

## **Chapitre 1. GENERALITE SUR LES MALADIES DIARHEIQUES**

---

### **1.1 Définition**

La diarrhée est une quantité des selles émises dans un volume plus important que la normale (plus de 300 grammes par jour) et avec une grande fréquence (plus de trois selles par jour). Les maladies diarrhéiques sont un syndrome qui présente une diversité épidémiologique, étiologique et clinique. Elles comprennent, entre autres, les gastroentérites, les toxi-infections alimentaires, le choléra et la dysenterie. La diarrhée est une manifestation presque présente dans toutes ces maladies chez les enfants.

### **1.2 Physiopathologie**

Les mécanismes de la diarrhée peuvent être les suivant :

- Osmotique
- Sécrétoire
- Inflammatoire
- Malabsorption

1. Une diarrhée osmotique résulte de la présence d'éléments non absorbable dans le tube digestif, comme dans l'intolérance au lactose. Le jeune pendant deux à trois jours arrête la diarrhée osmotique
2. Les diarrhées sécrétoires résultent de la présence de substances (p.ex., toxines bactériennes) qui augmentent la sécrétion d'ion Cl et d'eau dans la lumière intestinale. Les diarrhées sécrétoires ne sont pas arrêtées par le jeune.
3. Une diarrhée inflammatoire est associée aux maladies qui provoquent une inflammation ou des ulcérations de la muqueuse intestinale (p. ex, maladie de crohn, rectocolique hémorragique). L'exsudation secondaire du plasma, de protéines sériques, de sang ou de mucus augmente la masse de selles et leurs contenu liquidien.
4. La malabsorption peut résulter de mécanismes osmotique ou sécrétoires ou de troubles qui entraînent une réduction de la surface de l'intestin. Des maladies tel que l'insuffisance pancréatique et les syndromes de grêle court et les pathologies qui augmentent les transits peuvent provoquer une diarrhée par baisse de l'absorption.

3-1 Mécanismes cellulaires et moléculaires Physiologie cellulaire La survenue d'une diarrhée résulte d'interactions complexes entre l'agent pathogène et les cellule intestinales de l'hôte. Ces échanges entre l'agent extérieur et la cellule eucaryote procèdent d'une véritable

communication, d'un langage, qui s'établit entre des récepteurs effecteurs cellulaires et des zones de contact du micro-organisme infectant ou des molécules secrétées par celui-ci.

Barrière intestinale et zones de passage et d'échanges. L'épithélium intestinal a une structure polarisée qui lui permet de fonctionner comme une barrière séparant deux milieux mais également de transporter des molécules ou des fluides d'un compartiment à l'autre. La continuité de la barrière est assurée par des rapprochements entre les cellules qui sont aussi des lieux de passage figurés par les complexes jonctionnels, ou jonctions serrées (encore appelées zona occludens). Cette zone est située à la partie la plus apicale de deux entérocytes comprenant de bas en haut : la jonction serrée proprement dite, puis une section intermédiaire contenant un filament d'actine-myosine et enfin le desmosome. Ces régions sont des lieux de passage parfaitement contrôlés : l'étanchéité de la muqueuse est en outre renforcée par un épais tapis de mucus (glyocalyx) qui recouvre les entérocytes. Malgré tout, cette barrière présente des points faibles où le tapis muqueux s'interrompt représentés par les structures lymphoïdes : plaque de Peyer et nodules solitaires. Ces zones contiennent des cellules M dont le rôle est d'assurer l'entrée de particules pour faciliter leur présentation aux cellules immunocompétentes. Ce sont ces " pores " qu'utiliseront préférentiellement certains pathogènes pour franchir la barrière épithéliale. Voies de contrôle de la sécrétion et de la perméabilité de l'entérocyte. Les phénomènes de contrôle de l'absorption et de la sécrétion d'eau et d'électrolytes sont régulés par 4 mécanismes sous la dépendance de 4 effecteurs principaux : l'AMP cyclique, la GMP cyclique, le calcium intra-cellulaire et les protéines du cytosquelette. Les nucléotides cycliques (AMPc et GMPc) peuvent stimuler la sécrétion entérocytaire par trois effets : ils activent le canal principal à chlorure CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance 93 régulator), ils augmentent la production de calcium intra-cellulaire, enfin ils agissent sur les jonctions serrées et sur les protéines du cytosquelette. Le calcium intra-cellulaire par son élévation stimule les protéines transporteuses d'ions et la sécrétion, active le CFTR et module la perméabilité intestinale par action sur les jonctions serrées. Les protéines du cytosquelette assurent la rigidité du cytoplasme par des microfilaments (kératine et actine) et l'amarrage au niveau des jonctions serrées. C'est le maintien de la structure cylindrique des entérocytes et leur polarité qui est le garant du fonctionnement normal des autres mécanismes.

