

Avis de la Commission

16 octobre 2002

Saisine des Directeur général de la santé et Directeur de la sécurité sociale sur les solutés de réhydratation orale (SRO) dans la diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant

Nature de la demande

Afin de pouvoir disposer des données nécessaires à l'inscription des solutés de réhydratation orale sur la liste des produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, le directeur de la sécurité sociale et le directeur général de la santé ont demandé l'avis de la commission sur les solutés de réhydratation orale actuellement sur le marché en France. En date du 17 octobre 2001, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations a émis un avis estimant le service rendu par ces produits suffisants pour leur inscription sur la liste des Produits et Prestations et proposant les conditions auxquelles devait être soumise leur prise en charge.

Un avis de projet d'inscription des solutés de réhydratation orale a été publié au journal officiel du 13 février 2002.

Depuis ce premier avis des éléments nouveaux sont intervenus dont l'émission de nouvelles recommandations par l'OMS et l'UNICEF en mai 2002. Le Directeur Général de la Santé et le Directeur de la Sécurité Sociale demandent à la Commission de mettre à jour, si nécessaire, les recommandations faites le 17 octobre 2001, en examinant plus particulièrement, la composition optimale des solutés initialement fixée et le contenu, en nombre de sachets, du conditionnement.

I – Solutés de réhydratation actuellement sur le marché en FRANCE

Produits actuellement sur le marché

| <i>Dénomination du produit</i> | <i>Fabricant</i> | <i>Conditionnement (nombre de sachets par boîte)</i> |
|--------------------------------|--|--|
| <i>Adiaril®</i> | Gallia | 14 |
| <i>Alhydrate®</i> | Nestlé | 12 |
| <i>Blédilait R.O.®</i> | Blédina | 14 |
| <i>Fanolyte®</i> | BIOPROJET Pharma | 5 |
| <i>GES 45®</i> | Milupa | 10 |
| <i>Hydrigoz®</i> | Guigoz | 10 |
| <i>Lytren®</i> | Mead Johnson (BMS) | 15 |
| <i>Picolite®</i> | Picot | 10 |
| <i>Viatol®</i> | Laboratoire du Lactéol du Docteur Boucard | 8 |

■ Composition

Les solutés de réhydratation orale sont des produits constitués d'électrolytes (sodium, potassium, chlore), d'agents alcalinisants (citrate ou bicarbonate) et de glucides.

La Société Européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique (ESPGAN) a émis des recommandations sur la composition optimale de ces solutés¹. Les produits commercialisés suivent ces recommandations.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'UNICEF ont émis, sur la base des travaux d'un groupe d'experts internationaux, de nouvelles recommandations sur la composition des SRO².

¹ Report of an ESPGAN Working Group. J. Pediatr Gastroenterol Nutr 1992 ; 14 : 113-115

² Oral rehydration salts (ORS) a new reduced osmolarity formulation –Recommandation 2002

Recommandations et Composition des solutés de réhydratation orale

| | Dextrine maltose (g/l) | Glucose (mmol/l) | Saccharose (mmol/l) | Potassium (mmol/l) | Sodium (mmol/l) | Bicar-bonates (mmol/l) | Citrates (mmol/l) | Chlorures (mmol/l) | Osmolarité (mOsm/l) | Valeur calorique (kJ/l) |
|--|------------------------|------------------|---------------------|--------------------|-----------------|------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| Recommandations ESPGAN | - | 74-111 | - | 20 | 60 | - | 10 | > 25 | 200-250 | |
| Recommandations OMS/UNICEF – Mai 2002 | - | 75-111 | - | 15-25 | 60-90 | - | 8-12 | 50-80 | 200-310 | |
| Nouvelle formulation recommandée par OMS/UNICEF – Mai 2002 | - | 75 | - | 20 | 75 | - | 10 | 65 | 245 | |
| Ancienne préparation de l'OMS** | - | 111 | - | 25 | 90 | 30 | - | | 311 | 340 |
| Adiaril® | - | 111 | 58 | 25 | 49 | 24 | - | 25 | 326 | 670 |
| Alhydrate® | 59 | - | 58 | 20 | 60 | - | 55 | 60 | <300 | 1330 |
| Blédilait R.O.® | - | 114 | 58 | 25 | 51 | 25 | - | 25 | 326 | 680 |
| Fanolyte® | - | 90 | - | 20 | 60 | - | 10 | 60 | 240 | 270 |
| GES 45® | | 109 | 58 | 25 | 49 | 23 | 9 | 25 | 298 | 664 |
| Hydrigoz® | 59 | - | 58 | 20 | 59 | | 18 | 60 | <300 | 1375 |
| Lytren® | 42 | 50 | - | 25 | 50 | - | 19 | 40 | 240 | 859 |
| Picolite® | 69,5 | - | 58 | 19 | 62 | - | 11 | 61 | <300 | 1535 |
| Viatol® | - | 111 | - | 30 | 50 | - | 10 | 50 | 251 | 352 |

