

Diagnostic différentiel et investigation de la diarrhée chronique

Dr GIAN-MARCO STAMM^{a,*}, Dr LUIS SALVADOR NUNES^{a,*}, Dr THOMAS GREUTER^a, Dr SÉBASTIEN GODAT^a et Pr ALAIN SCHOEPFER^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 1578-83 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.793.1578

La diarrhée chronique est définie par une diminution de la consistance des selles (défaites à liquides) et par une émission de selles supérieure à 3 x/jour pendant plus de 4 semaines. Les raisons peuvent être multiples. Quatre pathomécanismes peuvent être à l'origine de la diarrhée chronique: osmotique, sécrétoire, inflammatoire et motrice. Des chevauchements entre ces mécanismes peuvent exister. La récolte de selles pendant 72 heures permet, dans la majorité des cas, de clarifier la physiopathologie des diarrhées et donc d'identifier la cause sous-jacente permettant d'effectuer des mesures diagnostiques rationnelles et de limiter les coûts. Cet article a pour objectif de présenter les principales causes de diarrhée chronique, d'énumérer les étapes diagnostiques à réaliser et de donner une ligne directrice aux cliniciens dans la pratique quotidienne.

Differential diagnosis and investigation of chronic diarrhea

Chronic diarrhea is defined by a decrease in stool consistency and a bowel frequency of more than 3 times per day, lasting for at least 4 weeks. Multiple underlying causes may be responsible for chronic diarrhea. There are four main pathomechanisms for chronic diarrhea: osmotic diarrhea, secretory diarrhea, infectious diarrhea and bowel dysmotility. Overlaps between these mechanisms may exist. A stool collection over a 72-hour period frequently allows to classify diarrhea into one of these four entities. Such classification finally helps for the identification of underlying cause(s), thereby allowing rational diagnostic measures. It also limits the costs of diagnostic workup. This article aims to present the main causes of chronic diarrhea, the diagnostic steps to perform and to provide a guideline for clinicians in daily practice.

INTRODUCTION

Une diarrhée résulte de l'augmentation du volume, de la fréquence et/ou de la teneur en eau des selles. Cliniquement, la diarrhée se manifeste par «trop souvent – trop volumineux – trop liquide» (poids des selles > 250 g/jour, teneur en eau > 80%, fréquence > 3 x/jour). D'un point de vue clinique, on distingue la diarrhée aiguë (< 2 semaines), la diarrhée persistante (2-4 semaines) et la diarrhée chronique (> 4 semaines). La diarrhée aiguë est le plus souvent d'origine infectieuse. Dans cet article, nous allons nous concentrer sur la diarrhée chronique. Dans la littérature, les différents auteurs soulèvent

le manque d'études épidémiologiques et d'études de suivi. Ils relèvent en plus que la plupart des guidelines expriment des avis d'experts et ne sont pas basées sur l'évidence.^{1,2} En Suisse, des données sur la fréquence de la diarrhée chronique manquent. Aux États-Unis, on estime que ce problème touche environ 5% de la population² et a un impact direct sur l'économie en raison, d'une part, des coûts liés à de multiples investigations nécessaires et, d'autre part, aux coûts engendrés par l'absence du patient au travail.

PHYSIOPATHOLOGIE

Une diarrhée chronique peut être due à de multiples causes mais son mécanisme se classe en 4 catégories distinctes: osmotique, sécrétoire, inflammatoire et motrice (**tableau 1**). À noter que des chevauchements entre ces différents mécanismes sont possibles.

Diarrhée osmotique

Cette forme est due à l'accumulation dans la lumière intestinale de substances osmotiquement actives qui lient de l'eau et qui ne sont pas – ou de manière insuffisante – réabsorbées, ce qui accroît donc le volume des matières fécales. Parmi les exemples, nous pouvons mentionner l'intolérance au lactose par déficit en lactase (sans lactase, le lactose, un disaccharide, n'est pas suffisamment scindé pour être absorbé), l'ingestion de certains édulcorants (par exemple, sorbitol, mannitol, xylitol) ou de sulfates et de phosphates, ou encore des préparations à base de magnésium. Finalement, mentionnons aussi une malabsorption des nutriments, comme dans le cadre d'une insuffisance pancréatique exocrine.

