

# PRISE EN CHARGE D'UNE DIARRHÉE CHRONIQUE CHEZ UN DIABÉTIQUE

par

R. JIAN\*

Sous alimentation de type occidental, habituellement pauvre en fibres alimentaires, une diarrhée se définit par un débit fécal journalier supérieur à 200 g. Une diarrhée devient chronique quand elle évolue pendant plus d'un mois. En pratique clinique, on parle de diarrhée lorsque les selles sont trop nombreuses (> 3/jour) et/ou liquides, ce qui peut conduire à des erreurs de diagnostic par excès ou par défaut. Il faut donc savoir recourir, dès que nécessaire, à une mesure du débit fécal.

Une diarrhée chronique est présente chez 5 à 10 % des patients diabétiques [1, 2]. Parmi les nombreuses affections pouvant induire une diarrhée chronique, certaines [2] sont associées de façon privilégiée au diabète (tableau I). Nous aborderons donc ces affections avant d'envisager la conduite générale à tenir face à ce symptôme.

## ASSOCIATIONS PRIVILÉGIÉES

### Neuropathie diabétique

C'est la cause spécifique la plus fréquente (environ 5 % des cas) de diarrhée du diabétique insulino-dépendant alors qu'elle est exceptionnelle dans le diabète non insulino-dépendant [1]. La diarrhée est liée à des anomalies motrices (accélération du transit intestinal) et des troubles de l'absorption hydro-électrolytique tous deux secondaires à l'atteinte du système nerveux intrinsèque et extrinsèque du tube digestif [3]. De fait, des phénomènes de dégénérescence des plexus nerveux intramuraux et de l'innervation vagale, une diminution de la densité des cellules de Cajal (initiant le rythme électrique de base) et des perturbations de l'activité du système nerveux intrinsèque inhibiteur ont été mis en évidence dans cette circonstance [4, 5]. Des anomalies de certaines hormones et neuromédiateurs (neuropeptide Y, sérotonine,

\* Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France.

TABLEAU I. — PRINCIPALES CAUSES DE DIARRHÉE CHRONIQUE ASSOCIÉES DE FAÇON PRIVILÉGIÉE AU DIABÈTE

ASSOCIATIONS PRIVILÉGIÉES	MISE EN ÉVIDENCE
<b>Neuropathie diabétique</b>	Contexte clinique, test au carmin
<b>Colonisation bactérienne chronique du grêle</b>	Test respiratoire, test thérapeutique
<b>Insuffisance pancréatique exocrine</b>	
– Pancréatite chronique	Contexte, tomодensitométrie abdominale
– Adénocarcinome du pancréas	Contexte, tomодensitométrie abdominale
– Insuffisance pancréatique spécifique (?)	Tests fonctionnels pancréatiques
<b>Causes iatrogènes</b>	
– Biguanides	Contexte, test de suppression
– Inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases	Contexte, test de suppression
– Sucres de substitution	Contexte, test de suppression
<b>Maladie cœliaque</b>	Anticorps anti-endomysium, biopsies duodénales
<b>Autres causes</b>	
– Déficits immunitaires	Contexte, tests spécifiques
– Tumeurs neuro-endocrines	Contexte, tomодensitométrie
– Colites microscopiques (?)	Coloscopie avec biopsies étagées

*calcitonin gene related peptide*, substance P, *vasoactive intestinal peptide*, motiline) ont également été objectivées [6] mais leur signification physiopathologique à l'égard de la diarrhée reste mal établie.

Les caractères cliniques de la diarrhée sont ceux d'une diarrhée motrice avec émission de selles fréquentes mais peu abondantes, impérieuses, postprandiales, contenant des aliments non digérés ingérés lors du repas précédent leur émission. L'évolution de la diarrhée est capricieuse avec des phases de normalisation du transit, voire de constipation. Parfois cependant, la diarrhée a des caractères moins évocateurs : diarrhée de type sécrétoire persistant à jeun, selles nocturnes... L'incontinence fécale survient dans 20 % des cas, favorisée par le caractère liquide et impérieux des selles et sous-tendue par l'atteinte neurologique du sphincter musculaire lisse de l'anus [7].

