus aussi abondantes qu'auparavant. Il apparaît donc essentiel de développer un programme qui s'articulera autour des stratégies à appliquer, des groupes de population à cibler et de la planification des actions à entreprendre.

Le document "Introducing Zinc in a Diarrheal Control Program: A Manual for Conducting Formative Research" par les Docteurs Mark Nichter et Cecilia S. Acuin et par Mme Alberta Vargas, a été réalisé pour aider au développement et à l'évaluation des messages destinés à encourager l'administration de zinc dans le traitement des maladies diarrhéiques. Ce document peut être obtenu à l'adresse internet suivante, http://www.inclenrust.org/downloads/zinc_manual_02_21_05.doc, et a également été incorporé au CD-ROM mentionné plus haut.

Un certain nombre d'exemples de stratégies fondées sur les trois éléments "information, éducation et communication (IEC)" ou de matériels élaborés afin de contribuer à l'introduction de compléments de zinc sont fournis ci-dessous —

- Brochure destinée aux responsables communautaires
- Conseils destinés aux personnes en charge d'un enfant
- Messages radiophoniques et télévisés et autres outils médiatiques (campagnes d'affichage, par exemple)
- Matériels enregistrés destinés aux établissements de santé, aux actions de rue et à d'autres événements communautaires
- Introduction des messages relatifs aux nouvelles directives formulées dans le cadre de la prise en charge des épisodes diarrhéiques dans les programmes de promotion de la santé et les dossiers d'information existants (s'agissant par exemple de la PCIME, de l'allaitement, d'une supplémentation en vitamine A)
- Supports didactiques (bloc-notes géant, fiches de conseils destinées aux agents de santé intervenant auprès de personnes en charge d'un enfant, soit en groupe, soit individuellement)
- Affiches
- Sollicitation de porte-parole parmi les groupes représentatifs de la société (sportifs, artistes, personnalités médiatiques, politiciens)

4.2.2 Aspect opérationnel

4.2.2.1 Remplacement de l'ancienne formulation de SRO

Il peut arriver que certains pays rechignent à modifier les traitements en vigueur lorsque d'importantes quantités de l'ancienne formulation de SRO sont encore disponibles. Si le remplacement de cette formulation par la nouvelle n'a pas encore été effectué, il importe d'évaluer précisément les stocks d'ancienne formulation dans le cadre du programme de remplacement, puis d'ajuster l'approvisionnement ultérieur, de manière à minimiser les quantités encore stockées au moment d'introduire la nouvelle formulation.

Les informations relatives aux quantités de SRO en commande peuvent être obtenues par courrier officiel auprès des centres nationaux de gestion des stocks de produits pharmaceutiques, des centres de stockage de district et des établissements de santé. L'organisme chargé de l'approvisionnement sera, quant à lui, tenu informé des quantités de SRO commandées mais non encore acheminées jusqu'aux centres nationaux de gestion.

L'ancienne formulation de SRO ne présentant aucun caractère de dangerosité, on évitera d'en détruire les stocks. Il conviendra simplement de planifier l'introduction de la nouvelle formulation de SRO de telle sorte que les deux produits ne se trouvent pas simultanément en circulation. Procéder de la sorte ne tient en rien au mode d'administration de la nouvelle solution de SRO qui reste strictement identique, mais plutôt à la confusion susceptible d'être provoquée parmi les agents de santé et plus encore parmi les personnes en charge d'un enfant, par une présentation et un étiquetage quelque peu différents. L'utilisation de stocks de l'ancienne formulation de SRO ne devrait en rien interférer avec l'introduction du zinc.

4.2.2.2 Planification de l'introduction du zinc

L'introduction de ces nouvelles directives peut se faire de façon progressive/graduelle, ou immédiatement à l'échelle nationale. La planification de l'introduction dépendra donc de l'option choisie. Dans le cas d'une introduction graduelle, les critères d'application peuvent être géographiques, certaines zones ou districts étant sélectionnés pour une introduction initiale, ou fonction du type de service de santé, certains de ces services étant choisis pour engager une introduction initiale.

L'intérêt d'une introduction graduelle repose notamment sur —

- Un moindre coût initial
- La possibilité d'évaluer les stratégies mises en place et de déterminer puis de résoudre tout problème lié au choix des matériels et des méthodes
- La possibilité de contrôler et d'adapter la mise en place des nouvelles recommandations dans certains établissements de santé, et par voie de conséquence d'anticiper sur les demandes relatives aux SRO et aux sels de zinc.

A l'opposé, opter pour une introduction d'emblée d'envergure nationale suppose des fonds de départ supérieurs, une évaluation préalable rigoureuse des stratégies fondées sur les trois éléments IEC et des matériels de formation et une plus grande coordination de l'ensemble des activités engagées.

4.2.2.3 Etudes prospectives de la demande et quantification

Déterminer par anticipation demande et quantités sont deux choses distinctes. S'agissant de la demande, on prend en considération le besoin théorique, fréquemment établi sur la base de données prospectives. A l'opposé, déterminer des quantités suppose d'évaluer les besoins avec plus de précision, en se fondant sur les taux d'utilisation effectifs et sur la fréquence des visites auprès de services de santé ou encore sur les modes de consommation et également sur les budgets alloués.

L'encadré 5 récapitule les questions à considérer au moment d'effectuer des estimations par anticipation.

La première étape consiste à déterminer si la demande à estimer concerne exclusivement le secteur public et si l'on envisage une distribution à l'échelon communautaire, ou si elle intègre également le secteur privé. Plusieurs méthodes peuvent contribuer à dresser un tableau estimatif de la demande, notamment celle basée sur la consommation effective et celle intégrant la charge globale de la morbidité.

S'agissant d'estimer la demande relative à la nouvelle solution de SRO, on peut tout d'abord procéder en se basant sur la consommation passée. Les chiffres seront ensuite réévalués à la hausse compte tenu d'une acceptabilité vraisemblablement accrue, d'une utilisation plus systématique par les personnes en charge d'un enfant atteint de diarrhée, et en conséquence d'une demande potentiellement supérieure.

Dans le cas des sels de zinc par contre, on ne dispose d'aucune information relative à une consommation passée. Au cours des premières années, il conviendra donc d'estimer la demande en fonction de la charge globale de la morbidité. Obtenir des informations fiables en la matière peut cependant présenter certaines difficultés, compte tenu des inexactitudes faussant parfois le système d'information sur la gestion des questions de santé. Les estimations les plus fiables reposeront en conséquence le plus souvent sur des données concrètes. Les données rassemblées dans le cadre du système d'information sur la gestion des questions de santé émanent souvent exclusivement d'établissements publics et la probabilité existe alors de sous-estimer la charge globale de la morbidité imputable aux maladies diarrhéiques.

En l'absence de données fiables émanant du système d'information sur la gestion des questions de santé, une manière approximative d'estimer la demande en sels de zinc consiste à calquer les besoins potentiels sur les quantités de SRO stockées ou sur celles distribuées à la population. Si l'on estime par exemple qu'un patient atteint de diarrhée consomme en moyenne deux sachets de SRO, 10 à 14 comprimés de 20 mg de zinc devront lui être fournis. Le degré d'exactitude de ces estimations est cependant limité puisque reposant sur la fiabilité des données relatives aux quantités de SRO distribuées et sur des chiffres émanant presque exclusivement du secteur public. Dans un certain nombre de pays à fortiori, on recourt plus facilement aux liquides couramment utilisés à domicile plutôt qu'aux SRO. Les estimations relatives à la demande en sels de zinc, pour autant qu'elles se fondent sur la consommation de SRO, sous-estimeront alors vraisemblablement les besoins réels.

