

# **Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une diarrhée aiguë de l'adulte immunocompétent**

Pierre Desreumaux

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, CHU Lille

Les diarrhées et colites aiguës infectieuses représentent toujours dans les pays développés un problème de santé publique. L'OMS définit une diarrhée aiguë par l'émission de plus de 2 selles très molles à liquides par jour depuis moins de 14 jours ; de même, une colite est dite aiguë lorsque son diagnostic est porté dans les six semaines suivant le début de la diarrhée.

En France, la fréquence des épisodes digestifs aigus associant diarrhée et/ou vomissements et/ou douleurs abdominales est de l'ordre d'un épisode par an et par habitant. Depuis 1991, il est estimé qu'environ 3 millions d'individus, soit un Français sur 20, consultent chaque année un médecin généraliste pour diarrhée aiguë. Il est donc impossible pour des raisons économiques d'explorer tous les cas de diarrhée aiguë infectieuse. Certes, l'évolution de ces diarrhées aiguës est souvent spontanément résolutive en moins de 5 jours, il n'en reste pas moins fondamental de préciser 1) les critères qui permettront de sélectionner les patients à explorer, 2) les examens à demander pour mettre en évidence l'agent causal, 3) les principales règles thérapeutiques pour éviter les complications et hâter la guérison clinique.

## **1) Quels patients faut-il explorer ?**

Parmi les 3 millions de français qui consultent chaque année pour une diarrhée aiguë, moins de 10% seront explorés. Ces explorations seront nécessaires essentiellement pour cinq groupes de malades déterminés sur des critères cliniques (Tableau 1).

- Le premier groupe correspond aux patients les plus fragiles face à une éventuelle déshydratation ou un syndrome septique : les personnes âgées, les insuffisants et transplantés rénaux, les patients présentant une valvulopathie ou un anévrisme aortique connu, les patients immunodéprimés ou traités par immunosuppresseurs ou corticoïdes.
- Le second groupe aux patients ayant une forte probabilité de diarrhée bactérienne, virale ou parasitaire accessible à un traitement spécifique : achlorhydrie, retour d'un voyage en pays d'endémie, prise d'antibiotiques, notion d'épidémie à un germe connu, toxi-infection alimentaire.
- Le troisième groupe est représenté par les patients ayant des signes de gravité de l'infection intestinale : déshydratation importante, septicémie, défense abdominale, troubles neurologiques, fièvre élevée supérieure à 38°C.
- Le quatrième groupe correspond aux patients ayant un syndrome dysentérique : émission de glaires, de pus, rectorragies et faux besoins. Ce syndrome dysentérique est relativement rare en France puisqu'il complique 5 à 10% des patients présentant une diarrhée aiguë. Cependant, il indique que l'infection intestinale est associée à des lésions organiques de l'intestin grêle ou du colon qui nécessiteront un traitement médical.
- Enfin, les malades dont la diarrhée persiste plus de 3 jours malgré le traitement symptomatique représentent le cinquième groupe de patients à explorer.

**2) Lorsque les patients à explorer sont identifiés, quels examens complémentaires proposer ?**

De nombreux examens complémentaires peuvent être réalisés pour permettre la mise en évidence des agents infectieux. Le choix de ces examens va dépendre du tableau clinique présenté par le patient dont les 2 plus fréquents sont : a) les diarrhées aiguës sporadiques avec ou sans syndrome dysentérique et b) les diarrhées aiguës après prise d'antibiotiques.

### **a) Diarrhée aiguë à explorer sans ou avec syndrome clinique dysentérique**

Une coproculture et un examen parasitologique des selles seront systématiquement réalisés. Les prélèvements de selles doivent être effectués idéalement 3 jours de suite et amenés au laboratoire dans les 2 heures suivant l'émission ou être conservés à 4°C pendant 12 heures au maximum. L'examen direct permet la recherche d'hématies et de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles (cristaux de Charcot Leyden). La mise en évidence d'hématies ou de polynucléaires justifieront la réalisation d'un examen endoscopique avec biopsies pour une étude histologique, bactériologique et/ou virologique. La coproculture est réalisée en France sur des milieux de culture qui permettent la détection de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia*. Tous les germes ne sont donc pas recherchés et il est important que le clinicien demande, en fonction des données cliniques, une recherche de bactéries spécifiques qui nécessiteront l'utilisation de milieux de culture particuliers (Tableau 2).