Le diagnostic repose sur le contexte, les autres signes de neuropathie végétative (hypotension orthostatique, troubles sphinctériens, gastroparésie) et les signes de neuropathie périphérique. Les explorations morphologiques (endoscopie digestive haute et basse avec biopsies étagées, transit baryté du grêle) sont négatives. Il n'existe aucun signe indirect de malabsorption. Les tests spécifiques d'absorption sont habituellement limités à un fécalogramme avec dosage des graisses fécales et clairance de l' $\alpha$ -1-antitrypsine. Cet examen permettra de quantifier le volume des selles, souvent proche de la normale, et d'éliminer une malabsorption des graisses ou une entéropathie exsudative. Toutefois, une stéatorrhée modérée (< 10 g/j), dite d'entraînement, est compatible avec ce diagnostic. Le test au carmin apporte de solides arguments en faveur du diagnostic quand il objective une accélération du temps de transit orofécal (temps d'apparition du colorant < 6 heures) mais cette anomalie manque de spécificité et de sensibilité pour le diagnostic de diarrhée par neuropathie végétative.

Le traitement symptomatique de la diarrhée par un ralentisseur du transit (loperamide ou codéine) suffit habituellement. Les mucilages peuvent être utiles pour augmenter la consistance des selles et réduire l'incontinence fécale. Dans certains cas de diarrhée rebelle à ces traitements et invalidante, la clonidine (agoniste  $\alpha 1$ -adrénergique) et l'octréotide (analogue retard de la somatostatine) peuvent être tentés [8, 9].

### **Colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG)**

La CBCG est induite par les troubles moteurs intestinaux. Elle est également favorisée par l'achlorhydrie qui s'observe chez près de 20 % des diabétiques en raison de la fréquence élevée des gastrites auto-immunes et de l'infection par *Helicobacter pylori* [10]. Elle se manifeste par une diarrhée avec syndrome de malabsorption prédominant sur les graisses et les vitamines liposolubles. Sa physiopathologie, multifactorielle, est dominée par la déconjugaison des sels biliaires et les lésions entérocytaires induites par la pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle. Les tests bactériologiques directs (cultures de prélèvements intraluminaux ou de biopsies jéjunales), fastidieux et coûteux, ne sont plus guère utilisés. La détection d'hydrogène dans l'air expiré après ingestion d'une petite quantité de glucose (seules les bactéries intraluminales du tube digestif ont la faculté de produire ce gaz lors du catabolisme d'un sucre) est actuellement utilisée pour le diagnostic. Une CBCG est identifiée par ce test chez environ 40 % des diabétiques [11]. Cependant, le test respiratoire à une spécificité imparfaite, surtout en cas d'accélération du transit intestinal, et une CBCG peut être asymptomatique. Pour imputer une diarrhée et/ou un syndrome de malabsorption à une CBCG, il convient donc, non seulement de la mettre en évidence, mais encore de prouver son rôle pathogénique par la régression des symptômes sous traitement antibiotique d'épreuve. L'association Noroxine<sup>®</sup>-Augmentin<sup>®</sup> semble la plus efficace dans ce contexte [12].

### **Insuffisance pancréatique exocrine**

Une *pancréatite chronique*, quelle qu'en soit sa cause, peut entraîner une double insuffisance endocrine et exocrine lorsqu'elle a détruit la quasi-totalité du parenchyme pancréatique. Dans ce cas, le diabète s'accompagne d'une diarrhée avec malabsorption affectant quasi exclusivement les graisses et les vitamines liposolubles. Le diagnostic est presque toujours évident (douleurs typiques, amaigrissement, contexte étiologique évocateur, anomalies morphologiques tomодensitométriques ou échoundoscopiques). Lorsqu'un fécalogramme est effectué, l'importance de la stéatorrhée (> 30 g/j) et surtout de la concentration des graisses fécales ( $\geq 10$  %) apporte des éléments d'orientation supplémentaires. Il est donc exceptionnel qu'un recours à un test sécrétoire pancréatique (tubage duodénal avec stimulation hormonale ou par repas d'épreuve) soit nécessaire au diagnostic. Les extraits pancréatiques corrigent plus ou moins complètement la diarrhée et la stéatorrhée.

Le rôle du diabète comme facteur de risque de *l'adénocarcinome du pancréas* reste controversé [13]. Il n'en demeure pas moins vrai qu'un diabète peut compliquer, voire révéler, un adénocarcinome pancréatique. Il faut donc savoir évoquer cette possibilité, que le diabète soit connu ou révélé par la diarrhée.

