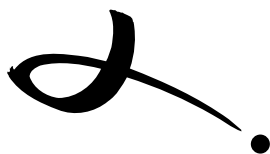


Indications des examens de selles chez l'adulte

RECOMMANDATIONS



A g e n c e **N** a t i o n a l e
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

AVANT-PROPOS

Ces recommandations pour la pratique clinique ont été élaborées conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) qui leur a attribué son label de qualité.

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées, en toute indépendance, par le groupe de travail de ces recommandations pour la pratique clinique. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

Sociétés participantes

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (promoteur)
Société Française de Médecine Générale
Société Française de Microbiologie

Comité d'organisation

Laurent BEAUGERIE, PUPH, Hôpital Rothschild, Paris/CHU, Gastroentérologie, Tél. : 01.40.19.34.10, laurent.beaugerie@rth.ap-hop-paris.fr
Yoram BOUHNİK, PUPH Chargé de projet, Hôpital Lariboisière, Paris/CHU, Gastroentérologie, Tél. : 01.49.95.25.76, yoram.bouhnik@lrb.ap-hop-paris.fr
Pierre DURIEUX, PUPH Méthodologiste, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris/CHU, Epidémiologie et statistiques, Tél. : 01.56.09.20.43, pierre.durieux@egp.ap-hop-paris.fr
Bernard FLOURIE, PUPH Président, Centre Hospitalier Lyon Sud/CHU, Gastroentérologie, Tél. : 04.78.86.16.89, bernard.flourie@chu-lyon.fr
Jean-Gérard GOBERT, PUPH, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris/CHU, Parasitologie, Tél. : 01.42.16.26.52, jeangerard.gobert@psl.ap-hop-paris.fr
Laurent LETRILLIART, Libéral, Université Claude Bernard, Lyon 1, Médecine Générale, Tél. : 04.72.86.96.93, laurent.letrilliart@chu-lyon.fr
Laurent RASKINE, PH, Hôpital Lariboisière, Paris/CHU, Bactériologie-Virologie, Tél. : 01.49.95.85.39, laurent.raskine@lrb.ap-hop-paris.fr
Alain SEDALLIAN, PH, Hôpital d'Annecy/CHR, Bactériologie, Tél. : 04.50.51.32.70, alain.sedallian@caramail.com
François THUILLIER, PH, Centre Hospitalier de Meaux/CHR, Biochimie, Tél. : 01.64.35.38.13, fthuillier@fc.horus-medical.fr

Membres du groupe de travail

Bernard FLOURIÉ, Président, PUPH, Hépatogastroentérologie, CHU Lyon Sud
Yoram BOUHNİK, Chargé de Projet, PUPH, Hépatogastroentérologie, Hôpital Lariboisière, Paris
Frédéric BARBUT, PH Biologiste, Bactériologie, Responsable de l'Unité contre les Infections Nosocomiales, Hôpital Saint Antoine, Paris
Guy BELLAICHE, PH, Hépatogastroentérologie, CHR Robert Ballanger, Aulnay-sous-Bois
Michaëla BISMUTH-SABBAH, Médecin Généraliste, Libéral, Paris 18
Olivier BOUCHAUD, PH, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Bichat, Paris
Christian CHOCHILLON, MCUPH, Laboratoire de Parasitologie, CHU Bichat, Paris
Benoît COFFIN, PH, Hépatogastroentérologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes
Anne COLLIGNON, PUPH, Microbiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy
Anne-Marie DELUOL, MCUPH, Laboratoire de Parasitologie, Hôpital Saint Antoine, Paris
Claire GUEDON, PH, Hépatogastroentérologie, CHU Rouen

Nathalie KAPEL, MCUPH, Coprologie Fonctionnelle, CHU Pitié Salpêtrière, Paris
Jean LAFORTUNE, Médecin Généraliste, Libéral, Président de l'Association de Formation Médicale continue « Carrefours de la Médecine », Paris 12
Karem SLIM, PUPH, Chirurgie Viscérale, méthodologiste, CHU Clermont-Ferrand

Membres du groupe de lecture

Izri ARESKI, CCA, Parasitologie, Avicenne 93
Michel ARNOULD, Libéral, Médecine Générale, Villiers-Saint-Georges 77
Pascale ARNOULD, Libéral, Médecine Générale, Villiers-Saint-Georges 77
Didier BASSET, CCA, Parasitologie, Montpellier 34
Laurent BEAUGERIE, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 12
Jérôme BELLANGER, Libéral, Hépatogastroentérologie, Paris 06
Anne BOUVET, PUPH, Bactériologie-Virologie, Paris 04
Eric CAUMES, PHPT, Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris 13
Stanislas CHAUSSADE, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 14
Marc CHOBERT, Libéral, Médecine Générale, Marlioz 74
Jean-Frédéric COLOMBEL, PUPH, Hépatogastroentérologie, Lille 59
Jacques COSNES, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 12
Jean-Claude DESENCLOS, Epidémiologiste, Saint-Maurice 94
Jean-Louis DUPAS, PUPH, Hépatogastroentérologie, Amiens 80
Antoine FLAHAULT, PUPH, Santé Publique, Paris 09
Jacques FREXINOS, PUPH, Hépatogastroentérologie, Toulouse 31
Jean-Pierre GENDRE, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 12
Jean-Gérard GOBERT, PUPH, Parasitologie, Paris 13
Raymond JIAN, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 15
René LAUGIER, PUPH, Hépatogastroentérologie, Marseille 13
Eric LEREBOURS, PUPH, Nutrition, Rouen 76
Laurent LETRILLIART, Libéral, Médecine Générale, Ecully Lyon 69
Philippe MARTEAU, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 15
Claude MATUCHANSKY, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 10
Jean-Claude MELCHIOR, PUPH, Nutrition, Garches 92
Bernard MESSING, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 10
Patrice PERETTE, Libéral, Collège National des Généralistes Enseignants, La Rochelle 17
Jean-Louis PONS, PUPH, Faculté de Pharmacie, Rouen 73
Bruno RAGON, Libéral, Réseau Sentinelles de l'Inserm, Riorges 42
Jean-Claude RAMBAUD, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 10
Laurent RASKINE, PH, Bactériologie-Virologie, Paris 10
Jean-Jacques ROUSSET, PUPH, Parasitologie, Avicenne 93
Alain SEDALLIAN, PH, Bactériologie, Annecy 74
Gilles SORBE, Libéral, Médecine Générale, La Rochelle 17
Jean-Claude SOULE, PUPH, Hépatogastroentérologie, Paris 18
François THUILLIER, PH, Biochimie, Meaux 77