Procéder à des estimations sur la demande en sels de zinc devra reposer sur un travail de groupe, et il conviendra d'impliquer l'ensemble des intervenants concernés par les questions de santé infantile, y compris les représentants du système d'information sur la gestion des questions de santé, outre les personnels des centres nationaux de gestion des stocks de produits pharmaceutiques. Si la distribution du zinc implique également le secteur privé, il importe d'élargir le groupe à ses représentants, et notamment aux laboratoires pharmaceutiques nationaux ou à leurs équivalents. L'opportunité est ainsi offerte à l'ensemble des intervenants concernés de débattre d'éventuelles erreurs prévisionnelles et de s'entendre sur la méthode estimative la plus efficace.

Le choix d'une introduction graduelle présente l'avantage de favoriser la collecte de données susceptibles d'être utilisées par la suite dans l'évaluation de l'adhésion aux nouvelles recommandations dans les établissements de santé, et par voie de conséquence de faciliter les

Encadré 5. Questions à considérer au moment d'effectuer une estimation par anticipation de la demande en sels de zinc

- Sur quelle méthode reposent les estimations actuelles s'agissant des SRO ?
- De quelle manière les estimations établies sont-elles entérinées et comment les données sont-elles traitées ?
- Des stocks tampon suffisants sont-ils prévus aux différents niveaux concernés ?
- Des actions parallèles coordonnées ont-elles été engagées de manière à assurer un approvisionnement et des financements nationaux ?
- Sur quelle méthode reposent les estimations relatives aux quantités nécessaires et quelles sont les limites liées aux données recueillies ?
- L'application des nouvelles recommandations se circonscrira-t-elle initialement à un certain nombre de districts puis s'étendra-t-elle ensuite à l'ensemble du territoire, ou envisage-t-on une diffusion nationale ?
- A-t-on pu évaluer le degré d'adhésion dans le temps de l'ensemble des établissements de santé/districts aux nouvelles directives formulées ?

estimations liées à une demande potentielle, préalablement à une mise en introduction d'envergure nationale.

L'administration thérapeutique de sels de zinc étant très récente et les études prospectives relatives à son utilisation présentant un certain nombre de difficultés, peut-être sera-t-il nécessaire d'effectuer des estimations préliminaires à l'intention des fabricants désirant planifier leur production. Ces estimations seront régulièrement contrôlées et adaptées en fonction de l'évolution des données.

Les estimations établies contribueront par la suite à chiffrer le coût des besoins et à déterminer les quantités à distribuer en fonction des budgets alloués et des exigences relatives aux stocks tampon. On veillera donc à rapidement déterminer de quelles contributions financières bénéficiera l'approvisionnement en zinc - celle du Ministère de la Santé, de partenaires donateurs, et dépenses consenties par les particuliers - de manière à établir les implications budgétaires associées au processus de quantification.

4.2.2.4 Production locale

La question d'une production locale s'applique aux SRO et au zinc.

Si les SRO sont produits localement, il importe de s'assurer que la transition vers leur nouvelle formulation s'accompagne d'une production conforme aux règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF). Toute négligence dans la fabrication des SRO est en effet susceptible d'entraîner de graves problèmes. Si les proportions ne sont pas scrupuleusement contrôlées par exemple, il résultera du conditionnement une concentration vraisemblablement trop élevée de l'un des composants. De même, si l'intégralité du sachet n'est pas versé dans l'eau, une trop forte concentration de potassium, par exemple, pourra se révéler fatale. Il importe donc que la production locale de SRO se conforme aux règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique et présente ainsi toutes les garanties de qualité ; et il est en outre souhaitable que les fabricants possèdent une parfaite maîtrise de ces BPF et s'y conforment. Des directives récemment mises à jour sont disponibles en la matière auprès de l'OMS/CAH, et ont également été intégrées au CD ROM décrit plus haut.

Il importe d'évaluer les capacités locales de production des sirops et des comprimés de zinc. Leur fabrication ne devra être envisagée qu'à la condition de se conformer aux monographies de la United States Pharmacopeia (USP) et aux règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF). Si un fabricant local se trouve par exemple dans l'incapacité de produire des comprimés dans une formulation appropriée (dotée des propriétés nécessaires à une présentation dispersible et dénuée de goût), il lui faudra solliciter une assistance extérieure.

En l'absence de capacités de production locales ou encore si la législation relative à l'importation de matières premières est désavantageuse (certains pays doivent par exemple s'acquitter de taxes substantielles pour importer des matières premières), il conviendra de planifier un approvisionnement extérieur en sirops et en comprimés de zinc. Demeure néanmoins la possibilité de développer des capacités locales afin d'intervenir sur le conditionnement et de joindre aux comprimés de zinc une note explicative rédigée dans le dialecte local, ou de s'assurer que le conditionnement initial correspond à un traitement complet. Une autre alternative consiste à élaborer une "trousse de prise en charge de la diarrhée" dans laquelle on aura joint de manière attractive sachets de SRO, comprimés de zinc et brève notice explicative. Il importe d'être particulièrement vigilant au sujet de la seconde recommandation, considérant qu'un certain nombre de pays privilégient l'utilisation de liquides disponibles à domicile plutôt que celle de SRO, et que l'on administre rarement des SRO aux enfants non déshydratés. Du zinc devra néanmoins être

administré à tout enfant atteint de diarrhée, qu'il présente ou non une déshydratation. La clé de voûte du traitement d'épisodes diarrhéiques demeure la TRO, mais il importe de ne pas créer de confusion dans l'esprit des personnes en charge d'un enfant atteint de diarrhée en les obligeant à se procurer le lot des deux produits lorsque seuls les sels de zinc sont nécessaires, en plus des liquides disponibles à la maison.

4.2.2.5 Approvisionnement

"Un système d'approvisionnement en médicaments est efficace lorsqu'il garantit la disponibilité de produits pharmaceutiques appropriés, en quantités correctes, à des prix raisonnables, et en conformité avec les normes qualitatives établies" ¹. L'encadré 6 récapitule les questions à considérer au moment de développer un système d'approvisionnement pour la nouvelle formulation de SRO et pour le zinc.

Il arrive fréquemment qu'approvisionnement et financement de cet approvisionnement relèvent de programmes ou de ministères distincts. Il conviendra donc de coordonner les activités de manière à ce que formalités financières et mécanismes d'approvisionnement soient envisagés simultanément.

Dans le cadre de l'application des directives associant la nouvelle solution de SRO et l'administration thérapeutique de sels de zinc aux enfants atteints de diarrhée, un système d'approvisionnement qui prend en compte le processus de distribution (intégrant à la fois les secteurs public et privé) doit être développé. Le système en question devra donc être conçu de manière à grouper l'acheminement des deux produits. Quoique ne bénéficiant pas de recul s'agissant du zinc, on veillera par contre, s'agissant de la nouvelle solution de SRO, à tenir compte des délais d'approvisionnement², de livraison, du niveau des stocks et des chiffres disponibles en matière de consommation.