Reste le problème de *l'insuffisance pancréatique exocrine secondaire à un diabète* via une anomalie de l'axe nerveux entéro-insulaire ou une atrophie pancréatique [14]. Il semble davantage s'agir d'anomalies infracliniques ou d'une mauvaise spécificité des tests utilisés [15] que d'une réelle cause de diarrhée.

### **Diarrhée iatrogène**

Les biguanides (metformine) induisent une diarrhée dans 20 % des cas. Elle est dose-dépendante et améliorée par la prise du médicament au milieu du repas. Elle correspond probablement à un effet stimulant de ces agents sur la sécrétion hydro-électrolytique intestinale [16].

Les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (acarbose, miglitol) induisent une diarrhée dans environ 5 % des cas [17, 18]. Il s'agit d'une diarrhée liée à l'effet osmotique du sucre malabsorbé au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Le même mécanisme est à l'origine de diarrhées induites par une grande consommation de sucres de substitution peu ou pas absorbables (mannitol, sorbitol, fructose...). Dans tous les cas, un interrogatoire bien conduit et une épreuve d'interruption évitent bien des explorations inutiles. Dans les cas difficiles, l'ionogramme fécal avec mise en évidence d'un trou osmotique anormalement élevé orientera le diagnostic.

### **Maladie cœliaque (MC)**

Plus de 5 % des diabétiques insulino-dépendants ont une MC [19, 20], ce qui représente une prévalence très nettement supérieure à celle observée dans la population générale. L'origine de cette association est vraisemblablement génétique puisque les allèles DQ associés à la MC sont de fréquence accrue chez le diabétique insulino-dépendant [21]. La MC est dans la majorité des cas peu symptomatique, voire totalement latente. Le diagnostic doit donc être évoqué chez tout diabétique insulino-dépendant ayant des signes cliniques et/ou biologiques de malabsorption, voire recherché systématiquement. En effet, il est désormais possible de dépister la MC par des tests sérologiques simples et très fiables : anticorps anti-endomysium de type IgA et anti-transglutaminase. Ce dernier test deviendra probablement le test de dépistage de référence en raison de sa simplicité et de sa fiabilité (test ELISA). En cas de positivité du test de dépistage, des biopsies duodénales doivent être effectuées par endoscopie digestive haute pour confirmer le diagnostic. En effet, seule la présence d'une atrophie villositaire totale ou subtotalaire permet un diagnostic certain et autorise la mise en route d'un régime sans gluten (totalement dépourvu de blé, orge et seigle). Ce régime s'impose même dans les formes mineures de MC pour en prévenir les complications néoplasiques et surtout osseuses (démérialisation).

### **Autres associations**

Les *déficits immunitaires acquis et congénitaux* (entéropathie auto-immune, déficits sélectifs en immunoglobulines...) peuvent s'associer à un diabète et une diarrhée relevant de mécanismes souvent complexes [22].

Certaines *tumeur neuro-endocrines* (glucagonome, somatostatine) associent dans leur expression symptomatique diarrhée et diabète [23].

L'incidence de la *colite microscopique* (colite collagène essentiellement) semble plus fréquente chez le diabétique que dans la population générale [24].

## CONDUITE À TENIR

Classiquement, la prise en charge d'une diarrhée chronique commence par une approche physiopathologique effectuée à l'aide d'examen biologiques standard et spécifiques (tests dynamiques d'absorption, fécalogramme, test de transit). En fait, les explorations endoscopiques sont devenues, du fait de leurs performances, l'étape initiale et parfois unique de l'approche étiologique. Il n'en reste pas moins vrai que la démarche diagnostique doit être conduite par étapes successives de façon à éviter les explorations inutiles, tout en procédant à une enquête étiologique exhaustive [25, 26].

### Évaluation initiale

Quel que soit le nombre des examens complémentaires antérieurs apportés par le malade, il faut résister à l'idée de les consulter d'emblée, et procéder comme devant tout malade « neuf ».

#### INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

Les caractères de la diarrhée doivent être précisés : fréquence des selles et estimation de leur volume, aspect des selles (fécales, hydriques, graisseuses), présence d'éléments anormaux (pus, sang, aliments non digérés ingérés au repas précédent), horaire d'émission par rapport au repas et au cycle nyctéméral, caractères évolutifs (évolution cyclique ou continue, phases de constipation), degré d'urgence des besoins et incontinence, facteurs calmants et aggravants. Les signes fonctionnels et généraux associés, les antécédents personnels et familiaux sont systématiquement analysés. Dans le contexte d'un diabète, une attention toute particulière doit être portée aux habitudes alimentaires et aux prises médicamenteuses.