Facteurs moléculaires de virulence des agents pathogènes. Les agents pathogènes disposent d'une ou plusieurs propriétés leur permettant de " dialoguer " avec les cellules intestinales et de troubler leur mécanisme, ou plus radicalement d'envahir et de forcer la barrière muqueuse.

Ces capacités sont au nombre de 4 : adhésion, multiplication (côlonisation), sécrétion de toxine(s) et invasion. Ces différentes aptitudes sont codées par des déterminants antigéniques qui sont eux-mêmes transférables par conjugaison, transduction ou transposition. La capacité d'adhésion d'une bactérie est liée à des microfibrilles (frimbriae) portées comme une chevelure ou une touffe de poils ou à la présence d'un flagelle. Le contact avec la cellule induit la production de ligands bactériens qui sont des adhésines favorisant l'attachement. L'aptitude à sécréter des toxines est très répandue chez les agents pathogènes. Elles sont regroupées en 4 classes principales : les entérotoxines, les toxines altérant le cytosquelette (ZOT par exemple), les cytotoxines et les toxines à tropisme nerveux. La capacité d'invasion est liée essentiellement à l'utilisation de la cellule M comme porte d'entrée. Une fois franchie la barrière muqueuse, les agents bactériens procèdent de deux manières différentes : 1) certains restent localisés au sein de la muqueuse intestinale (campylobacter jéjuni, shigelles, EIEC) ; 2) d'autres comme les salmonelles ou yersinia entérocolitica utilisent les cellules phagocytaires ou dendritiques pour se répandre et essaimer à distance.

### **1.3 Epidémiologie**

Les diarrhées aiguës de l'enfant constituent un problème de santé publique. Elles sont fréquentes et coûteuses, responsable de nombreuses consultations et hospitalisation dans les pays développés (7-10% des hospitalisations à cet âge, 0,5 à 1,3 épisode par an chez les enfants âgés de moins de 5 ans)

Il s'agit d'une affection potentiellement sévère chez le nourrisson et le jeune enfant.

La mortalité par diarrhée aiguë représente 20% de tous les décès des enfants âgés de moins de 5 ans dans les pays en voie de développement. En France, elle serait responsable d'une vingtaine de décès par an.

Le pronostic de la diarrhée aiguë liquidienne est lié avant tout au risque de déshydratation aiguë sévère, ainsi qu'à hypovolémie qu'elle est susceptible d'induire.

La cause de diarrhée aiguë liquidienne chez l'enfant est le plus souvent virale.

Le rota virus en est l'agent infectieux le plus fréquemment responsable chez le nourrisson. La contamination se fait par l'eau, les selles ou les mains souillées. L'enfant gardé en collectivité est particulièrement exposé à ce mode de contamination.

### **1.4 Etiologie**

Les causes et l'interprétation de la diarrhée sont différentes selon qu'elle est aiguë (< 2 semaines) ou chronique (> 2 semaines). La plupart de cas de diarrhée sont aigus.

Une diarrhée aiguë est habituellement causée par les :

- Une gastro-entérite
- Une prise d'antibiotiques
- Des allergies alimentaires
- L'intoxication alimentaire

La plupart des gastro-entérites sont provoquées par un virus, cependant, tout pathogène entérique peut provoquer une diarrhée aiguë.