Ce système d'approvisionnement tiendra également compte de la méthode d'achat privilégiée, à savoir dans le cadre d'un contrat soumissionné par appel d'offres ou en direct. Il a été débattu de manière approfondie des atouts et des désavantages de chacune de ces méthodes dans d'autres documents de référence¹. Bénéficier des meilleurs tarifs en vigueur implique généralement de lancer un appel d'offres. S'agissant du zinc cependant, le nombre de fournisseurs actuels étant limité, il est vraisemblable que le coût-avantage d'une telle démarche ne présente pas d'intérêt. En fonction des sources de financement, et si le zinc a été répertorié parmi l'ensemble des produits

Encadré 6. Questions à considérer au moment de développer un système d'approvisionnement pour la nouvelle formulation de SRO et pour le zinc

- Quelles sont les procédures et/ou systèmes en vigueur s'agissant de la gestion de l'approvisionnement ?
- Quels sont les mécanismes d'approvisionnement en vigueur : centralisés (communs à tous) ou décentralisés ?
- Les mécanismes en vigueur sont-ils clairs et efficaces ?
- De quels financements dispose-t-on pour les commandes de la nouvelle solution de SRO et pour celle de zinc ?
- Dispose-t-on d'une source d'approvisionnement local s'agissant de la nouvelle solution de SRO et/ou du zinc ou devra-t-on procéder à leur importation ?
- Quelle est la durée estimée du processus d'approvisionnement, entre le choix du produit et sa livraison ?
- Dispose-t-on d'un système de suivi des commandes effectuées et de garanties liées à l'application du contrat d'approvisionnement ?
- Dispose-t-on d'un système de garantie de qualité dans le cadre du processus d'approvisionnement (accréditation des fournisseurs, respect des BPF, etc.) ?
- Apparaît-il nécessaire de procéder à un nouveau conditionnement du produit, et si tel est le cas, à qui en reviendra la responsabilité ?
- Un conditionnement spécifique doit-il être envisagé au départ, et si tel est le cas, à qui reviendra la responsabilité de l'effectuer ?

¹ Management Sciences for Health and World Health Organization. 1997. *Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals*. 2d ed. Hartford, CT: Kumarian Press.

² Délai s'écoulant entre le moment auquel la commande du produit est passée et celui où les établissements de santé en prennent livraison.

pharmaceutiques, la formulation de zinc devra être obtenue auprès de l'un des fabricants accrédités par l'UNICEF, ou pour le moins, auprès d'un fabricant se conformant à l'ensemble des règles de bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique (BPF). Au moment où nous rédigeons le présent document, l'UNICEF répertorie les fabricants de comprimés de zinc qualifiés, de manière à déterminer quels sont ceux qui répondent aux normes d'accréditation qu'il a lui-même fixées. Selon toute vraisemblance, d'ici la fin de 2006, l'UNICEF aura dressé la liste des fabricants susceptibles d'être accrédités et les pays pourront alors se procurer des comprimés de zinc par son intermédiaire.

On veillera également à prendre les dispositions nécessaires concernant le conditionnement du zinc si toutefois celui du produit choisi est inapproprié (ne correspond pas à un traitement complet) ou encore s'il convient de joindre les SRO aux comprimés de zinc. Si tel est le cas, il conviendra de déterminer à quelle entreprise confier la responsabilité de procéder à un nouveau conditionnement. Si l'on destine le zinc aux secteurs public et privé, il conviendra en outre de déterminer si deux présentations distinctes sont nécessaires. Le libellé de la notice explicative du produit présente également certaines exigences dont il faudra tenir compte de manière à ce que prescripteur et consommateur soient correctement informés de son usage.

Indépendamment de la méthode d'approvisionnement choisie, il importe d'élaborer des mécanismes susceptibles de garantir la qualité des produits acquis. De telles garanties pourront être sollicitées en amont ou en aval des appels à soumission. On veillera en outre à se doter d'un système susceptible de contribuer au suivi des garanties de qualité offertes par les fabricants, à l'évaluation des contrôles de qualité effectués et au traitement de toute question sensible.

Une fois entérinés les documents relevant de l'offre de soumission, on engagera le processus d'approvisionnement habituel et on contrôlera l'exécution de la procédure incombant au fournisseur. Un appui technique se révèle parfois nécessaire au cours du processus d'approvisionnement. Si tel est le cas, il conviendra de solliciter et de passer contrat auprès d'une assistance technique qualifiée.

4.2.2.6 Mode de distribution

Une fois que les nouvelles directives pour la prise en charge des maladies diarrhéiques auront été entérinées et incluses dans les Directives Nationales, avec mandat de les faire appliquer, et qu'un mode d'approvisionnement fiable aura été déterminé, il conviendra d'analyser et éventuellement de renforcer le système de distribution. Il faut toujours garder à l'esprit que les sels de zinc constituent un complément thérapeutique à la solution de SRO dans la prise en charge des cas de diarrhée. En conséquence, il convient de systématiquement encourager leur utilisation conjointement à la solution de SRO ou à d'autres liquides recommandés localement.

Afin d'assurer une couverture optimale, il importe d'organiser la distribution du zinc et des SRO tant au niveau du secteur public que privé. Ce chapitre s'articule exclusivement autour des mécanismes mis en place auprès du secteur public, s'agissant notamment des établissements de santé, des services pédiatriques (au sein desquels un personnel de santé qualifié classe les enfants malades et prodigue des conseils aux parents/aux personnes en charge de ces enfants), des programmes de santé de proximité ('semaines pour la santé infantile' organisées bi-annuellement, campagnes de sensibilisation, opérations antipoliomyélitiques ou toute autre intervention destinée à mobiliser la population) ou d'agents de santé communautaires. Lorsque le zinc est utilisé dans un but thérapeutique, il importe d'assurer sa distribution par l'intermédiaire du même réseau que celui de la nouvelle formulation de SRO, plutôt que d'élaborer un réseau parallèle. Un tel système est susceptible de présenter certaines lacunes auxquelles il conviendra de remédier de manière à pouvoir assurer une disponibilité constante de l'un et l'autre des deux produits.

Les réseaux nationaux de distribution du zinc et de la nouvelle formulation de SRO varieront en fonction des mécanismes établis auprès du secteur public et selon qu'un centre national de gestion des stocks de produits pharmaceutiques interviendra ou non dans leur acheminement. Il est donc essentiel de déterminer quel type de système propre au secteur public est jusque-là privilégié dans chacun des pays concernés. S'il s'agit d'un système de "livraison par commande", les établissements de santé procèdent en fonction des besoins qu'ils ont eux-mêmes établis et commandent médicaments et matériels auprès d'un centre national de gestion des stocks de produits pharmaceutiques ou auprès d'un fournisseur. Dans le cas d'un système de "livraison d'office", c'est le centre national de gestion des stocks de produits pharmaceutiques qui détermine le type et les quantités de médicaments et de matériels à adresser aux établissements de santé sur la base des informations dont il dispose s'agissant de leurs besoins particuliers.

Il importe d'analyser le système de distribution en place et d'estimer la disponibilité des produits pharmaceutiques aux niveaux périphériques de manière à déterminer les atouts et les lacunes du système et d'intervenir de telle sorte que ces dernières ne nuisent pas à l'application des directives. L'acheminement des produits et leur stockage aux niveaux national et périphérique sont des éléments qu'il importe également d'évaluer.

Un autre élément majeur consiste à déterminer s'il convient d'opter pour une totale gratuité du traitement par le zinc et la nouvelle solution de SRO, ou si un prix lui sera associé, dans les pays bénéficiant d'un dispositif de couverture des frais et appliquant une taxe pour utilisation des services publics par exemple ; auquel cas, les frais engagés pourraient s'élever au prix d'achat du produit majoré d'une marge ou relever d'un tarif conventionné.