Un examen physique exhaustif complète cette approche clinique. La recherche de signes extradiigestifs est importante car certaines affections à l'origine d'une diarrhée chronique comportent des manifestations systémiques (endocriniennes, cutanées, rhumatologiques, neuro-musculaires...) qui ont une forte valeur d'orientation étiologique. Dans le contexte d'un diabète, la recherche de signes cliniques de neuropathie végétative et périphérique sera particulièrement minutieuse.

#### EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

En dehors des données concernant l'équilibre du diabète, sont requis : une numération formule sanguine avec vitesse de sédimentation, une calcémie, une électrophorèse des protéines, un taux de prothrombine, un dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH) et, en cas de facteurs de risque, une sérologie VIH. L'examen parasitologique des selles est effectué systématiquement, voire répété, car les parasitoses responsables de diarrhée chronique (giardiase, *Blastocystis hominis*) semblent favo-

risées par le diabète [27]. Une coproculture n'est nécessaire que lorsqu'un syndrome immunodéficitaire est plausible. En effet, en dehors de cette circonstance, les infections dépistées par cet examen ne peuvent être à l'origine d'une diarrhée chronique. Dans le contexte d'un diabète, la recherche d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase et un test au carmin seront prescrits d'emblée. La recherche d'un CBCG par test respiratoire au glucose peut être effectué d'emblée ou à une étape ultérieure.

### Évaluation de deuxième ligne

À l'issue de l'évaluation de première ligne, quatre situations peuvent schématiquement se présenter.

#### UNE ASSOCIATION PRIVILÉGIÉE AU DIABÈTE EST SUSPECTÉE

Ces causes sont, comme nous l'avons vu, relativement faciles à dépister et confirmer (voir tableau I). Cependant, il ne faut pas se laisser abuser par une piste trop évidente. Il faut ainsi se garder d'attribuer systématiquement une diarrhée survenant chez un diabétique à une neuropathie végétative ou une prise médicamenteuse sans prendre soin d'écarter les autres causes compatibles avec le contexte clinique.

#### AUCUNE ÉTIOLOGIE N'EST ÉVIDENTE MAIS LE CONTEXTE EST RASSURANT

Dans cette hypothèse, les causes associées au diabète ont été éliminées et les symptômes ne retentissent pas sur l'état général, l'examen clinique et les examens complémentaires sont normaux... Il s'agit donc de troubles fonctionnels digestifs qui, du fait de leur fréquence (30 % de la population générale), n'ont aucune raison d'épargner le diabétique. Lorsque le symptôme dominant est une diarrhée, la coloscopie est néanmoins quasi systématique. En effet, la chronicité des symptômes, l'anxiété du patient et de ses médecins conduiront tôt ou tard à une telle exploration ; chez un sujet de plus de 50 ans, ces symptômes doivent servir de prétexte à un dépistage de polype et de cancer ; certaines colites microscopiques (colites collagènes et lymphocytaires) sont compatibles avec ce tableau clinique et peuvent bénéficier de traitements médicamenteux spécifiques et efficaces (dérivés salicylés, corticoïdes à action topique). C'est pour cette raison que la pratique de biopsies étagées coliques (et par la même occasion iléales) doivent être systématiques dans le cadre de l'exploration endoscopique d'une diarrhée chronique [28].

#### UNE CAUSE NON LIÉE AU DIABÈTE S'IMPOSE D'EMBLÉE

Seuls quelques exemples fréquents seront évoqués ici.

La diarrhée est manifestement lésionnelle car les selles sont sanglantes, il existe un syndrome inflammatoire, une anémie... L'exploration endoscopique haute et basse s'impose à la recherche d'une pathologie néoplasique ou inflammatoire (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

Il est bien rare qu'une cholestase soit abordée via le problème d'une diarrhée chronique bien qu'en théorie ce syndrome puisse entraîner une stéatorrhée par déficit de sels biliaires intraluminaux. La cholestase clinique ou biologique impose une exploration des voies biliaires par échographie ou tomodynamométrie, éventuellement complétée par une échoendoscopie ou une bili-IRM.

Quand ces explorations sont négatives, une ponction biopsie hépatique s'impose habituellement.