Diarrhée sécrétoire

Cette forme de diarrhée est due à une sécrétion accrue d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale. Les infections en sont une cause fréquente avec libération de toxines bactériennes (par exemple, choléra, *E. coli*) qui provoquent une sécrétion accrue de liquide. Les laxatifs stimulants comme les anthraquinones ou l'hydroxyde de magnésium, un surplus en hormones neuroendocrines comme dans le cadre d'une maladie tumorale («gastrinome», «VIPome») ou une malabsorption des sels biliaires comme lors de résection iléo-cæcale en cas de maladie de Crohn, en sont d'autres causes bien connues.

Diarrhée inflammatoire

Elle est due à un dommage de la muqueuse: on observe pratiquement toujours une migration accrue de leucocytes dans la

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
gian-marco.stamm@chuv.ch | luis-carlos.salvador-nunes@chuv.ch
thomas.greuter@chuv.ch | sebastien.godat@chuv.ch | alain.schoepfer@chuv.ch
^{*}Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

TABLEAU 1 Mécanismes et étiologies de la diarrhée chronique

MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; VIP: vasoactive intestinal peptide.

Mécanismes	Résultats de la récolte de selles	Étiologies
Osmotique	Trou osmolaire > 50 mosmol/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Manque de lactase • Sucres artificiels (mannitol, sorbitol, etc.) • Magnésium • Malabsorption • Insuffisance pancréatique exocrine • Pullulation bactérienne
Sécrétoire	Trou osmolaire < 50 mosmol/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées par entérotoxines (par exemple, <i>V. cholerae</i>, <i>E. coli</i>) • Hormones (sérotonine, VIP, gastrine) • Malabsorption des acides biliaires • Colite collagène • Colite lymphocytaire
Inflammatoire	Neutrophiles dans les selles Calprotectine fécale élevée	<ul style="list-style-type: none"> • MICI • Colite radique • Infections entéro-invasives (par exemple, shigellose, <i>Y. enterocolitica</i>, <i>Entamoeba histolytica</i>)
Motrice	Calprotectine fécale normale	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de l'intestin irritable • Diabète • Sclérodermie • Pullulation bactérienne

lumière intestinale (surtout des neutrophiles et des monocytes). On peut alors déceler dans les selles des produits des granules de ces cellules inflammatoires (par exemple, lactoferrine, calprotectine). La diarrhée inflammatoire peut, selon sa gravité, mener à une réduction de la surface d'absorption, aggravant la situation par une composante osmotique qui se surajoute après ingestion de nourriture. Les maladies intestinales chroniques inflammatoires (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), les colites actiniques, les colites ischémiques, les néoplasies (cancer colorectal, lymphome) ou les infections entéro-invasives (salmonellose, shigellose, yersiniose, amibiase) en sont des exemples.

Diarrhée motrice

Dans ce cas de figure, le transit intestinal est accéléré. C'est le cas par exemple lors d'un syndrome de l'intestin irritable à prédominance de diarrhées, d'une diarrhée fonctionnelle, de la présence d'une sclérodermie ou d'un diabète sucré.

La connaissance de ces 4 mécanismes fondamentaux menant à une diarrhée chronique est primordiale afin de pouvoir cibler les investigations et d'éviter des investigations inutiles.

EXEMPLES DE CAUSES D'UNE DIARRHÉE CHRONIQUE

Infections chroniques gastro-intestinales

Certaines infections chroniques peuvent être associées à une diarrhée chronique, comme lors de présence de *Clostridioides difficile*, d'*Aeromonas*, de *Plesiomonas*, de *Campylobacter*, de *Giardia lamblia*, d'amibes, de *Cryptosporidiae* ou de cylospores.³ Dans ce contexte, il est primordial de rechercher des infections gastro-intestinales persistantes, en particulier en présence de facteurs de risque spécifiques comme un voyage à l'étranger, la présence d'un VIH, après traitement antibiotique ou ingestion de nourriture voire d'eau potable potentiellement contaminées. À noter également qu'il a été décrit que jusqu'à 30% des

patients ayant eu une infection gastro-intestinale peuvent développer un syndrome de l'intestin irritable, le «SII post-infectieux».⁴