Justificatifs et méthode générale

Les examens de selles sont indiqués chez l'adulte essentiellement dans deux situations cliniques : en présence d'une diarrhée (aiguë, persistante ou chronique) et pour rechercher un syndrome de malabsorption. Dans ces deux situations, les modalités de prescription, la nécessité de demandes spécifiques et l'interprétation des résultats ne sont pas clairement standardisées. A côté de ces deux situations cliniques, un grand nombre d'examens de selles sont pratiqués *a priori* sans raison valable, notamment en cas de troubles fonctionnels digestifs. C'est pourquoi, il a semblé important à la Société Nationale Française de Gastroentérologie de s'associer à la Société Française de Médecine Générale et à la Société Française de Microbiologie pour faire le point sur l'état actuel des connaissances scientifiques concernant les indications des examens de selles chez l'adulte afin de dégager des recommandations destinées aux médecins généralistes. Les Sociétés participantes ont nommé un Comité d'organisation qui a défini six questions et formé trois Groupes de travail pour y répondre. Les six questions sous 2 formulations communes aux 3 catégories d'examens de selles sont les suivantes :

— question 1 : Quand et comment prescrire un examen bactériologique des selles ?

— question 2 : Comment interpréter un examen bactériologique des selles ?

— question 3 : Quand et comment prescrire un examen parasitologique des selles ?

— question 4 : Comment interpréter un examen parasitologique des selles ?

— question 5 : Quand et comment prescrire un examen de coprologie fonctionnelle ?

— question 6 : Comment interpréter un examen de coprologie fonctionnelle ?

La rédaction des réponses devait partir de situations pragmatiques où un examen de selles peut être demandé. La Recommandation pour la Pratique Clinique (RPC) exclut de son cadre les situations particulières à l'enfance et les indications de la recherche de sang dans les selles dans un but de dépistage du cancer colo-rectal (Hémocult).

La méthodologie employée a été celle recommandée par l'ANAES [1, 2]. Les trois Groupes de travail ont analysé la littérature disponible au moyen d'une grille de lecture permettant de préciser la qualité des articles et de les classer selon leur capacité à répondre à la question posée, définissant leur niveau de preuve scientifique. A partir de cette analyse, ils ont rédigé les réponses aux questions qui leur avaient été posées en pondérant la force de leurs recommandations par des grades selon l'échelle suivante (tableau I).

La littérature concernant le thème de la RPC est souvent faite de petits essais comparatifs, de séries personnelles, d'études anciennes réalisées avec une méthodologie critiquable ou d'avis d'experts ; une absence de démonstration scientifique peut provenir du fait que l'accord professionnel est historique et apparemment confirmé par la pratique. Lorsque certains arguments étaient jugés sans réponse scientifique, le sous-Groupes de travail ayant la responsabilité de la question a proposé une réponse qui a été discutée, puis approuvée par l'ensemble du Groupe de travail. Un accord professionnel a ensuite été demandé pour validation au moyen d'un vote aux experts du Groupe de lecture. Ainsi, lorsqu'il n'y avait pas d'article permettant de répondre à la question posée, et que la très grande majorité des experts (plus de 80 % des membres du Groupe de lecture) pouvait répondre unanimement, la réponse était donnée sous forme « d'accord professionnel ».

Le Groupe de lecture était composé d'experts exerçant dans différents secteurs d'activité concernés et de médecins généralis-

Tableau I. – Définition des grades de force des recommandations selon l'ANAES.

Level definitions of the ANAES guidelines.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1	A
— Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
— Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
— Analyse de décision basée sur des études bien menées.	
Niveau 2	B
— Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
— Etudes comparatives non randomisées bien menées	
— Etudes de cohorte.	
Niveau 3	C
— Etudes cas-témoin	
Niveau 4	
— Etudes comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
— Etudes rétrospectives	
— Séries de cas	
— Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).	

tes. Ils ont jugé le fond et la forme du document (lisibilité, applicabilité) et plus particulièrement les recommandations, notamment celles apparaissant sous forme « d'accord professionnel », qu'ils ont approuvées ou non. Enfin, ils ont vérifié que ces recommandations répondaient aux questions de terrain que se posaient les praticiens. La rédaction finale est revenue à l'ensemble du groupe de travail qui a intégré cette dernière analyse dans la version définitive du texte.

Stratégie de la recherche documentaire

La recherche documentaire a été réalisée en interrogeant les bases Medline, Cochrane, Embase et Pascal sur la période s'étendant de 1966 jusqu'à 2001, pour des articles en langue anglaise et française.

Les mots clefs utilisés et les résultats obtenus (en mettant toujours en limite « human ») sont récapitulés dans le tableau II.

Les revues de la littérature et les articles de décision sur le sujet ont été recherchés sur la période 1990-2001. Une recherche de la littérature grise a été effectuée sur les sites BDSP et SIGLE. Enfin une recherche manuelle a été réalisée sur les 6 derniers mois dans les revues spécialisées et les revues généralistes les plus importantes (*N Engl J Med*, *JAMA*, *Lancet*, *Ann Intern Med*, *Presse Médicale*, *Revue du Praticien*, *Gastroenterology*, *Gut*, *Dig Dis Sci*, *Adv parasit*, *Am J Trop Med Hyg*, *J Infect Dis*, *FEMS Microbiol Rev*, *Infect Immun*, *J Clin Microbiol*). A cette banque de données chaque membre du Groupe de travail a pu ajouter des articles supplémentaires. Des chapitres de livres didactiques ont été pris en compte notamment lorsque les données scientifiques manquaient ou n'étaient pas méthodologiquement acceptables pour répondre aux questions posées. Chaque fois que cela était nécessaire, des références plus anciennes ont été analysées.

Tableau II. – Liste des mots-clés.
List of key words.

Mot clef principal	Mots clefs associés	Nombre de références
Diarrhea	Diagnosis	14 932
	Acute, and diagnosis	2 474
	Chronic, and diagnosis	738
	Stool	6 287
	Stool culture	865
	Stool examination	495
	Bacteria	226
	Parasite	66
	Digestion	4
	Steatorrhea	802
	Steatorrhea, bacteria	63
	Malabsorption	Stool
Bacteria		1 193
Stool, bacteria		183
Stool examination		60
Stool examination, bacteria		8
Stool culture, bacteria		13
Stool, parasite		22
Stool examination, parasite		3
Stool culture		2 977
Bacteria	Stool	14 113
Parasite	Stool	1 957

Recommandations

Question 1 : Quand et comment prescrire un examen bactériologique des selles ?