Nous avons déjà abordé le diagnostic d'une diarrhée motrice. Lorsqu'une neuropathie n'est pas en cause, le contexte clinique et le dosage de la TSH suffisent au diagnostic. En effet, le syndrome carcinoïde se développe dans un contexte évocateur associant flushes, hépatomégalie tumorale et parfois signes d'insuffisance cardiaque droite. Le cancer médullaire de la thyroïde et les neuro-myopathies échappent rarement à un examen clinique attentif. Au besoin, les dosages hormonaux spécifiques (sérotonine, 5HIAA, thyrocalcitonine) permettront de clôturer l'enquête étiologique.

D'autres causes sont identifiées sans difficultés par l'anamnèse : grêle court, grêle radique, chirurgie gastrique...

#### AUCUNE ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE N'EST ÉVIDENTE

L'exploration endoscopique du tube digestif résume ou domine désormais la stratégie diagnostique dans ce cas. Une endoscopie digestive haute et une iléocoloscopie sont donc réalisées, le plus souvent, au cours de la même séance et sous anesthésie. La plupart des anomalies macroscopiques responsables d'une diarrhée chronique avec ou sans syndrome de malabsorption seront décelées (tumeurs localisées ou diffuses, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin...). Dans ce contexte de diarrhée chronique, des biopsies étagées doivent être effectuées systématiquement au niveau du duodénum, de l'iléon et du côlon de façon à détecter des anomalies purement microscopiques (atrophie villositaire duodénale ou exceptionnellement iléale, colites microscopiques). Des colorations et des études immunohistochimiques sont réalisées, si nécessaire, pour détecter ou confirmer certaines affections (lymphomes, déficit immunitaire, maladie de Whipple...).

### Évaluation de troisième ligne

Quand aucune cause de diarrhée n'a été identifiée ou suspectée à l'issue des étapes précédentes, d'autres investigations sont programmées en fonction d'une approche mécanistique de la diarrhée.

#### INVESTIGATIONS

La quantification du débit fécal et des examens coprologiques deviennent absolument indispensables. Le recueil des selles est effectué sur trois jours et sous régime enrichi en graisses (de façon à assurer un apport quotidien de 60 g de lipides par jour) débuté 48 heures avant le début du recueil des selles. Des analyses sont effectuées en vue de mesurer le débit des graisses fécales et la clairance de l' $\alpha$ -1-antitrypsine, de rechercher des laxatifs et de réaliser, lorsque les selles sont très liquides, un ionogramme fécal. Le test au carmin aura déjà été effectué dans ce contexte de diabète. Les explorations morphologiques sont poursuivies en fonction du contexte clinique par un transit baryté de l'intestin grêle, une échographie abdominale et/ou une tomodensitométrie abdominale. Une entéroskopie haute et basse qui permet une exploration endoscopique d'une grande partie de l'intestin grêle non accessible par les techniques classiques peut être envisagée dans certaines circonstances.

Ces explorations permettent : a) de déceler des anomalies morphologiques ou histologiques ayant échappé aux explorations précédentes ; b) d'exclure une fausse diarrhée de constipation sur un volume journalier des selles inférieur à 200 g et un ralentissement du temps de transit ; c) de déceler une pathomimie par prise de laxatifs ou ajout d'eau ou d'urines dans les selles sur la présence de laxatifs dans les selles et/ou une osmolarité fécale inférieure à 300 mosm/l ; d) de réunir des éléments en faveur d'une malabsorption, d'une entéropathie exsudative ou d'une diarrhée motrice.

#### SYNDROME DE MALABSORPTION [29]

Lorsque des arguments en faveur d'un syndrome de malabsorption sont présents, des dosages spécifiques permettent de caractériser les déficits suspectés (folatémie, vitaminémie B12, taux de prothrombine, sidérémie, calcémie, albuminémie...). Ils sont complétés par des tests dynamiques d'absorption : test au D-xylose pour identifier une malabsorption des hydrates de carbone et test de Schilling avec facteur intrinsèque pour identifier une malabsorption iléale de vitamine B12. Une mesure de la sécrétion enzymatique pancréatique (par dosage de l'élastase fécale ou par tubage duodénal) peut être effectuée, encore qu'une affection pancréatique ne s'exprime qu'exceptionnellement par un déficit enzymatique strictement isolé (sans signes cliniques, biologiques ou morphologiques d'orientation). Le diagnostic de CBCG et des malabsorptions sélectives des hydrates de carbone a déjà été abordé. Les tests permettant de détecter une malabsorption sélective des sels biliaires ne sont plus disponibles actuellement mais le contexte est toujours évocateur (résection ou atteinte pariétale de l'iléon terminal) et un test thérapeutique avec un chélateur des sels biliaires (colestyramine) confirme le diagnostic.

#### ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE [30]

Toutes les lésions diffuses intestinales peuvent provoquer une exsudation plasmatique. Lorsque l'exsudation plasmatique domine le tableau clinique, le syndrome de rétention hydrosodée est au premier plan, la diarrhée est souvent modérée et la biologie reflète la fuite protéique digestive (hypoalbuminémie majeure, hypocalcémie). Un obstacle lymphatique est le plus souvent en cause : lymphome, compression tumorale, péricardite constrictive. Il peut s'agir aussi d'une maladie primitive des lymphatiques (lymphangiectasie primitive ou maladie de Waldmann).

#### DIARRHÉE HYDRO-ÉLECTROLYTIQUE [31]

En l'absence de syndrome de malabsorption, l'ionogramme fécal et un test de jeûne sont alors souvent utiles et permettent de s'orienter en fonction de trois mécanismes principaux.

##### *Diarrhée osmotique*

Elle est due à l'ingestion de solutés de faible poids moléculaire, peu ou pas absorbables par le grêle, et diagnostiquée par l'interrogatoire, la mise en évidence dans les selles de substances responsables, ou des tests respiratoires spécifiques. Dans les cas difficiles, un ionogramme fécal est utile. Une partie ou la totalité des solutés malabsorbés se retrouve dans les selles et sont responsables d'un trou osmotique : l'osmolarité calculée ( $[Na] + [K] \times 2$ ) est inférieure à l'iso-osmolarité (290 mOsm) d'au moins 50 mOsm. Le jeûne supprime la diarrhée,

sauf si la substance malabsorbée est avalée « en cachette » par le malade (pathomimie). En dehors des cas évoqués dans les associations privilégiées avec le diabète (édulcorants, inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases), un déficit symptomatique en lactase ou en saccharase-isomaltase, l'ingestion de substances contenant des ions non absorbables (sulfate, phosphate et magnésium) peuvent être en cause.

#### *Diarrhée sécrétoire*

Elle est due à une augmentation de la sécrétion hydroélectrolytique au niveau de l'intestin grêle et/ou du côlon. Les colites microscopiques qui sont les causes les plus fréquentes de diarrhée sécrétoire auront été décelées par les explorations requises lors des étapes précédentes. La diarrhée sécrétoire du vipome (tumeur pancréatique sécrétant du *vasoactive intestinal polypeptide*) est exceptionnelle. Les selles sont très abondantes et leur osmolarité voisine de celle du plasma. Le retentissement métabolique de la diarrhée est important (hypokaliémie, acidose métabolique, insuffisance rénale).

#### *Diarrhée volumogénique*

Elle est due à l'inondation de l'intestin par les sécrétions digestives hautes et s'observe dans le syndrome de Zollinger-Ellison (tumeur duodénale ou pancréatique sécrétant de la gastrine). Le contexte (néoplasie endocrine multiple familiale de type 1, maladie ulcéreuse, œsophagite et surtout duodénite endoscopique) permet d'évoquer le diagnostic, qui sera confirmé par des tests spécifiques.

## CONCLUSION

Une diarrhée chronique est fréquente au cours du diabète. Les progrès effectués dans les explorations biologiques et surtout endoscopiques ont facilité l'approche étiologique des diarrhées chroniques. Dans la grande majorité des cas, cette approche n'est donc plus l'apanage de centres spécialisés. En contrepartie, le retard du diagnostic ou la méconnaissance de l'affection responsable devient difficile à justifier. Une bonne connaissance des affections associées de façon privilégiée au diabète et des premières étapes de la démarche diagnostique d'une diarrhée chronique est la clef de la prise en charge optimale de ce symptôme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LYSY J, ISRAELI E, GOLDIN E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94 : 2165-2170.
2. VON DER OHE MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 7 : 730-736.
3. ROSA-E-SILVA L, TRONCON LE, OLIVEIRA RB et al. Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut*, 1996, 39 : 748-756.
4. HE CL, SOFFER EE, FERRIS CD et al. Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology*, 2001, 121 : 427-434.
5. DUCHEN LW, ANJORIN A, WATKINS PJ, MACKAY JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1980, 92 : 301-303.