4.2.2.7 Gestion des stocks

Les mécanismes de gestion doivent être évalués et améliorés, ou éventuellement créés s'ils n'existent pas dans tous les centres de santé. Il s'agit là d'appliquer des procédures rigoureuses et ainsi d'éviter toute rupture de stock et de limiter les pertes imputables à la durée de conservation d'un produit. L'encadré 7 récapitule les questions à considérer en la matière.

On veillera donc à développer des mécanismes et des outils de gestion, y compris des registres de stock, susceptibles de garantir une saisie et une mise à jour régulières ainsi qu'un contrôle physique des stocks. Si l'on dispose d'un logiciel informatique, peut-être sera-t-il nécessaire de le paramétrer de manière à ce qu'il intègre les données liées à la gestion des nouveaux produits recommandés. Il conviendra également de s'assurer que la date de validité n'expire pas avant que les produits aient été utilisés et que tout stock périmé soit convenablement retiré des locaux de stockage.

4.2.2.8 Mode de distribution propre au secteur privé

Le choix des mécanismes de distribution propres au secteur privé varieront d'un pays à l'autre, et selon toute vraisemblance d'une région à l'autre au sein d'un même pays. Une rapide évaluation de ces mécanismes contribuera à en estimer les atouts et les lacunes et à déterminer le type de structures privées (hôpitaux,

Encadré 7. Questions à considérer en matière de gestion des stocks

- De quels mécanismes de contrôle des stocks dispose-t-on ? Sont-ils fiables ? Un contrôle physique des stocks est-il assuré une fois par an au minimum ?
- Quelle est la fréquence moyenne de renouvellement des stocks ? A-t-on développé des directives et des mécanismes susceptibles d'assurer la constitution de stocks à échéance de la durée de validité des produits et pour l'ensemble des niveaux concernés ?
- Dispose-t-on de systèmes d'information sur la gestion des stocks efficaces pour contrôler les flux de marchandises ?
- Un contrôle rigoureux de la durée de conservation des produits pharmaceutiques est-il assuré à tous les niveaux de la chaîne logistique existante ? De quels systèmes dispose-t-on pour assurer la prise en charge des stocks périmés ?
- A-t-on mis en place des mesures de sécurité adéquates pour prévenir le vol des produits stockés ?

pharmacies, officines) susceptibles d'assurer la distribution de la nouvelle formulation de SRO et du zinc. Cette évaluation contribuera à déterminer le réseau logistique le plus approprié pour l'acheminement de ces deux produits spécifiques. On veillera en outre à planifier le processus de travail susceptible d'être engagé en collaboration avec ces prestataires privés, y compris avec les structures sans but lucratif (les ONG et les dispensaires religieux, par exemple), considérant leur contribution majeure à la couverture de soins de santé dans de nombreux pays.

Il est essentiel de guider les prestataires privés s'agissant des nouvelles directives pour la prise en charge des épisodes diarrhéiques chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Il importe également d'informer l'ensemble des associations professionnelles et des autres organismes concernés des raisons et des données scientifiques motivant l'adoption de nouvelles recommandations et l'application de nouvelles directives thérapeutiques.

Dans les pays où le secteur privé gère une grosse partie des médicaments utilisés dans le traitement des enfants âgés de moins de 5 ans, il importe de l'encourager à disposer de la nouvelle formulation de SRO et du zinc (à la fois sous forme de sirop et de comprimés) et d'émettre à son intention toutes les recommandations nécessaires à leur bon usage. Dans les pays dotés d'un secteur privé extrêmement entreprenant (actif dans l'obtention de franchises ou de certificats d'agrément, par exemple), on veillera à ce que la nouvelle solution de SRO et le zinc apparaissent dans les programmes et les matériels de formation, et soient également portés sur la liste des médicaments autorisés à la vente et aux mécanismes de contrôle. Dans certains pays et en fonction du contexte rencontré, on pourra envisager de mettre en place un *marketing* social pour le zinc.

Dans les pays bénéficiant de la présence de bénévoles intervenant indépendamment des services de soins publics, il conviendra d'analyser de quelle manière assurer leur participation au processus d'application des nouvelles directives. Une telle démarche contribuera à clarifier les lacunes subsistant tant au niveau de la formation que des compétences nécessaires à l'application de nouveaux choix thérapeutiques et facilitera en outre la compréhension des facteurs de motivation et de soutien propres à chaque groupe de population/à chaque contexte culturel.

4.2.2.9 Examen des mécanismes de contrôle de qualité

Les meilleures garanties dont on dispose dans le cadre de l'application des nouvelles recommandations reposent sur l'efficacité des produits, sur leur innocuité (pharmacovigilance), sur leur qualité et sur les contrôles effectués en aval de leur commercialisation. Certains pays sont peut-être déjà dotés de services de surveillance contribuant au contrôle de la production des SRO. De tels services n'existent cependant pas systématiquement s'agissant des autres produits pharmaceutiques, et sont purement et simplement inexistantes dans le cas des compléments nutritionnels. Exercer un contrôle de qualité lors du processus de fabrication est essentiel et constitue la meilleure garantie de fiabilité du produit. Participer au renforcement des compétences au sein même des structures assurant déjà la collecte de telles informations pour d'autres médicaments essentiels devrait être envisagé, de manière à optimiser le recours aux ressources humaines existantes.

Pharmacovigilance

- Effets indésirables associés à la nouvelle solution de SRO

Parce que la nouvelle solution de SRO contient une moindre quantité de chlorure de sodium, il a été suggéré que son administration risquait d'accentuer la fréquence de l'hyponatrémie. Des études conduites pour évaluer l'efficacité de la nouvelle solution de SRO ont en effet démontré que malgré une efficacité supérieure à celle de l'ancienne solution de SRO, l'administration de la nouvelle solution de SRO présentait un risque accru

d'hyponatrémie asymptomatique transitoire. Des enquêtes de pharmacovigilance ont donc été entreprises au Bangladesh et en Inde dans le but de déterminer si ce risque accru d'hyponatrémie asymptomatique transitoire, constaté dans le cadre restreint d'observations effectuées en centre hospitalier, était aussi observé quand la nouvelle solution de SRO était utilisée à une plus grande échelle. Les résultats de ces deux enquêtes conduites auprès de plus de 100 000 adultes et enfants hospitalisés lors d'épisodes diarrhéiques ont montré très clairement que l'administration de la nouvelle solution de SRO n'était aucunement associée à un risque accru d'hyponatrémie asymptomatique ou même symptomatique. Les résultats obtenus au Bangladesh ont en fait démontré une incidence de l'hyponatrémie symptomatique transitoire inférieure de 50 % après introduction de la nouvelle solution de SRO par rapport à l'époque où seule l'ancienne solution de SRO était disponible.¹

■ Effets indésirables associés aux compléments en zinc

Aucun effet indésirable majeur n'a jusque-là été associé à l'administration de zinc, sous quelque forme que ce soit, lors d'épisodes diarrhéiques. Des études ont été conduites respectivement dans le cadre d'essais d'efficacité auprès de 9 100 enfants répartis dans deux groupes, l'un placebo, le second sous traitement actif, et de 12 000 autres enfants lors d'essais d'efficacité de plus grande envergure. Les doses de zinc administrées quotidiennement variaient entre 5 et 45 mg. Les résultats de ces études ont permis de conclure à une bonne tolérance du zinc, toutes présentations confondues, et à l'absence d'effets indésirables distincts, selon les sels de zinc administrés (sulfate, acétate ou gluconate).