- Il n'y a pas lieu de prescrire une coproculture en cas de diarrhée chronique, sauf chez les malades immunodéprimés (grade C).
- En cas de diarrhée aiguë, la prescription d'une coproculture ne sera envisagée qu'après avoir éliminé par l'interrogatoire une cause non infectieuse de diarrhées aiguës (grade C).
- Une coproculture standard en spécifiant sur la demande « avec recherche de *Campylobacter* » et éventuellement de *Yersinia* doit être prescrite en cas de diarrhée aiguë dans les situations suivantes (grade C) :
 - diarrhée hémorragique ou syndrome dysentérique,
 - signes cliniques de gravité,
 - terrain fragile (grand âge, insuffisance rénale, valve cardiaque, immunodépression),
 - diarrhée aiguë persistant plus de trois jours,
 - forte probabilité d'avoir une diarrhée aiguë d'origine bactérienne,
 - toxi-infection alimentaire collective.
- Une coproculture orientée ou une recherche de toxines de *C. difficile* doit être prescrite en cas de diarrhée aiguë dans les situations suivantes (grade C) :
 - retour d'un pays tropical (diarrhée du voyageur) lorsqu'un traitement probabilistique n'est pas instauré et si la coproculture standard est négative,

- syndrome cholériforme au retour d'un pays situé dans une zone tropicale humide,
- diarrhée liquide puis hémorragique lorsque la coproculture standard est négative,
- diarrhée aiguë survenue au cours ou au décours (deux mois) d'une antibiothérapie : la recherche dans les selles de toxines de *C. difficile* doit être prescrite en cas de diarrhée aiguë persistant plus de 48 heures après l'arrêt des antibiotiques, lorsque l'arrêt des antibiotiques n'est pas envisageable, la diarrhée sévère ou survenant sur un terrain fragile.

Question 2 : Comment interpréter un examen bactériologique des selles ?

- L'examen microscopique réalisé sur selles fraîchement émises peut permettre d'identifier certaines bactéries mobiles (*Campylobacter* spp. et *Vibrio* spp.) (grade C). La présence de leucocytes et d'hématies dans les selles oriente vers une infection à germes invasifs (Salmonelles, Shigelles, *Campylobacter*) ou responsables de lésions muqueuses (*C. difficile* toxigène) (grade C).
- Chez un malade diarrhéique, la présence de Salmonelles, Shigelles, *Campylobacter* ou *Yersinia* à la coproculture standard doit toujours être considérée comme pathologique (grade B) ; la présence d'*E. coli* même en grande quantité à la coproculture standard ne doit pas être considérée comme pathologique (grade C). *Staphylococcus aureus* ne saurait être tenu responsable d'une diarrhée aiguë de durée supérieure à une journée (grade C). En médecine générale, la présence de *Candida albicans* dans les selles ne doit pas être considérée comme pathogène (accord professionnel).
- Seules les souches d'*E. coli* entéro-hémorragiques sécrétrices de vérotoxines (prescriptions spécifiques et orientées) doivent être considérées comme pathogènes (grade B).
- Seules les souches de *C. difficile* sécrétrices de toxines sont pathogènes (grade B).

Question 3 : Quand et comment prescrire un examen parasitologique des selles ?

- Il peut être utile de prescrire un examen parasitologique des selles (EPS) dans les situations cliniques suivantes (grade C) :
 - diarrhée aiguë persistant plus de 3 jours malgré un traitement symptomatique, avec recherche de *Giardia*,
 - diarrhée persistante (2 semaines) ou chronique (> 4 semaines),
 - douleurs abdominales,
 - troubles digestifs divers (anorexie, boulimie, nausées, dyspepsie, ténésme, prurit anal),
 - hyperéosinophilie.
- La distinction entre malade n'ayant jamais quitté la France métropolitaine et malade natif ou ayant séjourné dans une région à risque (régions tropicales et intertropicales à hygiène précaire) est fondamentale pour orienter les recherches.
- Chez un malade ayant des signes cliniques d'orientation et n'ayant jamais quitté la France métropolitaine, il convient de prescrire un EPS standard. Si celui-ci est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d'intervalles (grade B).
- En cas d'hyperéosinophilie (> 500/mm³) et si les 3 EPS sont négatifs, il convient de vérifier sa persistance 15 jours plus tard (grade C) :
 - si l'hyperéosinophilie persiste, évoquer une helminthiase en phase d'invasion ou une infection en phase d'état. Dans ces

deux cas, on peut proposer de répéter les 3 EPS 3 à 4 semaines plus tard et de compléter le bilan, en fonction du contexte, par des sérologies parasitaires (trichinose, anisakiase).

— si l’hyperéosinophilie a diminué ou disparu, on peut en rester là et reconsidérer la situation en fonction de l’évolution.

En présence d’un prurit anal, il convient de rechercher des œufs d’helminthes au mieux sur la marge de l’anus (Scotch-test) ou par EPS (grade B).

- Chez un malade ayant des signes cliniques d’orientation, natif ou ayant séjourné dans une région à risque, il convient de prescrire un EPS standard. En cas de diarrhée glairo-sanglante, il convient de prescrire un EPS standard avec recherche de formes végétatives d’*Entamoeba histolytica* avec émission des selles sur place au laboratoire. Si le premier EPS est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d’intervalles (grade B). Si les 3 EPS sont négatifs et si les symptômes persistent, notamment s’il s’agit d’une diarrhée, il convient de demander alors des recherches spécifiques (cryptosporidies, microsporidies, *Cyclospora*, *Iso spor a belli*) (grade B).

En cas d’hyperéosinophilie (> 500/mm³), il convient de prescrire un EPS standard et une recherche de larves d’anguillules (méthode de Baermann) (grade B). Si le premier EPS est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total), à 2-3 jours d’intervalles (grade B). Si les 3 EPS sont négatifs, il convient de vérifier la persistance de l’hyperéosinophilie 15 jours plus tard (grade C) :

— si l’hyperéosinophilie persiste, évoquer une helminthiase en phase d’invasion ou une infection en phase d’état. Dans ces deux cas, on peut proposer de répéter les 3 EPS 3 à 4 semaines plus tard et de compléter le bilan, en fonction du contexte, par des sérologies parasitaires (bilharziose, distomatose).

— si l’hyperéosinophilie a diminué ou disparu, on peut en rester là et reconsidérer la situation en fonction de l’évolution.

En présence d’un prurit anal, il convient de rechercher des œufs d’helminthes au mieux sur la marge de l’anus (Scotch-test) ou par EPS (grade B).

- Chez un malade immunodéprimé, les recherches sont identiques aux situations précédentes, i.e. il convient de prescrire un EPS standard. Si celui-ci est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d’intervalles (grade B) :

— en cas de séropositivité pour le VIH et si la numération des CD4 est < 200/μL, il convient de demander en plus une recherche de cryptosporidies et de microsporidies (grade B) ;

— en cas de traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, corticoïdes à forte dose...) réalisé chez des sujets ayant voyagé dans des zones à risque (zones tropicales et intertropicales, chaudes et humides), il convient de demander également une recherche de larves d’anguillules (méthode de Baermann) sachant que, même en cas de négativité, un traitement de l’anguillulose pourra être proposé (grade C).