Une diarrhée chronique est habituellement causée par :

- Facteurs diététiques
- Une infection
- Maladie cœliaque
- Maladie intestinale inflammatoire

Une diarrhée chronique peut-être également causée par des anomalies anatomiques et des troubles qui perturbent l'absorption ou la digestion.

- **Les virus** : La présence de virus dans les selles quelle que soit la méthode d'identification utilisée ne suffit pas pour affirmer que tel ou tel agent viral est à l'origine d'une diarrhée aiguë. En effet, des particules virales peuvent être retrouvées en quantité non négligeable chez des enfants sans pathologie digestive. Pour le rotavirus par exemple, une très forte concentration de virus dans les selles (10<sup>10</sup> virus par gramme) a été retrouvée chez les sujets malades et la différence était significative par rapport au groupe témoin. Il faudrait pour avoir une certitude étiologique, mettre en évidence une séroconversion à partir de deux prélèvements sanguins à deux semaines d'intervalle.
- **Rota virus** Mis en évidence en 1973, les rotavirus sont la cause majeure des entérites chez le nourrisson et l'enfant. Les rotavirus ont un génome constitué de onze segments d'ARN bicaténaire, chacun des brins code pour une protéine structurale ou non. Trois couches protéiques entourent le génome. Les deux couches externes portent les principaux antigènes. Parmi les 14 protéines isolées, les sérotypes liés aux protéines 1, 2, 3, 4, représentent 90 % des souches isolées chez l'homme. Les rotavirus ont un tropisme localisé à l'épithélium des villosités intestinales et dirigé spécifiquement sur les entérocytes matures. Les entérocytes infectés accroissent en taille, se vacuolisent puis desquament. Les particules virales sont incluses dans le réticulum endoplasmique. Ces modifications histologiques apparaissent 24 heures après l'infection et sont maximales entre 24 et 72 heures. Une atrophie minime à

modérée associée à une hyperplasie des cryptes a été rapportée. Sur le plan moléculaire il semblerait que ce soit la protéine NSP4 qui augmenterait spécifiquement la concentration de calcium intracellulaire et modifierait les transports membranaires ioniques. Cette protéine agirait en fait comme une véritable toxine en agissant sur la sécrétion d'eau et de chlore par la voie calcium-dépendante.

Les facteurs de virulence des rotavirus sont avant tout dépendant de l'hôte : le jeune âge, l'existence d'une malnutrition et les déficits immunitaires sont des facteurs de gravité. Les différences de virulence sont également expliquées par la spécificité des souches virales. La pathogénie des rotavirus ne serait pas liée à un seul gène. Les gènes codant pour les protéines NSP1, NSP4, VP3, VP4 et VP7 interviennent dans la spécificité et la capacité de multiplication du virus.

#### - **Adénovirus**

Parmi les 47 sérotypes connus d'adénovirus seuls les adénovirus de type entérique correspondant aux sérotypes 40 et 41 sont responsables de diarrhées aiguës chez l'enfant. C'est une des causes les plus fréquentes d'infections nosocomiales en milieu hospitalier se traduisant par une diarrhée aiguë apparaissant chez les enfants hospitalisés pour une autre cause. L'évolution naturelle de cette infection est peu connue cependant elle semble se caractériser par une durée prolongée du syndrome diarrhéique (environ 10 jours) accompagnée de fièvre et, contrairement au rotavirus, peu ou pas de vomissements.

#### - **Astrovirus**

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'examens fiables, de routine, permettant de connaître la fréquence réelle des diarrhées aiguës à astrovirus chez l'enfant. Cependant les études par immuno-enzymologie utilisant les anticorps monoclonaux et les recherches par microscopie électronique semblent indiquer que la fréquence des infections intestinales à astrovirus chez l'enfant serait bien supérieure à celle estimée.