De fait, le seul effet indésirable constaté lors de l'administration de zinc est limité à des vomissements. Sur les sept essais ayant conclu à l'occurrence de vomissements, seuls deux d'entre eux ont fait état de vomissements plus importants parmi les enfants ayant reçu un traitement actif, en comparaison de ceux à qui l'on avait administré un placebo. Les résultats d'un essai ont noté des vomissements plus importants dans le groupe sous traitement actif lorsque le zinc était administré en association avec d'autres micro-éléments nutritifs.

Quatre essais ont en outre contribué à évaluer l'impact du zinc sur les teneurs en cuivre dans l'organisme. Trois de ces essais ont permis de conclure à l'absence de différence dans les teneurs sérologiques en cuivre après supplémentation en zinc. Un seul de ces essais a montré une diminution significative du taux de cuivre chez les enfants à qui l'on avait administré du zinc par rapport à ceux qui n'en avaient pas absorbé. Toutefois, cette observation n'a été faite que chez des enfants malnutris et atteints de diarrhée persistante. Globalement, aucun élément significatif n'a permis de conclure à d'éventuels effets indésirables d'une supplémentation en zinc de courte durée sur les teneurs en cuivre dans l'organisme.

Outre les essais menés dans le cadre d'un traitement anti-diarrhéique, plusieurs autres études ont été conduites dans le but d'évaluer l'efficacité du zinc dans le traitement de la pneumonie, du paludisme, de la rougeole, et de rhumes communs. Au cours de ces études, une dose thérapeutique proche de 20 mg était administrée quotidiennement durant toute la durée de l'épisode pathologique considéré, soit dans la plupart des cas, durant moins de deux semaines. Les études en question ont permis de conclure à l'absence d'effet indésirable majeur associé à la supplémentation en zinc.

¹ Alam NH, Yunus M, Faruque ASG, et al. Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrhoeal disease with reduced osmolality oral rehydration solution. JAMA, August 2, 2002; 296:567-573

- Enregistrement d'éventuels effets indésirables

Quoique l'ensemble des documents scientifiques fassent jusque-là état de l'absence d'effet indésirable associé à l'administration de la nouvelle solution de SRO ou à celle de zinc, une fois les traitements diffusés à une plus grande échelle, il conviendra d'élaborer des mécanismes susceptibles de contribuer au recensement de tout effet indésirable associé à leur utilisation. Mettre en place une méthode d'analyse de données régulièrement recueillies auprès des établissements de santé ou dans le cadre d'études spécifiques pourra y contribuer. Il conviendra d'associer un tel système de contrôle d'éventuels effets indésirables aux autres systèmes en vigueur pour d'autres médicaments. Des formulaires destinés à l'enregistrement des différents effets indésirables devront être fournis aux établissements de santé. Il conviendra en outre de désigner une personne à chaque niveau du système de santé chargée d'enregistrer ces données, et de mettre en place un système de rétro-information à l'intention du niveau central de soins.

Surveillance de la qualité des produits

Il est essentiel de surveiller la qualité des produits distribués à tous les niveaux du système de santé, de manière à garantir la fiabilité de la nouvelle solution de SRO et des sirops et/ou comprimés de zinc commercialisés. Dans cette perspective, on concevra un système d'assurance de qualité couvrant à la fois la phase d'enregistrement du produit concerné, son approvisionnement et sa distribution dans les secteurs public et privé. Un tel système sera en outre doté de mécanismes destinés à assurer le retrait du réseau d'approvisionnement de tout produit jugé indésirable.

Il conviendra également que le fabricant assure un contrôle régulier de la qualité de ses produits par lots.

4.3 Suivi et évaluation

Le suivi et l'évaluation sont des éléments essentiels de la planification et de l'application des nouvelles recommandations. Il importe d'organiser très tôt ce suivi et cette évaluation et de les intégrer au processus d'application de telle sorte que les données recueillies contribuent à guider toute modification nécessaire. Il est essentiel de développer un programme de suivi et d'évaluation doté d'indicateurs fiables des progrès réalisés et des résultats obtenus en fonction des objectifs d'application définis initialement. Mener une analyse de situation préalablement à l'introduction de la nouvelle solution de SRO et du zinc dans le traitement des épisodes diarrhéiques contribuera en outre à guider le processus d'application et constituera une démarche initiale. Il conviendra que cette analyse de départ intègre des données de base sur la disponibilité de la nouvelle SRO et du zinc, et sur les types de prise en charge des cas de diarrhée en vigueur dans les secteurs public et privé.

Au nombre des mécanismes destinés à assurer la surveillance et l'amélioration de la qualité des services de santé, il conviendra d'envisager la mise en place de procédures et de programmes spécifiques de suivi et de contrôle destinés à préserver la constance des activités de prise en charge des cas de diarrhée aussi bien dans le secteur public que dans le secteur privé. Il conviendra en outre de procéder au suivi de l'utilisation du zinc et d'évaluer son impact sur le taux d'utilisation des antibiotiques dans le traitement de la diarrhée, et de s'assurer que l'administration de zinc ne remplace pas celle des SRO.

Peut-être sera-t-il nécessaire de mettre en place une formation aux techniques de surveillance et d'élaborer également des mécanismes de rétro-information si l'on n'en dispose pas encore.

L'ensemble des outils de suivi et d'évaluation développés afin de surveiller l'introduction thérapeutique du zinc seront analysés et le cas échéant actualisés, de manière à se conformer à d'éventuelles modifications apportées aux stratégies mises en place.

Outre le système d'information sur la gestion des questions de santé, l'ensemble des enquêtes démographiques et de santé (Demographic Health Survey - DHS) et des études spécifiques préalablement réalisées permettront de rassembler des données de suivi et d'évaluation. Le choix de la source d'information susceptible d'être utilisée sera fonction du contexte particulier du pays et du type de système d'information en vigueur. Au nombre des systèmes existants, on compte les —

- DHS - Ces enquêtes réalisées auprès des ménages fournissent des données représentatives au niveau national sur un large éventail d'indicateurs de suivi et d'évaluation de l'impact des actions engagées. Ces enquêtes constituent une source précieuse d'informations sur les pratiques des personnes en charge d'un enfant.
- Enquêtes en grappes à indicateurs multiples (MICS) - Il s'agit là d'enquêtes conduites auprès des ménages.
- Systèmes d'information sur la gestion des questions de santé - La plupart des pays disposent d'un système d'information sur la gestion des questions de santé fournissant des données de base sur les taux de mortalité et de morbidité.
- Des systèmes d'information sur la gestion des produits pharmaceutiques peuvent exister dans certains pays afin de fournir des informations sur la gestion des stocks de produits pharmaceutiques.
- Systèmes de suivi de la pharmacovigilance et des effets indésirables associés à l'utilisation de produits pharmaceutiques
- Etudes spécifiques - Faute de disposer de données suffisamment fiables pour procéder au suivi de l'application des directives, il est parfois nécessaire de mener des recherches spécifiques destinées à recueillir des données particulières (enquêtes menées auprès d'établissements de santé sur les formalités de sortie d'un patient, dans le cadre d'une évaluation rétrospective ou pour obtenir des registres de stocks, par exemple).

Un certain nombre d'indicateurs de suivi et d'évaluation sont énumérés ci-dessous —

- % d'agents de santé formés à la prise en charge des cas de diarrhée, y compris à l'utilisation de la nouvelle solution de SRO et à l'utilisation du zinc dans le cadre d'un traitement d'une durée de 10 à 14 jours.
- Quantités de sachets de la nouvelle solution de SRO et de sels de zinc disponibles auprès du centre national de gestion des stocks de produits pharmaceutiques.
- % d'établissements de santé, de locaux de stockage et de structures privées disposant de SRO et de sels de zinc.
- % d'établissements ayant connaissance des nouvelles recommandations thérapeutiques, c'est-à-dire disposant du guide de planification de la PCIME mis à jour.
- Parmi les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de diarrhée, % de ceux à qui l'on a prescrit ou aux parents desquels on a vendu du zinc et la nouvelle solution de SRO.
- Parmi les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de diarrhée, % de ceux à qui l'on a administré des sels de zinc durant 10 à 14 jours, en complément de la nouvelle solution de SRO.