- Chez un malade ayant eu un EPS positif, il convient de contrôler la disparition des parasites 2 à 6 semaines après le traitement (grade C).

Chez le malade immunodéprimé ayant un taux de CD4 < 200/μL, des EPS doivent être régulièrement effectués pour s’assurer de l’efficacité du traitement éventuel et de l’absence de réinfestation (grade C).

Question 4 : Comment interpréter un examen parasitologique des selles ?

- Les principaux parasites susceptibles d’être trouvés dans les selles et dont la pathogénicité est démontrée chez l’homme sont rapportés dans le tableau III (grade C).

Tableau III. – Principaux parasites pathogènes pouvant être trouvés dans les selles.

Principal pathogenic parasites found in stools.

Parasites		Formes
I. Protozoaires intestinaux avec entre parenthèses les affections correspondantes		
<i>Entamoeba histolytica</i>	(amibiase)	Kystes, trophozoïtes
<i>Giardia intestinalis</i>	(giardiase)	Kystes, trophozoïtes
<i>Cryptosporidium</i>	(cryptosporidiose)	Oocystes
<i>Iso spor a belli</i>	(isosporose)	Oocystes
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	(cyclosporose)	Oocystes
Microsporidies : <i>Enterocytozoon bienewisi</i> , <i>Encephalitozoon intestinalis</i>	(microsporidiose)	Spores
II. Helminthes avec entre parenthèses les affections correspondantes		
<i>Fasciola hepatica</i>	(douve hépatobiliaire ou intestinale)	CEufs
<i>Clonorchis sinensis</i>	(douve de Chine)	CEufs
<i>Schistosoma mansoni</i>	(bilharziose)	CEufs
Ténias : <i>T. saginata</i> , <i>T. solium</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i> (botriocéphale), <i>Hymenolepis nana</i>	(téniasis)	CEufs, anneaux*
<i>Enterobius vermicularis</i>	(oxyurose)	Vers*, œufs (parfois)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	(ascaridiose)	CEufs, vers* (parfois)
Ankylostomides : <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>	(ankylostomiase)	Oeufs
<i>Strongyloides stercoralis</i>	(anguillulose)	Larves
<i>Trichuris trichiura</i>	(trichocéphalose)	Oeufs

* pouvant être visibles à l’œil nu.

- *Entamoeba histolytica minuta* (forme végétative ou kyste) doit toujours être traitée car il s’agit de la forme de dissémination de la maladie et elle peut à tout moment évoluer en forme hématophage agressive, *Entamoeba histolytica histolytica* (grade C).

- Les protozoaires digestifs habituellement considérés comme non pathogènes et susceptibles d’être trouvés dans les selles sont rapportés dans le tableau IV (grade C).

- En cas de persistance d’une symptomatologie clinique sans autre cause retrouvée que *Dientamoeba fragilis* ou *Blastocystis hominis*, un traitement d’épreuve peut être proposé (grade C).

Question 5 : Quand et comment prescrire un examen de coprologie fonctionnelle ?

- Il est inutile de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle en cas de diarrhée aiguë (accord professionnel).

- Il est inutile de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle chez des malades ayant une constipation chronique (accord professionnel).

- Il peut être utile de prescrire une mesure du poids frais et sec des selles chez des malades ayant un transit caractérisé par une alternance de diarrhée et de constipation, lorsque celle-ci n’est pas clairement identifiée par les données de l’interrogatoire (accord professionnel).

- Chez les malades présentant une diarrhée chronique, il peut être utile de prescrire des examens de coprologie fonction-

Tableau IV. – Protozoaires digestifs pouvant être trouvés dans les selles et habituellement non pathogènes.

Gastrointestinal tract protozoa found in stools which are generally non-pathogenic.

Amibes	<i>Entamoeba coli</i>
	<i>Entamoeba hartmanni</i>
	<i>Entamoeba polecki</i>
	<i>Entamoeba dispar*</i>
	<i>Endolimax nanus</i>
	<i>Pseudolimax (Iodamoeba) butschlii</i>
Flagellés	<i>Trichomonas intestinalis (Pentatrichomonas hominis)</i>
	<i>Chilomastix mesnili</i>
	<i>Embadomonas intestinalis (Retortamonas hominis)</i>
	<i>Enteromonas hominis</i>
	<i>Dientamoeba fragilis**</i>
Coccidies	<i>Sarcocystis hominis</i>
Autre protozoaire	<i>Blastocystis hominis**</i>

* cette forme ne peut pas être distinguée en microscopie optique d'*Entamoeba histolytica*, seule forme d'amibe pathogène pour l'homme ; ** pour certains auteurs, ces deux parasites peuvent occasionner des symptômes dans certaines conditions

nelle lorsque les examens biologiques standards et les explorations morphologiques habituelles n'ont pas permis de faire le diagnostic (grade C). On prescrit un fécalogramme et, selon le contexte clinique et biologique, une mesure de la clairance de l' α 1-antitrypsine et une recherche de laxatifs.

- Chez les malades suspects d'avoir un syndrome de malabsorption, on prescrit un dosage de graisses fécales avec surcharge en beurre (grade B). Si le contexte n'est pas suffisamment évocateur, une insuffisance pancréatique exocrine peut être recherchée par la détermination conjointe des graisses et de l'élastase fécales (accord professionnel).

- Chez les malades présentant des œdèmes et/ou une hypoalbuminémie avec hypogammaglobulinémie sans cause usuelle retrouvée, la mesure de la clairance de l' α 1-antitrypsine permet de mettre en évidence une gastro-entéropathie exsudative (grade B). Dans certains cas, cette mesure doit être couplée à celle des graisses fécales (accord professionnel).

Question 6 : Comment interpréter un examen de coprologie fonctionnelle ?

- Un poids moyen frais de selles supérieur à 300 g par jour ou une teneur en matière sèche égale ou inférieure à 12 % permet d'affirmer la diarrhée chronique (accord professionnel).

- Un poids moyen frais inférieur à 100 g par jour ou une teneur en matière sèche supérieure à 23 % permet d'éliminer le diagnostic de diarrhée chronique (accord professionnel).

- Une stéatorrhée supérieure à 14 g/jour doit être considérée comme significative d'une malabsorption ou d'une maldigestion des graisses (grade B), une stéatorrhée modérée (7 à 14 g/jour) pouvant se rencontrer en l'absence de toute anomalie des fonctions d'absorption et de digestion (grade B). En cas de stéatorrhée, la présence d'un taux bas d'élastase fécale est en faveur d'une maldigestion des graisses par insuffisance pancréatique exocrine sévère (grade B).