** La préparation de l'OMS est trop concentrée en sodium pour la réhydratation des diarrhées non cholériques. Elle n'est donc pas adaptée aux diarrhées des pays développés.

■ Fonctions assurées

Les SRO visent à compenser les pertes hydroélectrolytiques du nourrisson et du jeune enfant en cas de diarrhée et de gastro-entérite aiguës.

- Les électrolytes servent à compenser les pertes.
- Les glucides, qui confèrent à la solution l'essentiel de son osmolarité, permettent un apport énergétique tout en améliorant l'acceptabilité de la solution par l'enfant.
- La présence de bicarbonates et/ou de citrates vise à prévenir ou traiter toute acidose.

■ Applications

Réhydratation en cas de diarrhée, plus particulièrement en cas de diarrhée aiguë du nourrisson et du jeune enfant.

■ Modalités d'utilisation

Le sachet est dilué dans 200 ml d'eau faiblement minéralisée, sans adjonction de sucre ni de sel.

La solution peut être conservée au réfrigérateur pour une durée maximale de 24h.

La solution est administrée par voie orale, à température ambiante.

La quantité à administrer est fonction des besoins hydriques de l'enfant, dès l'apparition de la diarrhée ou des signes de déshydratation.

Elle sera proposée à volonté pendant les premières heures, en présentant le biberon à intervalles réguliers, toutes les 5 à 10 minutes au début, puis toutes les 15-30 minutes.

La Société Européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique recommande une reprise progressive de l'alimentation normale après 4 heures de réhydratation orale exclusive. L'allaitement maternel sera poursuivi autant que possible.

La quantité à administrer sera alors d'au moins 10 ml/kg après chaque selle liquide.

Conditionnement

La diarrhée aiguë atteint surtout le jeune enfant âgé de 6 mois à 2 ans (dont le poids moyen varie de 7 kg à 12 kg).

Un apport de 2 litres de solutés de réhydratation orale en 24 heures correspondrait, pour des enfants de cet âge, à des quantités de solutés oscillant entre 150 et 300 ml/kg et par jour.

Dix sachets permettraient de reconstituer 2 litres de soluté. Un conditionnement de 10 sachets paraît adéquat.

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

- En France, en 1997, 49 000 séjours hospitaliers d'enfants âgés de 1 mois à 5 ans étaient liés à une diarrhée. Soixante quinze pour-cent de ces séjours concernaient les enfants de moins d'un an.
- Selon les données INSERM, 45 à 80 décès par an chez les enfants de moins de 5 ans sont dus à une déshydratation ou à une diarrhée.
- Une étude rétrospective menée sur une période de 7 ans (1987-1993) dans une unité de réanimation pédiatrique a mis en évidence la déshydratation aiguë par gastro-entérite aiguë comme principale cause de décès qui auraient pu être évités.
- Dans une étude prospective menée dans 7 centres, 362 nourrissons ont été examinés en consultation à l'hôpital ou hospitalisés. Parmi eux, 33% avaient des signes de déshydratation, 13 enfants étaient en état de choc. Un enfant est décédé. Deux enfants ont eu des séquelles graves dues au choc (tubulopathie, cécité corticale associée à un syndrome pyramidal).

La diarrhée est une pathologie fréquente. La déshydratation est la complication la plus immédiate d'une diarrhée aiguë.

L'évolution très rapide de cet état peut conduire à des séquelles lourdes (neurologiques notamment), voire au décès de l'enfant ou du nourrisson.

2. Rapport performance/risques

- Dans les pays en développement, l'efficacité de la réhydratation orale a été largement démontrée :
 - chez l'adulte comme chez l'enfant
 - dans le choléra et les diarrhées aiguës d'autres étiologies
 - chez le prématuré et le nouveau-né
 - en cas de déshydratation sévère
 - en cas d'hypo ou d'hypernatrémie .