-
- % de personnes en charge d'un enfant atteint de diarrhée ayant été informées de l'opportunité d'administrer des compléments de zinc lors d'un épisode diarrhéique.
 - % de prestataires de soins de santé convaincus de l'efficacité des compléments de zinc dans le traitement d'un enfant âgé de moins de 5 ans atteint de diarrhée.

Résumé des données scientifiques disponibles

1. Administration de zinc lors du traitement d'un épisode de diarrhée aiguë

Durée de l'épisode diarrhéique

Si l'on considère le temps écoulé entre le moment où le patient a été sélectionné afin d'intégrer une étude et celui de sa guérison, l'analyse conduite montre clairement tout l'intérêt que présente la supplémentation en zinc au cours d'un épisode de diarrhée aiguë. Onze des 12 études réalisées sur ce sujet ont contribué à établir que la supplémentation en zinc était associée à une réduction de la durée de l'épisode diarrhéique, et dans 8 de ces études la réduction était statistiquement significative. Une méta-analyse de l'ensemble de ces enquêtes montre que la supplémentation en zinc permet de réduire la durée d'un épisode diarrhéique de 25 %.

Pourcentage d'épisodes diarrhéiques de plus de sept jours

Cinq de ces enquêtes ont enregistré le pourcentage d'épisodes diarrhéiques d'une durée supérieure à 7 jours. Les résultats de l'ensemble de ces études ont permis d'observer une tendance à la diminution du nombre d'épisodes diarrhéiques d'une durée supérieure à 7 jours chez les enfants recevant une supplémentation en zinc, et dans l'une de ces études la différence était statistiquement significative. Là encore, une méta-analyse de l'ensemble de ces études indique que la supplémentation en zinc permet de diminuer jusqu'à 25 % la proportion des épisodes diarrhéiques de plus de sept jours, et par voie de conséquence permet de diminuer la proportion des cas de diarrhée devenant persistante.

Volume des selles

Huit études ont enregistré des données sur le volume ou la fréquence des selles émises. Dans toutes ces études la supplémentation en zinc a été associée à une diminution du volume ou de la fréquence des selles. Dans cinq d'entre elles cette diminution était statistiquement significative. Les données issues de ces études nous permettent d'établir que la supplémentation en zinc contribue à une diminution de 30 % du volume des selles émises.

Sur la base des résultats de ces études, il a été établi que la supplémentation en zinc possédait un impact clinique très favorable sur l'évolution clinique de la diarrhée aiguë, en contribuant à réduire tant sa gravité que sa durée.

2. Administration de zinc lors du traitement d'un épisode de diarrhée persistante

Dans le but d'évaluer l'effet de la supplémentation en zinc associée à une thérapie par réhydratation orale au cours du traitement d'un épisode de diarrhée persistante, une méta-analyse a été réalisée sur les quatre essais cliniques contrôlés et randomisés (publiés ou non) ayant évalué l'impact de la supplémentation en zinc sur l'évolution de la diarrhée persistante chez des enfants âgés de moins de 5 ans.

L'analyse de régression de Cox a été utilisée pour évaluer l'effet global du zinc sur la persistance de la diarrhée, et pour en établir les effets différentiels potentiels dans des sous-groupes organisés en fonction de l'âge, du sexe, du poids pour la taille, et de la concentration initiale de zinc dans le plasma sanguin.

Les enfants avec diarrhée persistante ayant reçu une supplémentation en zinc avaient 24 % moins de risque de voir leur diarrhée continuer (95 % d'intervalle de confiance [IC] : 9 %, 37 %) et 42 % de moins de risque d'échec du traitement ou de décès (95 % IC : 10 %, 63 %) que ceux du groupe contrôle. On a en outre constaté que la supplémentation en zinc avait tendance à avoir un plus grand effet sur les enfants âgés de moins de 12 mois de sexe masculin ou sur ceux qui étaient malnutris ou dont la concentration en zinc dans le plasma sanguin était moins élevée au départ.

L'ensemble des résultats de cette analyse a permis d'établir que la supplémentation en zinc contribuait à réduire tant la durée que la gravité des épisodes de diarrhée persistante.

3. Administration de zinc dans le cadre de la prévention d'épisodes de diarrhée aiguë et persistante

La méta-analyse d'un ensemble d'essais contrôlés et randomisés réalisés chez des enfants originaires de pays en développement a permis d'évaluer les effets de la supplémentation en zinc sur la prévention de la diarrhée (aiguë et persistante). Au cours de ces essais, il a été administré au minimum la moitié de la dose quotidienne de zinc recommandée aux Etats-Unis d'Amérique (U.S. Recommended Daily Allowance (RDA) pour les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans le cadre de sept de ces essais, qualifiés de "continus", une dose de zinc égale ou deux fois supérieure au RDA a été administrée cinq à sept fois par semaine pendant toute la durée de la surveillance ; et dans le cadre de trois d'entre eux, qualifiés "d'essais à court terme", une dose de zinc deux à quatre fois supérieure au RDA a été administrée quotidiennement durant deux semaines, suivies de deux à trois mois de surveillance. L'impact de ces essais sur la prévention de la diarrhée a été évalué de manière globale et aussi en fonction de l'âge, de la concentration initiale de zinc dans le plasma sanguin, de l'état nutritionnel et du sexe.

Au terme des essais continus, on a constaté que l'incidence de la diarrhée était réduite de 18 % parmi les enfants à qui l'on avait administré une supplémentation en zinc (odds ratio (OR) 0,82 [95 % IC 0,72 à 0,93]), et que la prévalence de la diarrhée était réduite de 25 % (OR 0,75 [95 % IC 0,63 à 0,88]). La supplémentation en zinc n'a par contre généré aucune différence significative entre les sous-groupes mentionnés plus haut.

Au terme des essais de courte durée, il a été établi que les effets de la supplémentation en zinc étaient similaires à ceux constatés dans le cadre des essais continus : on a constaté que l'incidence de la diarrhée était réduite de 11 % (OR 0,89 [95 % IC 0,62 à 1,28]), et la prévalence de la diarrhée était réduite de 34 % (OR 0,66 [95 % IC 0,52 à 0,83]) chez les enfants à qui l'on avait administré une supplémentation en zinc.

En conclusion, l'administration thérapeutique de zinc (en continue ou sur de courte durée) à des enfants originaires de pays en développement est associée à une réduction significative de la diarrhée.

4. Administration de zinc dans le cadre du traitement et de la prévention d'épisodes de diarrhée sanglante

De nombreuses études ont contribué à établir que la supplémentation en zinc (en continue ou sur de courte durée) avait un impact bénéfique sur la prévalence de la dysenterie dans le mois qui suivait l'administration de zinc.

En outre, les études réalisées au cours de shigellose aiguë ont montré que la supplémentation en zinc améliorait significativement la production d'anticorps shigellicides et augmentait les proportions de lymphocytes B circulants, de cellules plasmiques, et d'immunoglobulines spécifiques IgA. Pour l'ensemble de ces raisons, il apparaît évident qu'une supplémentation en zinc devrait être administrée à tout enfant atteint de diarrhée sanglante, en complément de son traitement antibiotique.