- La mesure de l'azote fécal n'a pas d'utilité démontrée dans le bilan habituel d'une diarrhée chronique ou d'un syndrome de malabsorption ou de maldigestion (accord professionnel).

- Une clairance de l' α 1-antitrypsine supérieure à 20 mL/jour permet de poser le diagnostic de gastro-entéropathie exsudative (accord professionnel).

- Un pH fécal inférieur à 5,3 témoigne d'une malabsorption sélective d'un glucide (grade B).

- La mesure de la concentration fécale du Na^+ et du K^+ permet de calculer le trou osmotique. Un trou osmotique supérieur à 125 mOsm/kg oriente vers une diarrhée osmotique, tandis qu'un trou osmotique inférieur à 50 mOsm/kg oriente vers une diarrhée sécrétoire (grade B).

- La mesure du débit fécal des acides organiques et de l'osmolarité nécessite des conditions particulières rarement réalisées en pratique courante. Ceci rend l'interprétation des ces mesures difficile et donc leur prescription inutile (grade B).

Argumentaires des recommandations

Questions 1 et 2 : Quand et comment prescrire un examen bactériologique des selles ? Comment l'interpréter ?

PRÉAMBULE

Coproculture standard et coproculture orientée

Le Journal Officiel du 12 août 1997 relatif à la nomenclature des actes de biologie médicale prévoit une cotation forfaitaire (B180) pour l'analyse bactériologique des matières fécales ou des prélèvements rectaux. Cette coproculture standard comprend un examen microscopique direct et l'identification de différentes espèces bactériennes après culture sur milieux sélectifs : *Salmonelles*, *Shigelles* et, le cas échéant, *Campylobacter* et *Yersinia*. Un antibiogramme est réalisé pour déterminer la sensibilité in vitro des bactéries isolées aux antibiotiques. Les pratiques actuelles montrent que la recherche de *Salmonelles* et *Shigelles* est systématiquement réalisée par le biologiste sur toutes les coprocultures. En revanche, la recherche de *Campylobacter* spp. et *Yersinia* spp. est laissée à sa libre appréciation, excepté si ces recherches sont spécifiquement prescrites « coproculture standard avec recherche de *Campylobacter* et *Yersinia* ». Dans ce cas, le biologiste est tenu de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à la mise en évidence de ces germes, sans aucune majoration de la cotation forfaitaire. *Campylobacter* spp. devrait être systématiquement recherché étant donné son implication fréquente dans les diarrhées aiguës survenant dans les pays développés [3, 4]. Une équipe anglaise [5] a ainsi étudié la fréquence des micro-organismes et des toxines détectés par les examens de selles prescrits en médecine générale en cas de diarrhées aiguës : *Campylobacter* spp. (12 % des prélèvements), rotavirus (8 %), « petits virus ronds » (6,5 %) et *Salmonella* spp. (5 %) étaient les plus fréquemment trouvés ; dans 45 % des cas, l'examen était négatif. De façon comparable, une étude hollandaise [6] a montré que les agents infectieux les plus fréquemment détectés par les examens microbiologiques de selles prescrits en médecine générale étaient *Campylobacter* spp. (10 %), *Giardia* (5 %), rotavirus (5 %), Norwalk-like virus (5 %) et *Salmonella* spp. (4 %), avec un examen négatif dans environ 60 % des cas. Une *Salmonelle* est moins souvent isolée et un rotavirus plus souvent isolé l'hiver en période épidémique [5]. En ce qui concerne les *Yersinia*, le contexte clinique devrait orienter vers cette recherche (syndrome pseudo-appendiculaire, arthrite réactionnelle, érythème noueux) [3, 4].

Pour toute autre bactérie, la recherche ne sera entreprise que s'il existe une prescription médicale spécifique. Il s'agit d'une

prescription dans un contexte clinico-épidémiologique particulier qui précise la recherche spécifique d'une ou plusieurs bactéries entéro-pathogènes — on parle alors de coproculture orientée — et/ou de facteurs de virulence spécifiques. Dans ce cas, le biologiste est en droit de majorer la cotation forfaitaire par la cotation relative à la recherche spécifique du germe nommément désigné.

Les coprocultures sont habituellement réalisées sur selles liquides, molles ou hémorragiques. Les selles doivent être ensemencées dans les 2 heures suivant leur collection, ou à défaut être conservées à 4 °C pendant 12 heures au maximum. Il est souhaitable de réaliser le prélèvement pour coproculture standard avant le début de toute antibiothérapie, celle-ci pouvant rapidement inhiber la croissance des germes [3]. En général, la prescription d'une seule coproculture est suffisante pour le diagnostic des bactéries entéro-pathogènes classiques (*Salmonelles*, *Shigelles*, *Campylobacter*) ; en cas de négativité de l'analyse et de persistance des signes cliniques, une deuxième recherche améliore sensiblement le diagnostic pour ces espèces [3, 8, 9].

Les examens bactériologiques des selles sont prescrits essentiellement chez des malades présentant une diarrhée aiguë

Selon l'OMS, une diarrhée aiguë est définie par l'émission d'au moins trois selles liquides et/ou molles par jour depuis moins de 14 jours [10, 11]. L'apparition brutale de la diarrhée aiguë exclut les diarrhées fonctionnelles fluctuantes et les diarrhées de début progressif. Une diarrhée de début aigu qui évolue plus de 2 semaines est dite persistante ; elle devient chronique si elle évolue plus de 4 semaines.

Dans les pays industrialisés, on estime la fréquence des épisodes de diarrhées aiguës entre 0,6 et 0,9 épisode par an et par habitant [12, 13]. La majorité de ces épisodes sont bénins et ne durent que quelques heures. Ceci explique que moins de 10 % des malades consultent un médecin généraliste [14, 15]. En France, environ 3 millions de malades consultent chaque année un médecin généraliste pour diarrhée aiguë [16] et 3 à 4 % des diarrhées aiguës conduisent à la prescription par le médecin généraliste d'une coproculture, de façon moins fréquente en période d'épidémies d'origine virale qu'en période non-épidémique [16, 17]. Le délai moyen entre l'apparition de la diarrhée et la consultation auprès du médecin généraliste est de l'ordre de deux jours (extrêmes : 1 à 20 jours) ; il est d'autant plus court que la diarrhée est plus sévère [17-19]. Environ 1 % des malades consultant le généraliste pour diarrhées aiguës sont hospitalisés et moins de 1 % des malades sont adressés à un spécialiste [16, 20].