Syndromes de malabsorption

Une malabsorption est responsable d'une mauvaise digestion de certains aliments. C'est le cas lors d'insuffisance exocrine du pancréas, voire d'une malabsorption liée à un défaut du système de transport entre les membranes cellulaires de l'intestin grêle, comme en cas de maladie de Crohn ou de maladie cœliaque. Les symptômes cliniques décrits sont des selles volumineuses et graisseuses, difficiles à évacuer dans les toilettes, associées à des flatulences.

Syndrome de l'intestin irritable

Statistiquement, les femmes sont touchées 2 fois plus souvent que les hommes. Le diagnostic est souvent facile en raison de symptômes typiques et ne nécessite pas forcément le recours à des investigations coûteuses. La définition actuelle du syndrome de l'intestin irritable (selon les critères Rome IV) comporte les symptômes suivants: douleur abdominale présente depuis au moins 6 mois et survenant au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois avec au moins 2 des 3 critères suivants: une relation entre douleur et défécation, une modification de la fréquence des selles ou une modification de la consistance des selles appréciée par l'échelle de Bristol.⁵ Celle-ci classe la consistance des selles allant de selles très dures (Bristol 1) jusqu'aux selles liquides (Bristol 7). La présence de signes d'alerte, comme une anémie, une perte de poids ou la présence d'une défécation nocturne, parle en défaveur d'un syndrome de l'intestin irritable et nécessite de manière impérative d'autres investigations.

Malabsorption des acides biliaires

Les acides biliaires sont nécessaires pour la digestion des graisses. Ils sont synthétisés à partir du cholestérol au niveau

hépatique et sont excrétés dans la bile. Jusqu'à 95% des acides biliaires sont réabsorbés au travers de la circulation entéro-hépatique.

Environ 10% des patients en post-cholécystectomie et un tiers des patients connus pour un syndrome de l'intestin irritable SII-D (à prédominance de diarrhées) présentent une diarrhée chronique sur malabsorption des acides biliaires. Une résection iléale ou une radiothérapie abdominale peuvent également contribuer à une malabsorption des acides biliaires. En cas de suspicion d'une malabsorption des acides biliaires, il est raisonnable de débiter un traitement de cholestyramine, initialement à la dose de 2 g/jour, à majorer selon la tolérance.⁶

Colite microscopique

La colite collagène et la colite lymphocytaire sont deux types de colite microscopique se présentant couramment sous la forme d'une diarrhée aqueuse chronique non sanglante. Elle est plus fréquente chez les femmes et l'âge moyen à la présentation est d'environ 60 ans. Elle peut être provoquée par l'utilisation d'AINS, d'inhibiteurs de la pompe à protons et de la sertraline. Le diagnostic repose sur l'examen histologique des biopsies de la muqueuse colique.⁶

INVESTIGATIONS EN CAS DE DIARRHÉE CHRONIQUE

Dans plus de 90% des cas de diarrhée chronique, un diagnostic peut être posé. Le choix des investigations devrait théoriquement s'orienter selon le diagnostic différentiel retenu, les comorbidités du patient et les symptômes et souffrances ressentis par ce dernier. Les étapes d'investigations citées ci-après se basent sur la revue de l'American Gastroenterological Association déjà citée.^{1,2}

Anamnèse

Une anamnèse minutieuse est la clé pour orienter les investigations de façon ciblée. Les éléments suivants doivent être recherchés: début des symptômes? Fréquence et constance des selles? Présence de sang? Présence de mucus? Amélioration symptomatologie avec le jeûne (diarrhées osmotiques)? Présence de selles nocturnes – ce qui parle en faveur d'une diarrhée sécrétoire et en défaveur d'une origine fonctionnelle. Et pour finir: présence d'incontinence? D'autres éléments comme l'anamnèse de voyage, des comportements à risque pour une infection par le VIH, des signes d'alerte comme une perte de poids ou une anémie, l'anamnèse familiale concernant des maladies intestinales chroniques et les tumeurs doivent être également recherchés. Une anamnèse médicamenteuse, y compris la médecine complémentaire, les habitudes alimentaires (ingestion de sucres artificiels) et l'anamnèse sexuelle (rapports anaux? promiscuité?) doivent être également recherchés.