- Dans les pays industrialisés, l'article principal portant sur l'efficacité des SRO est une méta-analyse³ de 13 essais cliniques menés chez des enfants non malnourris, parmi lesquels 6 essais ont comparé SRO et réhydratation par voie veineuse.

Dans cette méta-analyse, le taux d'échec global de la réhydratation par voie orale est de 3,6 %.

Dans les 6 essais ayant comparé la réhydratation orale à la réhydratation par voie veineuse, soit les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative, soit les résultats sont en faveur de la réhydratation orale.

Parmi ces 6 essais, certains ont mis en évidence avec la réhydratation orale une augmentation transitoire du volume et/ou de la fréquence des selles sans conséquences cliniques.

L'efficacité de la réhydratation par une solution de réhydratation orale en cas de diarrhée aiguë survenant chez l'enfant est établie. De plus, les SRO entraînent peu d'effets indésirables.

Au total, le rapport performances/risques des SRO peut être considéré comme favorable.

³ Gavin et al. Pediatrics 1996 ; 98 : 45-51

Influence de la composition des SRO sur leur efficacité

Au fil du temps, les fabricants de SRO ont effectué des recherches pour améliorer l'efficacité de leurs produits en y apportant des modifications de leur composition. L'intérêt de certains apports n'a pas été mis en évidence (dextrine-maltose, glutamine, poudre de riz), notamment dans les diarrhées non cholériques.

- Osmolarité :

L'osmolarité recommandée par la Société Européenne de Gastro-entérologie et de Nutrition Pédiatrique se situe entre 200 et 250 mOsm/l¹.

Le respect de cette condition ne remet pas en cause l'efficacité de la solution mais permettrait une diminution de la fréquence des perfusions intra-veineuses ainsi qu'une diminution du poids des selles et des vomissements. La plupart des produits actuellement sur le marché ont une osmolarité supérieure à 250 mOsm/l.

En mai 2002, l'OMS et l'UNICEF ont émis de nouvelles recommandations sur la composition des SRO dont le but principal est de diminuer l'osmolarité.

En effet, une méta-analyse⁴ de 15 essais cliniques (2397 patients) comparant des SRO OMS (dont l'osmolarité variait entre 311 et 331 mOsm/l) et des SRO dits « hypo-osmolaires » (210-268 mOsm/l) a montré une diminution significative de la fréquence des perfusions intra-veineuses ainsi qu'une diminution significative du poids des selles et des vomissements avec les SRO hypo-osmolaires.

Ces études ont également montré une incidence d'hyponatrémie supérieure avec les solutés hypo-osmolaires mais la différence n'est pas significative.

L'OMS et l'UNICEF recommandent ainsi une nouvelle formulation pour les SRO avec une osmolarité de 245 mosm/l (valeurs acceptables entre 200 et 310 mosm/l).

- Teneur en Sodium :

Dans la méta-analyse précédemment citée, les solutés hypo-osmolaires avaient un taux de sodium allant de 50 à 75 mmol/l et le soluté OMS un taux de 90 mmol/l.

Le rapport d'experts de l'OMS⁴ précise que les SRO ayant une concentration en sodium inférieure ou égale à 75 mmol/l sont plus efficaces que le soluté OMS dans les diarrhées non cholériques et aussi efficaces dans les diarrhées cholériques. De plus, dans les diarrhées non cholériques chez l'enfant, la diminution du poids des selles et des vomissements serait plus importante avec des taux de sodium compris entre 60 et 70 mmol/l plutôt qu'un taux de 75 mmol/l.

Selon le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie, *“il n'y a pas lieu d'augmenter l'apport en sodium dans les SRO disponibles en France, qui est de l'ordre de 50-60 mmol/l. En effet, dans les pays industrialisés, la perte en sodium dépasse rarement 50 mmol/l ; elle est estimée entre 25 et 50 mmol/l dans les diarrhées à Rotavirus, qui sont de loin les plus fréquentes”*.

De plus, étant donné cette “perte faible d'électrolytes dans les selles, le risque d'hyponatrémie mentionné dans le rapport des experts de l'OMS n'est pas à prendre en compte pour des teneurs en sodium, dans les SRO, inférieurs à 60 mmol/l”.