Tous les épisodes de diarrhées aiguës ne sont pas infectieux ; la recherche d'un agent infectieux devant toute diarrhée aiguë représenterait pour la société un coût prohibitif pour un rendement de moins de 1 % [20, 22]. Les diarrhées infectieuses peuvent quant à elles être d'origine bactérienne, parasitaire ou virale. Un interrogatoire minutieux faisant préciser notamment l'aspect des selles, les symptômes associés et la connaissance d'une situation épidémique éventuelle doit permettre au clinicien de circonscrire le champ étiologique de la diarrhée et de sélectionner les malades devant bénéficier d'un examen bactériologique des selles. Les indications de la prescription de cet examen doivent tenir compte également du terrain, de la gravité et de l'évolution du tableau clinique. Enfin, la réalisation d'un examen bactériologique des selles n'a de sens que si un résultat positif fait discuter la mise en œuvre d'un traitement spécifique (ou l'interruption d'un traitement dans le cas du *Clostridium difficile*). La recherche de virus dans les selles est réalisable en routine pour les rotavirus et les adénovirus, mais elle n'a pas d'intérêt individuel, puisque nous ne disposons pas de traitement efficace.

Question 1 : Quand et comment prescrire un examen bactériologique des selles ?

- Il n'y a pas lieu de prescrire une coproculture en cas de diarrhée chronique, sauf chez les malades immunodéprimés [22-26] (niveau 4). Les diarrhées bactériennes sont rarement à l'origine de diarrhées persistantes (> 2 semaines) ; une parasitose est plus souvent en cause [27].

- En cas de diarrhées aiguës, la prescription d'une coproculture ne sera envisagée qu'après avoir éliminé par l'interrogatoire du malade une cause non infectieuse de diarrhées aiguës (niveau 4). Ces diarrhées aiguës peuvent être d'origine iatrogène (veinotoniques, anti-acides, magnésium, prostaglandines, laxatifs, colchicine, AINS, anti-mitotiques, radiothérapie, ...), survenir au cours d'un effort intense, après un excès alimentaire (indigestion), après l'ingestion de champignons ou de métaux lourds, être une des manifestations d'une intolérance alimentaire (lactose), d'une allergie vraie ou fausse (ingestion d'histamine). Hormis les diarrhées d'origine iatrogène, la durée de ces diarrhées non-infectieuses est brève. Ainsi, l'exploration d'une diarrhée aiguë de l'adulte d'allure banale ne se conçoit qu'après au moins 24-48 heures d'évolution, passé le cap chronologique des éventuelles indigestions, intoxications, intolérances et allergies alimentaires [22, 28, 29].

- Une coproculture standard en spécifiant sur la demande « avec recherche de *Campylobacter* » et éventuellement de *Yersinia* doit être prescrite en cas de diarrhée aiguë dans les situations suivantes (niveau 4) :

- chez les malades présentant une diarrhée hémorragique, qui est l'expression d'une iléo-colite affectant tout ou partie de l'iléon et/ou du côlon, ou un syndrome dysentérique (évacuations de glaires et/ou de sang, ténésme, épreintes et faux besoins), qui est l'expression d'une colite affectant le côlon distal [27].

- chez les malades ayant des signes cliniques de gravité : syndrome septicémique, déshydratation [28].

- chez les malades pour lesquels une diarrhée bactérienne pourrait avoir des conséquences sévères, voire fatales : personnes très âgées, insuffisants et transplantés rénaux, malades valvulaires ou ayant un anévrisme de l'aorte, malades immunodéprimés (hémopathie, SIDA, déficits immunitaires congénitaux) ou traités par immunosuppresseurs [27].

- chez les malades ayant une diarrhée aiguë persistant plus de 3 jours malgré un traitement symptomatique. Dans ce cas, la probabilité d'isoler un agent bactérien curable est supérieure à 50 % [11, 30].

- chez les malades dont la probabilité que la diarrhée soit d'origine bactérienne est élevée (terrain d'achlorhydrie gastrique spontanée ou iatrogène, fièvre > 38,5 °C, suspicion d'épidémie nosocomiale) [28].

- chez les malades suspects de toxi-infection alimentaire collective (TIAC : apparition d'au moins deux cas groupés, similaires, d'une symptomatologie en générale gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire) (accord professionnel).

- chez les malades présentant une colite inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) en cas de reprise ou d'accentuation brutale de la diarrhée, l'absence de données de la littérature et de consensus professionnel ne permet pas de formuler une recommandation.

- Une coproculture orientée ou une recherche de toxines de *C. difficile* doit être prescrite en cas de diarrhée aiguë dans les situations suivantes (niveau 4) :

- chez les malades de retour d'un pays tropical (diarrhée du voyageur) ou d'une région côtière d'un pays au climat tempéré [11, 31], lorsqu'un traitement probabilistique (fluoroquinolone) n'est pas instauré et si la coproculture standard est

négative. Dans ces cas, une recherche d'autres germes entéro-pathogènes doit être prescrite (*Aeromonas*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio parahaemolyticus*). *Aeromonas* spp. et *Plesiomonas* spp. peuvent être responsables de diarrhées séro-sanglantes ; *V. parahaemolyticus* peut être associé à un syndrome dysentérique [32, 33].

— chez les malades de retour d'un pays situé dans une zone tropicale humide (d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique latine) et présentant un syndrome cholérique (diarrhée liquidienne, vomissement, douleurs abdominales) ; la recherche de *Vibrio cholerae* doit dans ce cas être spécifiquement demandée simultanément à la coproculture standard (accord professionnel).

— chez les malades présentant une diarrhée d'abord liquide puis sanglante survenant en moyenne 2 à 3 jours après la contamination (en France, il s'agit habituellement de la consommation de viande de bœuf insuffisamment cuite) [34] ; si la recherche de Salmonelles et de Shigelles est négative, celle d'*Escherichia coli* O : 157-H : 7 et d'autres sérotypes sécréteurs de vérotoxines doit être spécifiquement demandée. En cas d'évolution vers un syndrome hémolytique et urémique, il est préférable de rechercher par des techniques de biologie moléculaire (PCR) les gènes codant pour les vérotoxines d'*E. coli* entéro-hémorragiques (laboratoires spécialisés). En effet, à ce stade d'évolution, l'isolement d'*E. coli* entéro-hémorragiques est le plus souvent négatif [34].

— chez les malades présentant une diarrhée aiguë survenant au cours d'une antibiothérapie ou dans les deux mois suivant l'arrêt de celle-ci, une recherche de toxines de *C. difficile* doit être demandée en cas :

- de diarrhée persistant au-delà de 48 heures après l'arrêt de l'antibiothérapie [35],
- de diarrhée chez des malades pour qui l'arrêt des antibiotiques n'est pas envisageable,
- de diarrhée sévère (fièvre et/ou météorisme abdominal douloureux, état général altéré),
- de diarrhée chez des malades à risque (personnes âgées, immunodéprimés, insuffisants rénaux, ...).