6. LUGARI R, GNUDI A, DALL'ARGINE et al. Diabetic autonomic neuropathy and impaired human pancreatic polypeptide secretion in response to food. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, *64* : 279-282.
7. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, SCHMULEN AC et al. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus : evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med*, 1982, *307* : 1666-1671.
8. MURAO S, HIRATA K, ISHIDA T, TAKAHARA J. Severe diabetic diarrhea successfully treated with octreotide, a somatostatin analogue. *Endocr J*, 1999, *46* : 477-478.
9. FEDORAK RN, FIELD M, CHANG EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*, 1985, *102* : 197-199.
10. IVANDIC A, BOZIC D, DMITROVIC B et al. Gastropathy and diarrhea in diabetic patients : the presence of helicobacteriosis and PAS-positive vascular deposits in gastric and duodenal mucosa. *Wien Klin Wochenschr*, 2001, *113* : 199-203.
11. VIRALLY-MONOD M, TIELMANS D, KEVORKIAN JP et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus : prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab*, 1998, *24* : 530-536.
12. ATTAR A, FLOURIE B, RAMBAUD JC et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea : a crossover, randomized trial. *Gastroenterology*, 1999, *117* : 794-797.
13. GULLO L, PEZZILLI R, MORSELLI-LABATE AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 1994, *33* : 781-784.
14. EL NEWIHI H, DOOLEY CP, SAAD C et al. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci*, 1988, *33* : 705-710.
15. LUTH S, TEYSSEN S, FORSSMANN K et al. Fecal elastase-1 determination : "gold standard" of indirect pancreatic function tests ? *Scand J Gastroenterol*, 2001, *36* : 1092-1099.
16. FOSS MT, CLEMENT KD. Metformin as a cause of late-onset chronic diarrhea. *Pharmacotherapy*, 2001, *21* : 1422-1424.
17. MUGHAL MA, MEMON MY, ZARDARI MK et al. Effect of acarbose on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*, 2000, *50* : 152-156.
18. CAMPBELL LK, BAKER DE, CAMPBELL RK. Miglitol : assessment of its role in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Ann Pharmacother*, 2000, *34* : 1291-1301.
19. RENSCH MJ, MERENICH JA, LIEBERMAN M et al. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996, *124* : 564-567.
20. AKTAY AN, LEE PC, KUMAR V et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 200, *33* : 462-465.
21. BAO F, YU L, BABU S et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun*, 1999, *13* : 143-148.
22. YAMAMOTO H, SUGIYAMA K, NOMURA T et al. A case of intractable diarrhea firmly suspected to have autoimmune enteropathy. *Acta Paediatr Jpn*, 1994, *36* : 97-103.
23. WERMERS RA, FATOURECHI V, WYNNE AG et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1996, *7* : 53-63.
24. KANDEMIR O, UTAS C, GONEN O et al. Colonic subepithelial collagenous thickening in diabetic patients. *Dis Colon Rectum*, 1995, *38* : 1097-1100.
25. JIAN R, RAMBAUD JC. Orientation diagnostique devant une diarrhée chronique. *In* : R Jian, R Modigliani, M Lémann, P Marteau, Y Bouhnik. *Hépatogastroentérologie*. Paris, Ellipses SA, 2001, 107-119.
26. DREYFUS G, HEBUTERNE X, SCHNEIDER S, RAMPAL P. Diagnostic management of chronic diarrhea. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, *23* : 75-83.
27. SHEEHAN JP, ULCHAKER MM. Blastocystis hominis treatable cause of diabetic diarrhea. *Diabetes Care*, 1990, *13* : 906-907.
28. SCHNEIDER S, RAMPAL A, HEBUTERNE X, RAMPAL P. Microscopic colitis. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, *22* : 431-441.
29. MODIGLIANI R, BONNET J. Syndrome de malabsorption de l'adulte. *In* : JC Rambaud. *Traité de Gastro-entérologie*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2001, 158-169.
30. BRASITUS TA, BISSONNETTE BM. Protein losing gastroenteropathy. *In* : MH Sleisenger, JS Fordtran *Gastrointestinal and liver disease*, Philadelphia, Saunders, 1998 : 369-375.
31. RAMBAUD JC. Diarrhée chronique. *In* : JC Rambaud. *Traité de Gastro-entérologie*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2001, 137-144.