En cas de syndrome clinique dysentérique, la coloscopie doit être systématiquement proposée. L'examen endoscopique permet de discuter le diagnostic de colites infectieuses, ischémiques, médicamenteuses et inflammatoires. La distinction entre ces différentes entités est souvent difficile car plusieurs mécanismes sont souvent associés (1). Il permet également de réaliser un écouvillonnage de glaires ou de pus adhérent à la muqueuse ou de biopsies à la recherche d'agents infectieux spécifiques.

### **b) Patient présentant une diarrhée aiguë après la prise d'antibiotiques (Figure 1)**

La principale cause de colite nosocomiale ou survenant au cours ou dans les six semaines suivant l'arrêt d'un traitement par antibiotique est secondaire à *Clostridium difficile*. La preuve repose sur la mise en évidence des toxines dans les selles qui peut être réalisée par effet cytopathique d'un filtrat de selles ou par technique ELISA. La recherche par effet cytopathique à l'avantage d'une très bonne sensibilité et spécificité (proche de 100%) mais

l'inconvénient d'être longue (48 à 72 heures). La technique ELISA est rapide et spécifique mais sa sensibilité est moyenne variant entre 60 et 90% (2). En cas de premier test négatif, il est nécessaire de répéter l'examen notamment lorsque celui-ci a été réalisé par la méthode ELISA et de réaliser conjointement une coproculture en précisant la recherche spécifique de *Klebsiella oxytoca*. Il est important de noter que la détection de toxines dans les selles se négative 24 heures après la mise en route d'un traitement efficace par le métronidazole et que la recherche de toxines dans les biopsies muqueuses a une mauvaise sensibilité.

La réalisation de l'endoscopie permettra de caractériser les lésions coliques. La mise en évidence de fausses membranes confirmera le diagnostic de colite à *Clostridium difficile*. Cependant, la majorité des colites à *Clostridium difficile* correspondent à des formes non pseudo-membraneuses (3).

### **c) Les examens à ne pas proposer systématiquement**

La détection de rotavirus et d'adénovirus dans les selles par des techniques ELISA est possible. Ces recherches sont utilisées chez l'enfant ou dans le cadre d'étude épidémiologique. Elles n'ont pas d'intérêt chez l'adulte au cours des diarrhées aiguës.

De même, différentes sérologies sont disponibles pour orienter le diagnostic vers une pathologie bactérienne, virale ou parasitaire. Les sérologies des salmonelloses, shigelloses, yersinioses et infection à *Campylobacter* n'ont d'intérêt que lorsque les coprocultures sont impossibles. Les sérologies virales (HSV, CMV) et la réalisation d'une antigénémie CMV peuvent permettre d'étayer le diagnostic de colite herpétique. Enfin, de nombreuses sérologies parasitaires sont disponibles et peuvent contribuer au diagnostic lorsque les examens parasitologiques des selles sont négatifs.

### **3) Règles thérapeutiques des diarrhées et colites aiguës infectieuses en France**

Les buts du traitement seront multiples : a) corriger et au mieux prévenir les complications liées aux pertes hydro-électrolytiques ; b) limiter l'évolution d'une infection bactérienne ; c) prévenir le risque de récurrence.

#### **a) Prévention et correction des pertes hydro-électrolytique**

Le traitement de la déshydratation associée à une diarrhée aiguë est essentiellement préventif et ne doit pas être négligé notamment chez les enfants de moins de 5 ans et les sujets âgés.

En cas de colite grave ou de troubles fonctionnels digestifs invalidants (douleurs abdominales intenses, vomissements, selles très fréquentes), une diète stricte avec réhydratation et nutrition parentérale d'attente est indiquée. Dans les autres situations, le maintien des apports hydro-sodés par voie orale est généralement suffisant pour prévenir l'apparition de troubles hydro-électrolytiques. Il faut alors recommander aux patients de boire en quantité suffisante et d'adopter un régime pauvre en résidus et sans produit laitier durant l'évolution de la diarrhée. En cas de vomissements, la réhydratation se fait par des tentatives d'ingestion de petits volumes à intervalles rapprochés en association si nécessaire à un traitement anti-émétique *per os*. L'utilisation de ralentisseurs du transit doit être limitée dans le temps (48 heures) et adaptée à l'évolution du syndrome diarrhéique afin d'éviter la survenue d'accidents à type d'ileus paralytique ou de colectasie. Ils restent déconseillés lorsqu'un germe invasif est suspecté pour ne pas ralentir l'élimination de l'agent infectieux.