La prescription devra stipuler « recherche de toxines de *C. difficile* ». Dans ce cas, la toxine A ou la toxine B seront recherchées par le biologiste. L'émergence de souches de *C. difficile* toxine A-, toxine B+ justifie le développement des méthodes recherchant les deux toxines, A et B [36, 37]. Cette recherche de toxines est spécifique, mais peut manquer de sensibilité [38, 39].

En cas de diarrhée hémorragique survenant après traitement antibiotique (ampicilline, amoxicilline, céphalosporine de 1^{re} génération, pristinamycine, macrolide), une recherche de *Klebsiella oxytoca* doit être demandée [40, 41].

— chez les malades suspects de toxi-infection alimentaire collective (TIAC), une recherche de bactéries et/ou de toxines spécifiques doit être réalisée à partir des selles, des vomissements, des aspirations gastriques ou même des aliments [42]. Ces examens doivent être adressés à des laboratoires spécialisés.

Question 2 : Comment interpréter un examen bactériologique des selles ?

La finalité de l'examen bactériologique des selles est de tenter d'isoler au sein d'une flore digestive complexe un nombre limité d'espèces pathogènes. La flore colique comprend 10⁹ à 10¹⁰ bactéries par gramme incluant plus de 400 espèces différentes, dont la grande majorité sont des anaérobies stricts. Les entérobactéries ne représentent que 5 à 10 % de cette flore ; les entérocoques, staphylocoques, lactobacilles et les levures sont aussi présents mais en moins grande quantité.

• Examen microscopique direct

L'examen microscopique direct réalisé à partir de selles fraîchement émises peut permettre d'identifier la mobilité caractéristique de certaines bactéries telles *Campylobacter* spp. ou *Vibrio* spp.. Cet examen, qui manque de sensibilité, n'a de valeur que positif [3, 11, 28] (niveau 4).

La présence de leucocytes dans les selles témoigne de l'existence d'une inflammation pariétale surtout de la partie distale du tube digestif et oriente vers une infection à germes invasifs (Salmonelles, Shigelles, *Campylobacter*) ou à germes non invasifs générateurs de lésions muqueuses coliques par l'intermédiaire de toxines (*C. difficile* toxinogène) [9, 43, 44] (niveau 4). Néanmoins, l'absence de leucocytes ne permet pas d'éliminer une diarrhée à germes invasifs, les leucocytes n'étant trouvés environ qu'une fois sur deux en cas d'infections intestinales à bactéries invasives [43]. La présence d'hématies dans les selles témoigne d'une iléite et/ou d'une colite. Ainsi, la présence de leucocytes et d'hématies dans les selles incite à réaliser des examens endoscopiques avec culture de biopsies si la cause infectieuse de l'entérocologie n'est pas rapidement établie par la coproculture (accord professionnel).

• Cultures

— Coproculture standard :

Le portage asymptomatique (portage sain) de Salmonelles, *Campylobacter* et *Yersinia* est possible [5, 6, 45]. Chez un malade diarrhéique, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. et *Yersinia* spp. doivent toujours être considérés comme pathogènes [3, 11, 27, 28] (niveau 2). La plupart des souches d'*E. coli* font partie de la flore colique normale et leur présence au sein des résultats d'une coproculture sous l'intitulé « présence d'*E. coli* », même en grande quantité, ne doit pas être considérée comme pathologique [46] (niveau 4). En effet, les souches pathogènes d'*E. coli* correspondent à des souches sécrétant divers facteurs de virulence et ne sont pas identifiables en routine lors de la coproculture standard. *Staphylococcus aureus* peut être responsable d'intoxication alimentaire (intoxication) symptomatique durant quelques heures et exceptionnellement d'entérocolites survenant après traitement antibiotique [47] ; sa présence fréquente dans les selles témoigne habituellement d'un portage sain et ne doit pas être considérée responsable d'une diarrhée durant plus d'une journée [3, 11, 27, 28] (niveau 4). *Candida albicans* est présent à l'état normal dans la flore sous-dominante des selles de plus de la moitié des adultes sains. Son rôle pathogène n'a été évoqué que chez des sujets âgés hospitalisés sous antibiotiques et ayant une diarrhée sévère persistante plus de 2 semaines sans autre agent pathogène dans les selles que *Candida albicans* présent en grande quantité [48, 49]. Dans le bilan d'une diarrhée en médecine générale, la présence de *Candida albicans* dans les selles ne doit pas être considérée comme pathogène (accord professionnel).

— Coproculture orientée et recherche de toxines de *C. difficile* :

— sérotypes d'*E. coli* entéro-hémorragiques : seules les souches sécrétrices de vérotoxines doivent être considérées comme pathogènes [3, 11, 27, 34] (niveau 2). Dans les syndromes hémolytiques et urémiques, le sérotype O : 157-H : 7 est prédominant mais d'autres sérotypes d'*E. coli* entéro-hémorragiques (O : 146, O : 111) sont également incriminés [34]. En cas de syndrome hémolytique et urémique, la culture bactériologique est souvent négative. La confirmation du diagnostic repose sur la détection des gènes des vérotoxines dans les selles par des techniques de biologie moléculaire [34].

— *Clostridium difficile* : un résultat mentionnant simplement la présence de *C. difficile* dans les selles doit être interprété avec prudence si les toxines n'ont pas été recherchées et tant que le caractère toxino-gène de la souche n'a pas été déterminé

(niveau 2). En effet, les souches non-toxinogènes de *C. difficile* ne sont pas pathogènes [9, 50]. Le diagnostic des infections à *C. difficile* repose donc sur la mise en évidence dans les selles de la toxine A et/ou de la toxine B de *C. difficile* [38, 50] (niveau 2).

— *Klebsiella oxytoca* est une bactérie saprophyte de la flore colique ; sa responsabilité comme agent de diarrhées hémorragiques post-antibiotiques n'est pas formellement établie (accord professionnel).

Questions 3 et 4 : Quand et comment prescrire un examen parasitologique des selles ? Comment l'interpréter ?

PRÉAMBULE

- L'examen parasitologique des selles (EPS) permet la mise en évidence des parasites sous leurs différentes formes : œufs, larves, kystes, formes végétatives ou trophozoïtes, oocystes, spores, vers, anneaux. Il comprend de façon standard un examen macroscopique et microscopique direct et après concentration (ou enrichissement) du prélèvement.

L'examen macroscopique renseigne sur la consistance des selles, la présence de mucus, sanglant ou non (c'est dans le mucus que les formes hématophages d'amibes sont recherchées), la présence éventuelle de parasites adultes, visibles à l'œil nu (oxyures, ascaris, anneaux de ténia).