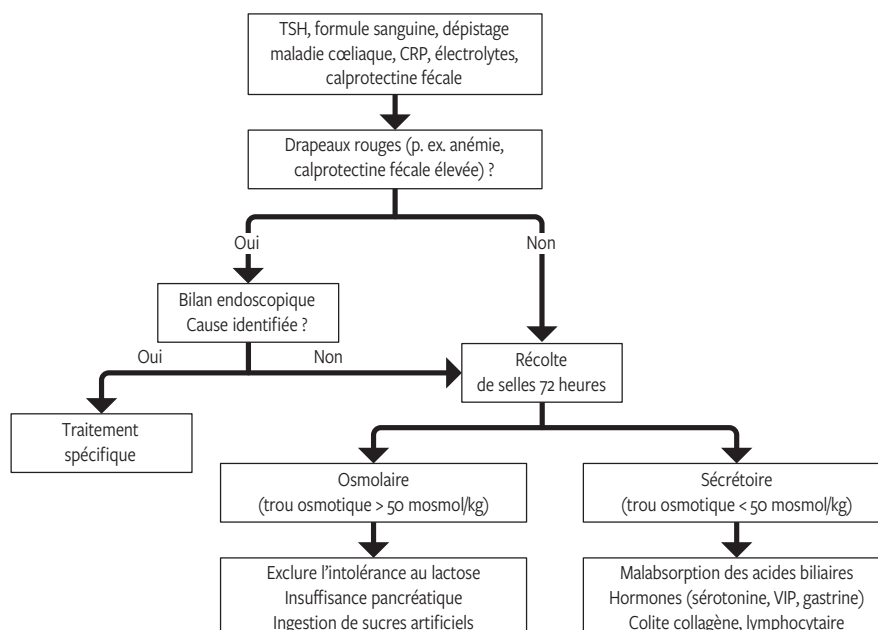
Examen clinique

L'examen clinique ne permet pas à lui seul d'établir un diagnostic spécifique d'une diarrhée chronique. Cependant, certains indices tels que des ulcères buccaux, la présence d'une épisclérite ou des fissures anales peuvent orienter le diagnostic vers une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). La présence d'adénopathies peut quant à elle orienter le diagnostic vers une infection à VIH par exemple.

Examens complémentaires

L'anamnèse et l'examen clinique devraient donner des indications pour des examens ciblés. Comme bilan sanguin initial, nous recommandons d'effectuer une formule sanguine complète, une TSH, un dosage des électrolytes complets (mais surtout sodium, potassium, calcium), un dépistage de

FIG 1 Algorithme décisionnel lors de diarrhées chroniques



la maladie cœliaque (IgA totaux et IgA anti-transglutaminase), un dosage de l'albumine sérique ainsi qu'un dosage de la calprotectine fécale.

En présence de signes d'alarme, tels que l'apparition de diarrhées après l'âge de 50 ans, la présence d'hématochézie, de méléna, de diarrhées nocturnes, de douleur abdominale, d'une perte de poids inexpliquée ou d'anomalies biologiques (carence en fer, anémie, élévation de la CRP ou de la calprotectine), une prise en charge gastroentérologique nous apparaît comme nécessaire⁶ (figure 1).