**Calicivirus** Les calicivirus sont des virus à ARN sans enveloppe qui ont été décrits pour la première fois en 1972 au cours d'une épidémie en milieu scolaire à Norwalk dans l'Ohio. Ces virus sont transmis par l'homme, les animaux domestiques ou par contamination de l'eau et des fruits de mer. La diarrhée est très souvent accompagnée de signes ORL ou respiratoires.

**Autres virus** De nombreux autres virus ont été identifiés dans les selles mais leur rôle étiologique au cours des diarrhées aiguës infantiles n'a pas toujours été clairement démontré. Les coronavirus représentent une cause très fréquente de diarrhée dans l'espèce bovine ; chez l'homme ils ont été isolés au cours d'épidémies de diarrhées aiguës, retrouvés chez des adultes

présentant une sprue tropicale et chez des nouveau-nés souffrant d'entérocologie nécrosante. Les torovirus ont été isolés plus fréquemment chez les enfants diarrhéiques que chez les sujets témoins. Chez les patients immunodéprimés le cytomégalovirus et les picornavirus peuvent être à l'origine d'épisodes de diarrhée aiguë.

### 1.5 CAUSES DE DIARRHÉE

| Cause  | Signes évocateur  | Procédure diagnostique   |
|--|---|--|
| <b>AIGUË</b>   |   |  |
| Antibiotiques (p. ex., antibiotique à large spectre, association de plusieurs antibiotiques) | Relation temporelle entre le début d'une diarrhée et la prise d'antibiotiques   | Bilan clinique   |
| Bactéries (p. ex., campylobacter sp, clostridium difficile, Escherichia coli,                | Fièvre, selle sanglantes, douleurs abdominales<br>peut-être pétéchies ou pâleur (en cas de syndrome hémolytique et urémique)  | Coproculture<br>Leucocytes fécaux<br>Si les patients semblent malade, NFS, test de la  |
| salmonella sp, shigella sp, yersinia enterocolitica)   | Antécédents de contact avec des animaux (E. coli) ou de reptiles(salmonella)<br>Notion de prise d'aliments mal cuits (salmonella)<br>Prise récente d'antibiotiques (< 2 mois) (C. difficile)<br>Épidémie en crèches | Fonction rénale, et hémoculture<br>Si des antibiotiques ont récemment été, la recherche de la toxine C. difficile est nécessaire |
| Allergie alimentaire ou intoxication alimentaire   | Allergie : éruption urticarienne, lèvres gonflées, douleurs abdominales, vomissement, diarrhée, difficulté respiratoire en quelques minutes à plusieurs heures après l'ingestion                                    | Bilan clinique   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Empoisonnement : nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée plusieurs heures après l'ingestion des aliments contaminés  |  |
| Parasites (p. ex., giardia intestinalis, cryptosporidium parvum)         | Distension abdominale et douleurs, selles nauséabondes ; anorexie<br>Rechercher des antécédents de voyages, d'utilisation des sources d'eau contaminée.                         | L'examen microscopique des selles pour recherche des œufs des parasites est nécessaire<br>Tests antigéniques sur les selles. |
| Virus (p. ex., astrovirus, calcivirus, adénovirus entérique, rota virus) | <5 de diarrhée avec absence de sang souvent, vomissement<br>Eventuellement fièvre<br>Contact avec les personnes infectées<br>Saison favorisante pour l'infection                | Bilan clinique   |
| Chronique  |   |  |
| Entérocoque d'hirschsprung   | Retard d'évacuation des selles > 48h après la naissance<br>Eventuellement anamnèse de constipation de longue date<br>Vomissement bilieux, distension abdominale, aspect maladif | Réaction abdominale<br>Lavement baryté<br>Biopsie rectale  |
| Syndrome du grêle court  | Antécédents de résection intestinale  | Bilan clinique   |
| Intolérance lactose  | Distension abdominale, flatulence, avec diarrhée profuse<br>Diarrhée après ingestion de produits laitiers   | Bilan clinique<br>Parfois test respiratoire à l'hydrogène<br>Par fois test de recherche des substances réductrice dans les   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | selles (pour vérifier les glucides) et selles Ph (< 6,0 indique la présence de glucides dans les selles)        |