5. Administration de compléments en zinc et évaluation de son coût-efficacité

Dans le cadre d'une étude récemment publiée, une analyse a été conduite sur le coût différentiel, les effets et le coût-efficacité de la supplémentation en zinc en tant que complément thérapeutique du traitement couramment prescrit aux enfants atteints de diarrhée aiguë, y compris à ceux présentant une dysenterie. A la suite de cette analyse, une nouvelle évaluation du coût-efficacité de la prise en charge standard par administration de SRO a été effectuée.

Un arbre de décision a été utilisé de manière à présenter les résultats cliniques et les coûts escomptés de quatre stratégies thérapeutiques distinctes. La République-Unie de Tanzanie a été sélectionnée comme site de référence, et l'ensemble des calculs effectués se sont fondés sur des données épidémiologiques, cliniques et économiques particulièrement précises. Une analyse probabiliste du coût-efficacité a été effectuée par la méthode de simulation de Monte-Carlo.

Les données issues de cette étude ont montré que le coût-efficacité de la solution de SRO était en fait inférieur à ce que l'on estimait initialement. Il a par contre été démontré que l'utilisation thérapeutique de zinc avait une incidence favorable sur le coût-efficacité de la prise en charge standard d'épisodes de diarrhée accompagnés ou non de dysenterie. Les résultats obtenus sont particulièrement sensibles aux taux de mortalité enregistrés lors d'épisodes de diarrhée non accompagnés de dysenterie, mais demeurent également très positifs dans l'ensemble des scénarios les plus pessimistes.

Les données scientifiques issues de cette étude sont suffisantes pour que l'on estime opportun d'encourager l'introduction du zinc dans la prise en charge standard des cas de diarrhée aiguë, accompagnés ou non de dysenterie.

6. Administration de zinc et utilisation abusive des antibiotiques

L'utilisation abusive d'antibiotiques lors d'épisodes diarrhéiques constitue l'un des principaux facteurs d'accroissement de la résistance aux antibiotiques dans les pays en développement. Les données issues d'une étude conduite dans une zone rurale du Bangladesh ont montré que les antibiotiques y représentaient 26 % de l'ensemble des achats de médicaments, et étaient principalement destinés à des enfants dont l'âge oscillait entre 0 et 4 ans, lors d'épisodes diarrhéiques. Dans 48 % des cas, les doses achetées couvraient moins d'une journée de traitement antibiotique. De telles pratiques sont vraisemblablement restées sans effet sur l'état de santé de l'enfant malade et sont susceptibles d'avoir généré l'émergence et la persistance de microorganismes résistants.

L'administration de zinc au cours de la diarrhée a montré son efficacité dans les essais cliniques contrôlés, et il serait intéressant de déterminer si la possibilité d'utiliser des sirops de zinc au cours du traitement de la diarrhée pourrait satisfaire la demande en médicament pour la diarrhée, du coup réduisant le recours aux antibiotiques, sans risque d'interaction négative avec la thérapie par réhydratation orale (TRO).

En la matière, une étude a été réalisée à Matlab, une communauté du Bangladesh. Trente zones d'intervention ont été définies à proximité du centre hospitalier de Matlab, chacune incluant approximativement 200 enfants âgés de 3 à 59 mois. Un agent de santé communautaire était en fonction dans chacun de ces groupes. L'ensemble des enfants âgés de 3 à 59 mois ont participé à cette étude.

Les données recueillies ont montré que l'utilisation d'antibiotiques lors d'épisodes diarrhéiques diminuait de 70 % parmi les enfants à qui l'on avait donné une supplémentation en zinc. On a en outre constaté que les visites auprès d'un médecin de village ou d'un pharmacien étaient dans ce cas précis nettement moins nombreuses. Consulter un médecin de village ou un pharmacien constitue d'ordinaire l'un des principaux indices de l'usage inopportun d'antibiotiques. Ces résultats démontrent que l'intérêt de l'administration de zinc va bien au-delà d'une simple réduction de la morbidité et de la mortalité infantile. Associée à des programmes d'éducation à la santé et à une thérapie par réhydratation orale (TRO), elle peut contribuer à réduire l'usage inapproprié des antibiotiques, responsable du développement d'agents pathogènes résistants.

Références

1. Directives thérapeutiques établies dans le cadre de la lutte contre les maladies diarrhéiques

WHO/UNICEF. *Joint Statement - Clinical Management of Acute Diarrhoea*. WHO/FCH/CAH/04.7 May 2004.

WHO/UNICEF. *Joint Statement - Oral Rehydration Salts (ORS) - A New Reduced Osmolarity Formulation*.

<<http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/OralRehySalts.pdf>> (accessed 23.2.2006).

WHO/UNICEF. *Joint Statement on the new ORS solution Oral Rehydration Salts (ORS) Solution*. March 2002.

2. Eléments scientifiques justifiant l'administration d'une solution de SRO à osmolarité réduite

Documents essentiels

Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *British Medical Journal*, 2001, 323:81–5.

WHO Department Of Child And Adolescent Health And Development. *Reduced osmolarity oral rehydration salts (ORS) formulation – Report from a meeting of experts jointly organized by UNICEF and WHO*. UNICEF House, New York, USA, 18 July 2001. WHO/CAH/01.22

Duggan C, Fontaine O, Pierce NF, Glass RI, Mahalanabis D, Alam NH, Bhan MK, Santosham M. Scientific Rationale for a Change in the Composition of Oral Rehydration Solution. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291:2628–31.

Lectures complémentaires

Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Systems Review*, Rev. 2002, (1): CD002847.

Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Systems Review*, 2004, (4):CD003754.

Fontaine O. Actualités sur les solutions de sels de réhydratation par voie orale dans le traitement de diarrhées de l'enfant. *Med. Trop.*, 2003; 63:486-490.

3. **Éléments scientifiques justifiant l'administration de zinc**

Documents essentiels

Méta-analyses

The Zinc Investigators' Collaborative Group. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72:1516–22.

Effect of Zinc Supplementation on Clinical Course of Acute Diarrhoea. Report of a Meeting, New Delhi, 7–8 May 2001. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2001 Dec, 19(4):338–346.

Zinc Investigators' Collaborative Group. Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries – pooled analysis of randomized trials. *Journal of Paediatrics*, 1999, 135(6):689–97.

Etudes communautaires

Baqui AH, Black RE, Shams El Arifeen, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, Vaughan JP. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomized trial. *British Medical Journal*, 2002, 325:1059

Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Zaman K, Begum N, Roess AA, Santosham M. Zinc Therapy for Diarrhoea Increased the Use of Oral Rehydration Therapy and Reduced the Use of Antibiotics in Bangladeshi Children. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2004, 22(4):440–42.

Zinc et fonction immunitaire

Cousins RJ, Blanchard RK, Popp MP, Liu L, Cao J, Moore JB, Green CL. A global view of the selectivity of zinc deprivation and excess on genes expressed in human THP-1 mononuclear cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003 Jun 10, 100(12):6952–7.

Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annual Review of Nutrition*, 2004, 24:277–98.

Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, Azim T, Ameer SS, Chisti J, Andersson J. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 79:444–50

Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1998 Aug, 68(2 Suppl):447S–463S.

Lectures complémentaires

Etudes menées en milieu hospitalier

Al Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2003; 233–8.

Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc With oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 38:34–40.

Sachdev HPS, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhoea in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1988, 7:877–81.