Bilan microbiologique en cas de diarrhée chronique

Sous nos latitudes, une diarrhée chronique n'est que rarement d'origine infectieuse. Celle-ci se rencontre le plus souvent chez des personnes de retour de voyage, chez des patients immunosupprimés, lorsque le début des symptômes s'accompagne de fièvre, lorsqu'une antibiothérapie a été administrée ou chez les enfants en bas âge. Le **tableau 2** montre l'éventail des agents infectieux responsables de diarrhées chroniques.³ Dans la littérature, on constate un succès de cultures des selles très variable, allant de 2 à 40%.^{7,8} Un bilan microbiologique comportant une PCR dans les selles (culture de selles en absence de PCR au laboratoire) et des sérologies est impérativement indiqué dans les cas suivants: voyage dans un pays à risque de diarrhées durant les 6 derniers mois, immunosuppression, présence de fièvre au début de la diarrhée chronique, prise d'antibiotiques au cours des derniers 3 mois et chez les enfants. Pour la recherche de protozoaires ou d'helminthes, une analyse de selles (microscopie) à 3 reprises sur 3 jours différents devrait être effectuée, en raison de leur élimination en discontinu. En revanche, un seul échantillon de selles suffit si les parasites sont recherchés par PCR.

Récolte de selles

La récolte de selles sur 72 heures donne des indications précieuses sur le mécanisme pouvant être à l'origine de la diarrhée. Cette récolte sur 72 heures fournit des résultats représentatifs et se déroule de la manière suivante: le patient reçoit 3 conteneurs d'un litre, tous munis d'une fermeture étanche. Tout en vivant normalement et sans aucun régime particulier, le patient doit remplir un récipient par tranche de 24 heures sur 3 jours. Les selles sont récoltées sur 3 jours afin de recevoir un échantillon représentatif. Nous proposons de récolter les selles du vendredi au dimanche, afin de permettre d'apporter la boîte de récolte à la poste le lundi et d'éviter des délais de transport pendant le week-end. De plus, une récolte du volume de selles (sans analyse de la composition des selles) pendant 24 heures de jeûne peut aider à comprendre le mécanisme des diarrhées. En cas de mécanisme osmotique, le volume des selles sera diminué en cas de jeûne, en contraste avec la diarrhée sécrétoire, où le volume sera maintenu égal, ce qui est l'une de ses caractéristiques.

Les paramètres suivants doivent être analysés: poids des selles par jour, sodium, potassium, calprotectine. Si l'anamnèse oriente vers une stéatorrhée et si l'on suspecte une insuffisance pancréatique exocrine, une analyse de la teneur quantitative de graisse dans les selles (norme < 7 g/jour) ou une élastase fécale (norme > 200 µg/g) doit être effectuée.

TABLEAU 2		Agents infectieux responsables de diarrhées chroniques
Bactéries		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>C. jejuni</i> • <i>Shigella</i> sp. • <i>Salmonella</i> sp. • <i>Aeromonas</i> sp. • <i>E. coli</i> entérotoxigène • <i>M. tuberculosis</i> • <i>T. whipplei</i> 		
Virus		
<ul style="list-style-type: none"> • Cytomégalovirus • Rotavirus • Adénovirus 		
Protozoaires		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Blastocystis hominis</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> • <i>Cryptosporidium</i> • <i>Cyclospora cayetanensis</i> • <i>Cystoisospora belli</i> • <i>Microsporidies</i> 		
Helminthes		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strongyloides stercoralis</i> • <i>Trichuris trichiura</i> • <i>Schistosoma mansoni</i> 		

(Adapté de réf. 2).

La mesure des électrolytes fécaux permet d'estimer le trou osmotique dans les selles, qui est calculé comme suit: $290 \text{ mosmol/kg} - 2 \times (\text{Na mmol/l} + \text{K mmol/l})$. Un trou osmotique > 50 mosmol/kg associé à une réduction du poids des selles après un test du jeûne indique une cause osmotique à la diarrhée chronique. Un trou osmotique < 50 mosmol/kg associé à un volume de selles augmenté parle en faveur d'une diarrhée sécrétoire.⁹

En présence d'une diarrhée inflammatoire, la calprotectine fécale est augmentée. La calprotectine est une protéine qui lie du zinc et du calcium et qui possède une action antimicrobienne. On la trouve dans les granules des leucocytes neutrophiles et dans les monocytes. Cette protéine est stable pendant 7 jours à température ambiante.^{10,11}

Un taux normal de calprotectine (< 50 µg/g) dans les selles possède une bonne valeur prédictive négative pour exclure une inflammation significative du tractus gastro-intestinal.¹¹ L'augmentation de la calprotectine est proportionnelle au dommage de la muqueuse.¹²

Si le poids des selles est < 250 g/jour, il faut exclure des pseudo-diarrhées dans un contexte de constipation.