⁴ Hahn S et al. BMJ 2001 ; 323 : 81-85

La tendance actuelle est d'ajouter des probiotiques qui diminuent la durée de la diarrhée et améliorent le gain de poids.

Les recherches concernant la composition des SRO et les recommandations de la Société Européenne de Gastro-Entérologie et de Nutrition Pédiatrique et de l'OMS/UNICEF permettent de préciser les spécifications techniques suivantes :

| | |
|---|--|
| Sodium | 50-60 mmol/l |
| Potassium | 20-25 mmol/l |
| Présence d'un seul agent alcalinisant : - citrates ou - bicarbonates | 08-12 mmol/l 24-36 mmol/l |
| Osmolarité | 200-270 mOsm/l |

3. Exposé des alternatives thérapeutiques

Les alternatives possibles aux SRO dans la prise en charge médicale des diarrhées aiguës de l'enfant et du nourrisson sont les suivantes :

- La soupe de carottes :

Une étude portant sur 59 nourrissons a mis en évidence un retour à la consistance normale des selles plus rapide avec la soupe de carotte qu'avec les SRO.

Aucune autre étude comparative n'a été publiée. Compte tenu de l'aléa portant sur la composition de cette préparation, il est difficile de proposer la soupe de carottes comme une alternative raisonnable aux solutés de réhydratation orale.

- Boissons sucrées :

Les boissons sucrées de type Coca-Cola® sont inappropriées, très hyperosmolaires (750 mOsm/l) et très pauvres en sodium (2 mmol/l).

- Réhydratation par voie veineuse :

Six des 13 essais cliniques constituant une méta-analyse ont comparé les solutés de réhydratation orale à la réhydratation par voie veineuse.

Selon ces essais, soit les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative, soit les résultats sont en faveur de la réhydratation orale.

Indiquée en première intervention dans les déshydratations sévères (perte de poids > 10 %), la réhydratation par voie veineuse sera utilisée en deuxième intention en cas de déshydratation légère à modérée.

- Médicaments anti-diarrhéiques :

En 1999, lors de la révision des médicaments anti-diarrhéiques, l'AFSSaPS a imposé des mentions obligatoires dans les résumés des caractéristiques et les notices des médicaments anti-diarrhéiques. Ces mentions replacent l'importance de la réhydratation en première ligne du traitement de la diarrhée de l'enfant puisque les SRO constituent le seul traitement efficace pour prévenir et traiter la déshydratation.

1. Les médicaments antibactériens intestinaux, ralentisseurs du transit, anti-sécretoires et les argiles n'ont pas d'efficacité démontrée sur la prévention de la déshydratation. Leur utilisation n'est pas recommandée par l'OMS, ni par l'Académie Américaine de Pédiatrie.

2. Les antibiotiques sont indiqués dans les diarrhées d'origine bactérienne présumée, en l'absence de suspicion de phénomènes invasifs.

La prévalence des diarrhées bactériennes en France est faible (5 à 10 %). Leur utilisation devrait être exclusivement réservée à ces cas.

3. Médicaments entraînant une diminution du poids des selles :

➤ Le sous-salicylate de bismuth n'est pas disponible en France.

➤ La racécadotril (Tiorfan®) occupe la place d'un traitement d'appoint dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

L'utilisation d'une réhydratation par voie orale compte tenu de sa rapidité de mise en œuvre (voie d'administration naturelle par opposition à la voie veineuse) et de sa simplicité est à privilégier par rapport à une réhydratation par voie veineuse qui sera réservée aux déshydratations sévères ou en cas d'échec par soluté de réhydratation orale.

Les médicaments anti-diarrhéiques, lorsqu'ils sont indiqués, sont à administrer en complément d'une réhydratation par voie orale.

Les SRO constituent le traitement de première intention dans les diarrhées aiguës du nourrisson et du jeune enfant.