Etudes communautaires complémentaires

Faruque ASG, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Doubleblind, randomised, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 1999, 88:154–60.

Hidayat A, Achadi A, Sunoto, Soedarno SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhoea in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, 1998, 7:237–41.

Penny ME, Peerson JM, Marin RM, Duran A, Lanata CF, Lonnerdal B, et al. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima Peru. *Journal of Pediatrics*, 1999, 135(2 Pt 1):208–17.

Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:839–44.

Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, Ulvik RJ, Molbak K, Bhan MK, Sommerfelt H. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics*, 2002, 109(5):898–903.

SRO enrichis de zinc

Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T, Kumar GT, Bhan MK, Sommerfelt H. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *Journal of Pediatrics*, 2002, 141(5):677–82.

Nourrissons

Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque ASG, Wahed MA, Nahar K, Khan AI, Khan AF, Fuchs GJ, Black RE. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005;82:605–10.

Enfants malnutris

Bhutta ZA, Nizami SQ, Isani Z. Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. *Pediatrics* 1999, 103(4):e42.

Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2000, 46(5):259–63.

Khatun UH, Malek MA, Black RE, Sarkar NR, Wahed MA, Fuchs G, et al. A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh. *Acta Paediatrica*, 2001, 90(4):3768–70.

Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D, Fuchs G. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Archives of Disease in Childhood*, 1997, 77;196–200.

Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH, et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatrica*, 1998, 87(12):1235–9.

Sachdev HP, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Annals of Tropical Paediatrics*, 1990, 10(1):63–9.

Innocuité

Bobat R, Coovadia H, Stephen C, Naidoo KL, McKerrow N, Black RE, Moss WJ. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1862–67.

Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan MK, Black RE. Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper concentration in infants. *Acta Paediatrica*, 2004, 93(5):599–602.

Etude du coût-efficacité

Robbertadt B, Strand T, Black RE, Sommerfelt H. Cost-effectiveness of zinc as adjunct therapy for acute childhood diarrhoea in developing countries. *Bulletin of the WHO*, 2004, 82:523–531.

Tan-Torres Edejer T, Aikins M, Black RE, Wolfson L, Hutubessy R, Evans DB. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *British Medical Journal*, 2005, 331:1177–84.

Documents de politique générale

Bhatnagar S, Bhandari N, Mouli UC, Bhan MK. Consensus Statement of IAP National Task Force: Status Report on Management of Acute Diarrhea. *Indian Pediatrics*, 2004, 41:335–347.

Supplémentation en zinc et croissance de l'enfant

Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *British Medical Journal*, 2001, 323(7308):314–8.

Roy SK, Tomkins AM, Haider R, Behren RH, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhoea. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 53(7):529–34.

Zinc et maladies infectieuses

Fischer-Walker CL, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annual Review of Nutrition*, 2004, 24:255–75.

Rahman MJ, Sarkar P, Roy SK, Ahmad SM, Christi J, Azim T, et al. Effects of zinc supplementation as adjunct therapy on the systemic immune responses in shigellosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 81(2):495–502.

4. Développement de programmes

Bhandari N, Mazumder S, Taneja S, Dube B, Black RE, Fontaine O, Mahalanabis D, Bhan MK. A Pilot Test of the Addition of Zinc to the Current Case Management Package of Diarrhea in a Primary Healthcare Setting. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 2005; 41:685–87.

INCLLEN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group. Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2006; 42:300-05.

Nichter M, Acuin CS, Vargas A. Introducing zinc in a diarrhoeal control program-A manual for conducting formative research.

http://www.inclentrust.org/downloads/zinc_manual_02_21_05.doc (accessed 28.02.2006).

Nasrin D, Larson CP, Sultana S, Khan TU. Acceptability of and adherence to dispersible zinc tablet in the treatment of acute childhood diarrhoea. *Journal of Health Population and Nutrition*, 2005, 23(3):215-221.

Winch PJ, Gilroy KE, Doumbia S, Patterson AE, Daou Z, Coulibaly S, Kone D, Swedberg E, Black RE, Fontaine O. Short communication: Prescription and administration of a 14 day regimen of zinc treatment for childhood diarrhea in Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006; 74(5): 880-83.

Fontaine O. Zinc et traitement de la diarrhée. *Med.Trop.*, 2006; 66:306-309.

5. Formation et directives thérapeutiques

WHO/CHD. Technical updates of the guidelines on the IMCI. Evidence and recommendations for further adaptations <http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/ISBN_92_4_159348_2.htm> (accessed 21.02.2006).

WHO. *The treatment of diarrhoea - A manual for physicians and other senior health workers*. 4th revision, 2005 ISBN 92 4 159318 0.

WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. 2005 ISBN 92 4 159233 0

WHO/CAH Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers. UNICEF, MOST, USAID, 2005.

6. Outils de sensibilisation (intégrés au CD-ROM)

Zinc Task Force. Low risk of adverse effects from zinc supplementation. MOST/USAID. 2006

Zinc Task Force. Frequently asked questions. 2006

Zinc Task Force. Moving from research to programs. 2006.

Zinc Task Force. Diarrhoea management. (PowerPoint presentation for advocacy use). 2006.

Caractéristiques des sirops et comprimés de zinc utilisés dans la prise en charge de la diarrhée

1. Dosage

- Une dose individuelle de zinc devrait contenir 10 mg ou 20 mg de zinc.
- Sirops : nécessité de comprimés de zinc de 10 mg/5 ml ou de 20 mg/5 ml.
- Comprimés : nécessité d'une concentration en zinc de 10 mg ou de 20 mg. Importance d'une présentation sécable pour les comprimés contenant 20 mg de zinc.

2. Type de sels de zinc

Les sels de zinc utilisés lors de la fabrication des sirops ou des comprimés recommandés dans la prise en charge d'épisodes diarrhéiques doivent être solubles dans l'eau. En conséquence, seuls les sels de zinc énumérés ci-dessous conviennent —

- Sulfate de zinc
- Acétate de zinc
- Gluconate de zinc

3. Type de comprimés

Les comprimés de zinc étant destinés à être administrés à des nourrissons et des enfants en bas-âge, il est donc essentiel qu'ils se présentent sous une forme dispersible. Ceci implique que la désintégration/dissolution complète du comprimé dans 5 ml d'eau potable ou dans 5ml de lait maternel prenne entre 30 et 60 secondes.

4. Présentation dénuée de goût

Les trois sels de zinc utilisés présentent un fort arrière-goût métallique qui a justifié l'utilisation de ces sels de zinc comme vomitif jusqu'au début du vingtième siècle. Les formulations pédiatriques de sels de zinc présentées soit en sirop, soit sous forme de comprimés devront en conséquence être totalement dénuées de cet arrière goût métallique pour favoriser l'acceptabilité de ces préparations par les nourrissons et les enfants en bas-âge au cours des 10 à 14 jours de traitement.

5. Coût

Il importe de maintenir le coût d'une dose de zinc aussi bas que possible. Nous suggérons donc que ce coût n'excède pas US\$ 0,02.

6. Conditionnement

Le conditionnement des comprimés ou des sirops doit correspondre à la posologie préconisée pour la durée intégrale du traitement, soit une dose quotidienne durant 10 à 14 jours (s'agissant des sirops contenant 20 mg/5 ml de zinc, le volume des flacons devrait osciller entre 50 et 75 ml; s'agissant des comprimés, une plaquette de comprimés devrait comprendre de 10 à 14 comprimés).

7. Durée de conservation

Il importe que la formulation en zinc utilisée présente une durée de conservation de deux ans au minimum.