En cas de déshydratation, les pertes hydriques à remplacer sont d'environ 200 ml par selle liquide alors que les pertes sodées sont estimées sur la concentration sodée fécale de 40 à 70 mmol par litre de selles. La restitution hydrosodée doit d'abord être tentée *per os* sauf en cas de déshydratation d'emblée sévère. Si la déshydratation est très importante ou si le patient est très âgé, le recours aux solutions de réhydratation orales (SRO) est possible. Ces solutés

doivent être préférés aux boissons à base de cola qui ne sont pas adaptées car pauvres en sodium et potassium. Ces solutions se présentent sous la forme de sachets à diluer dans 200ml. En pratique, elles sont administrées chez l'adulte sur la base de 1 à 2 litres le premier jour, en alternance avec de l'eau selon l'importance de la diarrhée, soit 5 à 10 sachets par jour. L'utilisation de ces solutés doit être calquée sur l'évolution de la diarrhée afin de prévenir le risque d'hyponatrémie iatrogène, plus fréquente et plus grave chez les personnes âgées.

## **b) Traitement antibiotique**

### ***Traitement empirique d'attente***

Les colites infectieuses de l'adulte immunocompétent en France, qui sont presque toutes de nature bactériennes, régressent habituellement spontanément en moins de 2 semaines. L'intérêt de l'antibiothérapie est de mettre les patients à l'abri de complications et de hâter la guérison clinique. La mise en route rapide d'une antibiothérapie empirique d'attente est donc justifiée d'autant plus que le bénéfice clinique d'un tel traitement est proportionnel à la précocité du traitement par rapport au début de l'infection intestinale (4). Deux molécules sont largement prescrites dans le schéma thérapeutique curatif empirique des colites aiguës : la ciprofloxacine et le métronidazole. La ciprofloxacine est active sur la plupart des colites bactériennes à la dose de 500 mg *per os* deux fois par jour pendant cinq jours. Elle est contre-indiquée avant la fin de la croissance, chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité au médicament. Ses principaux effets secondaires sont (5) : les tendinopathies (1/20.000 jours d'utilisation), l'insuffisance rénale (1/100.000), et le choc anaphylactique (1/1.000.000). Le métronidazole est notamment actif sur les colites amibiennes à la posologie de 500 mg *per os* trois fois par jour pendant sept jours et sur la plupart des colites à *Clostridium difficile* à la posologie de 250 mg *per os* quatre fois par jour pendant dix jours. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au produit mais ne l'est pas pendant la

grossesse. Ses principaux effets secondaires sont les nausées, le goût métallique de la bouche et de très rares phénomènes allergiques. La consommation d'alcool doit être évitée pendant l'antibiothérapie.

### ***Traitement de la colite à *Clostridium difficile****

En cas de colite érythémateuse simple ou de colite pseudomembraneuse peu sévère, le traitement consiste en l'arrêt de l'antibiothérapie causale et l'administration de métronidazole *per os* à la dose 4 x 250 mg/j pendant 10 jours (Tableau 3). Bien que la vancomycine administrée par voie orale à la dose de 4 x 125 mg/j pendant 10 jours ait la même efficacité que le métronidazole (6), il est préférable de réserver la vancomycine aux colites pseudomembraneuses sévères du fait de l'émergence possible d'entérocoques multirésistants par ce traitement.

### **c) Prévention de la récurrence de colite pseudomembraneuse**

Après traitement orale par le métronidazole ou la vancomycine, les colites pseudomembraneuses ont tendance à rechuter dans environ 20% des cas. Un traitement préventif de la récurrence doit donc être débuté à la fin du traitement antibiotique par l'administration de probiotiques (*Saccharomyces boulardii*, Ultralevure®) à la dose de 1g/j pendant 4 semaines (Tableau 3). Ce traitement permet de réduire de moitié le taux de rechute ultérieure (7).