| Intolérance aux protéines du lait de vache (allergie aux protéine du lait)             | Vomissement<br>Diarrhée ou constipation<br>Hématochezie<br>Fissures anales<br>Retard de croissance   | Résolution des symptômes lorsque la protéine du lait de vache est éliminée<br>Parfois, endoscopie ou coloscopie |
| Consommation excessive de jus  | Notion de prise excessive de sucre ou boisson sucrée (120 à 180 ml par jour)   | Bilan clinique  |
| Diarrhée chronique non spécifique de l'enfance ( la diarrhée du nourrisson)            | Age 6 mois-5 ans<br>Entre 3 à 10 selles molles jour, généralement pendant la journée, lorsque le sujet est éveillé, et parfois immédiatement après avoir mangé<br>Parfois, nourriture non digérée visible dans les selles<br>Croissance, prise de poids, activité, et appétits normaux | Bilan clinique  |
| Immunodéficiencie ( p. ex., infection par le VIH, déficit en IgA ou IgG                | Histoire d'infections récurrentes de la peau, de voies respiratoires ou des intestins<br>Perte de poids ou faible prise de poids   | Test du VIH<br>NFS<br>Taux d'immunoglobulines   |
| Maladie intestinale inflammatoire (p. ex., maladie de crohn, retro colite hémorragique | Selle sanglantes, douleurs abdominales, perte de poids, anorexie   | coloscopie  |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Possible polyarthrite, ulcérations orales, lésions cutanées, fissures rectales   |  |
| Gastro-entérite a éosinophiles             | Douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte de poids  | NFS et éosinophilie du sang périphérique<br>Parfois taux d'IgE<br>Endoscopie et ou coloscopie  |
| Maladie cœliaque ( entéropathie au gluten) | Apparition de symptômes après l'introduction de blé dans l'alimentation (généralement après l'âge de 4-6 mois)<br>Retard de croissance<br>Douleurs abdominales récurrentes<br>Ballonnement<br>Diarrhée ou constipation | NFS<br>Dépistage sérologique da la maladie cœliaque (anticorps IgA contre la transglutaminase tissulaire)<br>Endoscopie pour biopsie duodénale |
| Mucoviscidose                              | Retard de croissance<br>Episodes répétés de pneumonie ou de wheezing<br>Selles grasses et nauséabondes<br>Météorisme, flatulence   | Excrétion fécale de graisses sur 72h<br>Test de la sueur<br>Tests génétiques   |
| Acrodermatite entéropathie                 | Parfois, exanthèmes psoriasiformes, perlèche   | Taux de zinc   |
| Constipation avec encoprésie               | Antécédents des selles dures<br>Incontinence fécale  | Réaction abdominale  |

NB : le virus peut également causer une diarrhée chronique.

**1.6 TRAITEMENT** : Les enquêtes publiées récemment montrent que les recommandations thérapeutiques et/ou diététiques largement diffusées par l'OMS et les sociétés scientifiques concernant l'utilisation des solutions de réhydratation orale (SRO) et les indications très limitées des médicaments sont peu suivies. De nombreuses études confirment que les diarrhées aiguës dans les pays favorisés sur le plan économique sont peu sévères et évoluent

favorablement de manière spontanée. La poursuite de protocoles thérapeutiques surannés conduisant à la prescription de nombreux médicaments et/ou à l'indication d'hospitalisation inutiles a un coût considérable en terme de santé publique.

Le futur en matière de traitement des diarrhées aiguës de l'enfant est donc représenté par la généralisation de protocoles visant à simplifier et à codifier la prise en charge diététique (au moins dans les pays défavorisés) et à limiter les prescriptions médicamenteuses. La prévention et le développement progressif de la vaccination anti-rotavirus constituent les actions prioritaires pour les années à venir.