4. Intérêt pour la santé publique

- La déshydratation provoquée par la diarrhée est fréquente, notamment chez le nourrisson du fait de :
 - la fréquence des infections virales responsables de 70 à 80 % des diarrhées aiguës du nourrisson (Rotavirus, Adenovirus)
 - la part plus importante des compartiments hydriques chez le nourrisson
 - l'immaturation des fonctions rénales jusqu'à 4 à 6 mois de vie
 - la faible sensibilité des signes cliniques de déshydratation chez le nourrisson, le meilleur étant la perte de poids.
- L'évolution rapide de la déshydratation nécessite la mise en œuvre rapide d'un traitement afin de prévenir la survenue de complications potentiellement graves. La voie orale est, dès lors, facile à utiliser, y compris en cas de vomissements où l'administration fréquente de petites quantités (à la cuillère) permet la réhydratation.
- Plusieurs enquêtes témoignent de la sous-utilisation de ces produits par le corps médical français. Ce constat montre la nécessité d'un effort de communication destinée aux prescripteurs, mais aussi au grand public.

Au total :

- *Gravité de la déshydratation chez l'enfant dont l'évolution, en l'absence de traitement adapté, est rapide*
- *Gravité des complications et des séquelles pouvant être engendrées par une déshydratation sévère*
- *Efficacité et effets indésirables mineurs des SRO*
- *Simplicité de mise en œuvre d'un traitement par soluté de réhydratation orale*
- *Sous-utilisation de ces produits*
- *Fréquence des diarrhées et gastro-entérite aiguës*

IV – Éléments conditionnant le service rendu

■ **Indications pour lesquelles la Commission estime l'inscription fondée**

Réhydratation en cas de diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant, notamment chez l'enfant de moins de cinq ans.

■ **Spécifications techniques minimales**

Les solutés de réhydratation orale ne doivent contenir que des glucides (à l'exception du lactose), des électrolytes (sodium, potassium, chlore) et des agents alcalinisants (citrates ou bicarbonates). Des valeurs recommandées ont été déterminées pour certains composants :

| | |
|---|----------------|
| Sodium | 50-60 mmol/l |
| Potassium | 20-25 mmol/l |
| Présence d'un seul agent alcalinisant : | |
| - citrates ou | 08-12 mmol/l |
| - bicarbonates | 24-36 mmol/l |
| Osmolarité | 200-270 mOsm/l |

■ **Modalités de prescription et d'utilisation**

Ces produits ne font l'objet d'aucune recommandation particulière de prescription supplémentaires par rapport à celles des sociétés savantes. Les modalités d'utilisation doivent être décrites dans la notice du produit. Le traitement doit être instauré dès que possible.

V – Population cible

D'après les données du Réseau Sentinelles de 1999, le nombre de diagnostics de diarrhées en ville, chez les médecins généralistes, était compris entre 650 000 et 700 000 chez les moins de 5 ans.

D'après l'Enquête Permanente sur les Prescriptions Médicales de la société IMS Health et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, 30 % des diagnostics seraient réalisés chez les pédiatres.

Le nombre de diagnostics de diarrhée aiguë pourrait ainsi être estimé entre 845 000 et 910 000 par an chez les enfants de moins de 5 ans (population INED 0-5 ans : 4 330 000).

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS</p> |
|---|

La Commission estime que le service rendu des solutés de réhydratation orale dans la diarrhée aiguë du nourrisson et du petit enfant, notamment pour l'enfant de moins de cinq ans, est suffisant pour leur inscription sur la liste des produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Pour cela, la Commission recommande la création d'une ligne générique sous la forme suivante :

- solutés de réhydratation orale

Les solutés de réhydratation orale ne doivent contenir que des glucides (à l'exception du lactose), des électrolytes (sodium, potassium, chlore) et des agents alcalinisants (citrate ou bicarbonates). Des valeurs recommandées ont été déterminées pour certains composants :

| | |
|---|----------------|
| Sodium | 50-60 mmol/l |
| Potassium | 20-25 mmol/l |
| Présence d'un seul agent alcalinisant : | |
| - citrates ou | 08-12 mmol/l |
| - bicarbonates | 24-36 mmol/l |
| Osmolarité | 200-270 mOsm/l |

Par ailleurs, un certain nombre de mesures seraient susceptibles de favoriser le bon usage de ces produits. Ces mesures pourraient être :

- L'inscription de la diarrhée aiguë du nourrisson dans la liste des thèmes de formation médicale continue dite conventionnelle.
- L'instauration d'une campagne d'information des médecins sur l'utilisation des solutés de réhydratation orale par les caisses primaires d'assurance maladie.
- L'instauration d'une campagne d'information du grand public sur le risque de déshydratation au cours de la diarrhée aiguë de l'enfant et l'intérêt des solutés de réhydratation orale (rôle du pharmacien).