## **4) Conclusion**

L'incidence nationale de diarrhée aiguë est toujours exceptionnellement élevée en France. Cette année, l'épidémie hivernale a touché 14 régions françaises et a poussé plus de 2

millions de patients à consulter leur médecin pour une diarrhée aiguë. En plus de cette épidémie hivernale, le profil épidémiologique des diarrhées aiguës en France est marqué par une recrudescence estivale liée cette fois à une infection bactérienne.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des diarrhées aiguës n'est pas parfaitement codifiée. Aucune étude clinique ne permet de mettre en évidence au cours des diarrhées aiguës le bénéfice d'un traitement par ralentisseurs du transit ou protecteur de la muqueuse intestinale sur la symptomatologie douloureuse ou la durée de l'épisode. Plusieurs règles peuvent cependant être conseillées : 1) s'assurer d'une hydratation suffisante et d'un régime bien salé et sans résidus ; 2) ne pas proposer de traitement antibiotique à l'aveugle ; 3) débiter rapidement un traitement par ciprofloxacine ou métronidazole en cas de colite aiguë après réalisation des prélèvements à visée bactériologique ; 4) éviter la prescription de ralentisseurs du transit lorsqu'un germe invasif est suspecté ou mis en évidence.

## REFERENCES

1. Tooson JD, Varilek GW. Inflammatory diseases of the colon. Narrowing a wide field of symptoms and possible causes. *Posgrad Med* 1995; 98: 46-8.
2. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD et al. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 835-40.
3. Beaugerie L. Imputation des diarrhées et des entérocolites aux médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 773-7.
4. Navarro F, Miro E, Fuentes I, Mirelis B. *Campylobacter* species : identification and resistance to quinolones. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 815-6.
5. Royer RJ. Adverse drug reactions with fluoroquinolones. *Therapie* 1996; 51: 414-6.
6. Saldeco J, Keates S, Pothoulakis C, Warny M, Castagliuolo I, Lamont JT, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997; 41: 366-70.
7. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA et al. A randomised placebo controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.

LEGENDE DE LA FIGURE 1

Prise en charge diagnostique d'une diarrhée aiguë à explorer

**Tableau 1 : définition des 5 principaux groupes de patients présentant une diarrhée aiguë à explorer**

- **Groupe 1 : Patients fragiles face à une déshydratation ou un syndrome septique:**
  - Personnes âgées
  - Insuffisants et transplantés rénaux
  - Patients avec valvulopathie ou anévrisme aortique
  - Patients immunodéprimés
  - Prise d'immunosuppresseurs ou de corticoïdes
- **Groupe 2 : Patients susceptibles à une infection:**
  - Patients avec achlorhydrie
  - Retour d'un voyage en pays d'endémie
  - Prise d'antibiotique
  - Notion d'épidémie à un germe accessible à un traitement
  - Toxi-infection alimentaire
- **Groupe 3 : Patients présentant des signes de gravité:**
  - Déshydratation importante
  - Septicémie
  - Défense abdominale
  - Troubles neurologiques
  - Fièvre > 38°C
- **Groupe 4 : Patients présentant un syndrome dysentérique**
- **Groupe 5 : Patients présentant une diarrhée persistante depuis plus de 3 jours**

**Tableau 2** : Principaux moyens diagnostiques des colites bactériennes

	Coproculture standard	Coprocultures et milieux sélectifs	Culture de biopsies coliques sur milieux sélectifs
<i>Salmonella</i>	+		+
<i>Shigella</i>	+		+
<i>Campylobacter</i>	±	+	+
<i>Yersinia</i>	±	+	+
<i>Clostridium</i>	-	+	+
Toxines de <i>Clostridium</i>	+		-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	+	+
<i>E. coli</i> O157:H7	-	+	+

**Tableau 3** : Traitement spécifique des colites pseudomembraneuses (CPM)

- **CPM simple peu sévère :**
  - Arrêt de l'antibiotique causal
  - Métronidazole par voie orale : 4 X 250 mg/j pendant 10 jours
- **CPM sévère :**
  - Arrêt de l'antibiotique causal
  - Métronidazole par voie orale : 4 X 250 mg/j pendant 10 jours ou
  - Vancomycine par voie orale : 4 X 125 mg/j pendant 10 jours ou
  - Si voie orale impossible, métronidazole en IV
- **Prévention de la récurrence :**
  - Arrêt de l'antibiotique causal
  - *Saccharomyces boulardii* : 1g/j pendant 4 semaines