Investigation endoscopique

La coloscopie est indiquée dans l'investigation des diarrhées chroniques et permet, à l'aide de biopsies et après analyse anatomopathologique ou microbiologique, d'orienter le diag-

nostic vers une MICI, une colite microscopique ou une colite à cytomégalovirus (CMV) par exemple. Elle doit être effectuée systématiquement en présence de drapeaux rouges comme une perte de poids, une anémie ou lors d'autres investigations non concluantes. L'œso-gastro-duodéoscopie (OGD) est indiquée surtout lors de diarrhées chroniques avec malabsorption et en cas de coloscopie négative (recherche d'une maladie cœliaque, d'une maladie de Whipple, d'une gastroentérite microscopique, par exemple éosinophile).

TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE CHRONIQUE

Dans 90% des cas, une étiologie est retrouvée lors d'une diarrhée chronique. Un traitement empirique peut être instauré si, à l'anamnèse, une cause très vraisemblable se dégage. Par exemple, débiter un traitement des chélateurs d'acides biliaires, en cas de diarrhées se produisant après résection iléale ou après cholécystectomie, ou un traitement antibiotique chez un patient avec pullulation bactérienne répétitive. Mis à part ces cas particuliers, le traitement doit se baser sur l'étiologie et sur les causes de la diarrhée chronique. Les traitements possibles sont multiples et ne font pas partie de cet article. Pour réduire la fréquence des selles ou pour en améliorer leur consistance, des médicaments non spécifiques comme le loperamide ou les chélateurs d'acides biliaires peuvent aider.

CONCLUSION

Il est important de comprendre le mécanisme sous-jacent d'une diarrhée chronique afin d'effectuer des investigations ciblées et d'éviter des coûts supplémentaires. Il est également

important de ne pas rater des éléments anamnestiques importants (drapeaux rouges) afin d'exclure des causes graves de diarrhées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La diarrhée chronique est définie par une réduction de la consistance et une augmentation de la fréquence des selles pendant plus de 4 semaines. De multiples causes peuvent la provoquer
- Sous nos latitudes, les causes non infectieuses sont en général responsables des diarrhées chroniques
- La diarrhée chronique est provoquée par 4 mécanismes: osmotique, sécrétoire, inflammatoire et motrice. Des chevauchements sont possibles
- Un diagnostic microbiologique doit être effectué en cas de voyage dans un pays à risque durant les 6 derniers mois, d'immunosuppression, de présence de fièvre au début de la diarrhée chronique, de prise d'antibiotiques au cours des derniers 3 mois et chez les enfants
- En plus de l'anamnèse et de l'examen clinique, une récolte des selles sur 72 heures combinée à un test du jeûne représente un examen de base utile pour identifier le mécanisme responsable d'une diarrhée chronique et pour cibler les investigations ultérieures
- Le traitement de la diarrhée chronique dépend du mécanisme et donc de la cause sous-jacente

1 *Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1464-86.

2 *Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):851-4.

3 Simadibrata M, Tytgat GNJ, Yuwono V, et al. Microorganisms and parasites in chronic infective diarrhea. *Acta Med Indones*. 2004 Oct-Dec;36(4):211-4.

4 Törnblom H, Holmvall P, Svenungsson B, Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):461-4.

5 Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):182-93.

6 Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018 Aug;67(8):1380-99.

7 Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):331-51.

8 Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):38-47.

9 Eherer AJ, Fordtran JS. Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. *Gastroenterology*. 1992 Aug;103(2):545-51.

10 Johnne B, Fagerhol MK, Lyberg T, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol*. 1997 Jun;50(3):113-23.

11 Tibble J. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000 Oct;47(4):506-13.

12 Schoepfer AM, Trummel M, Seholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jan;14(1):32-9.

* à lire