L'examen microscopique est le temps essentiel de l'analyse. Il permet de dépister les œufs et larves d'helminthes, les kystes et formes végétatives d'amibes et de flagellés, les oocystes de coccidies et les spores de microsporidies. Les cristaux de Charcot-Leyden sont dus à la destruction des polynucléaires éosinophiles du tube digestif. Il n'existe pas de parallélisme entre eux et l'éosinophilie sanguine. Leur constatation doit inciter à rechercher une helminthiase, mais ils peuvent également se rencontrer au cours de protozooses (amibiase, isosporose) [51, 52]. L'examen microscopique comporte obligatoirement un examen direct des selles fraîches et un examen après enrichissement, dont l'objectif est de concentrer les parasites trop rares pour être décelés à l'examen direct. La technique idéale qui concentrerait tous les parasites n'existe pas ; il convient donc d'utiliser obligatoirement deux types de techniques de concentration laissées au choix du biologiste. Ces techniques particulières nécessitent un délai de 1 à 3 jours pour l'obtention du résultat. Par contre, l'examen direct peut apporter un résultat dans l'heure qui suit la réception du prélèvement [53, 54].

Lorsque l'on suspecte une parasitose particulière et en cas d'immunodépression, la recherche doit être orientée par le contexte clinique ou mieux une prescription précisant spécifiquement le ou les parasites recherchés, ce qui nécessite des conditions particulières ou des techniques spéciales [52] : recherche de formes végétatives mobiles d'*Entamoeba histolytica* sur selles fraîchement émises (moins de 2 heures) ; méthode de Baermann pour rechercher les larves d'helminthes (anguillules), coloration de Henricksen et Poblens (Ziehl-Neelsen modifié) pour rechercher des oocystes de cryptosporidies, celle de Weber et Van Gool pour rechercher des spores de microsporidies ; enfin le Scotch-Test de Graham pour rechercher des œufs d'oxyures.

Les principaux parasites trouvés dans les selles sont énumérés dans les tableaux III et IV.

L'examen parasitologique des selles doit se pratiquer trois à quatre jours après l'arrêt de certaines substances médicamenteuses qui pourraient gêner son interprétation (huile de paraffine, charbon, laxatifs, mucilages, baryte) ; il est souhaitable que les selles soient émises dans un récipient prévu à cet effet, que l'on peut se procurer dans toutes les pharmacies. Puisque certaines

formes de parasites sont fragiles (trophozoïtes), l'idéal est de procéder à l'exonération des selles au laboratoire. Si ce n'est pas le cas, il convient de transmettre le prélèvement au laboratoire dans les plus brefs délais (< 1 heure) [53, 55-57].

L'élimination fécale des formes parasitaires (kystes, œufs, larves...) est discontinue. Ceci signifie qu'un EPS isolé négatif n'exclut pas l'absence de parasite. Lorsque les EPS mettent en évidence une forme parasitaire, celle-ci est retrouvée dès le premier examen dans 58 à 76 % des cas ; lorsque ce premier EPS est négatif, la réalisation d'un deuxième EPS permet de mettre en évidence une forme parasitaire dans 16 à 21 % des cas ; lorsque les 2 premiers EPS sont négatifs, un troisième EPS met en évidence une forme parasitaire dans 8 à 21 % des cas [57, 58]. De ce fait, un EPS négatif isolé n'a pas de valeur [59]. Compte tenu de ces données, le médecin doit prescrire un EPS ; si cet examen est positif, il n'en prescrit pas d'autres ; s'il est négatif, il prescrit deux autres EPS en ayant prévu sur l'ordonnance destinée au biologiste les 2 possibilités afin d'éviter au malade de reconsulter. Il est préférable de répéter l'examen avec un intervalle de 2-3 jours plutôt que sur 2 jours consécutifs. Cette stratégie pragmatique a l'avantage de pouvoir se contenter d'un seul EPS s'il est positif, mais peut cependant conduire à sous-estimer un polyparasitisme.

L'EPS n'est pas contributif dans les situations suivantes :

- lors de la période dite muette, qui sépare le contage et l'élimination fécale des formes parasitaires (quelques jours pour les protozoaires, 3 à 12 semaines pour certains helminthes) ;

- lorsqu'il s'agit d'un parasite d'origine animale en impasse parasitaire chez l'homme ne pouvant pas atteindre le stade adulte (syndrome de *larva migrans*, anisakiase), lorsqu'il s'agit d'un parasite mâle incapable de pondre des œufs (ascaridiose) ou d'un parasite au stade immature souvent en migration larvaire dans les tissus et donc trop jeune pour émettre des œufs ou des larves ;

- et bien sûr lorsque le parasite (ses œufs ou ses kystes) n'est pas éliminé par voie intestinale (par exemple, œufs de *Schistosoma haematobium* éliminés dans les urines).

L'EPS peut ne pas être contributif au cours de l'oxyurose (quelquefois aussi avec les œufs de ténia) où les œufs se retrouvent volontiers au niveau de la marge anale.

- L'EPS peut être prescrit en cas de symptômes digestifs, surtout s'ils surviennent au retour d'un voyage à l'étranger et en cas d'hyperéosinophilie isolée ou associée aux symptômes digestifs [51, 60-62].

L'interrogatoire est un temps essentiel pour orienter le diagnostic car, si certaines parasitoses sont cosmopolites, d'autres se rencontrent dans certaines régions du globe. Une enquête minutieuse sera conduite pour connaître l'origine géographique du malade et préciser ses voyages. En France, les parasites autochtones sont relativement peu nombreux. Il s'agit des oxyures, douves, ténia et des protozoaires intestinaux [51]. En revanche, en zones d'endémie parasitaire (zones tropicales et intertropicales) tous les parasites peuvent être observés [62, 63] (tableau I). La notion de séjours brefs ou prolongés, récents ou anciens en zones d'endémie sera précisée, car la longévité des parasites est parfois importante : 20 ans pour *Schistosoma mansoni*, davantage pour l'anguillule. Ainsi une longue période peut séparer la contamination des manifestations cliniques.

L'enquête précisera également le mode de vie, urbain ou rural, la présence d'animaux familiers, les lieux fréquentés pendant les vacances, l'existence d'une pathologie identique dans la famille ou le voisinage [62].

Enfin, l'existence d'un syndrome d'immunodépression, quelle que soit son origine (oncologique, hématologique, iatrogène, primitive ou acquise liée au VIH ...) doit être précisée car il

impose la recherche de parasitoses opportunistes rares et pouvant être asymptomatiques chez l'immunocompétent : anguillulose, cryptosporidiose, isosporose, microsporidiose ou cyclosporose.

La présence d'une hyperéosinophilie et son niveau sont des éléments importants dans la recherche de certains parasites. Classiquement, elle est surtout observée dans les helminthiases digestives et tissulaires, les protozoaires ne modifiant pas le taux des éosinophiles (excepté *Isospora belli*). Dans les helminthiases, l'éosinophilie est plus importante au cours de la phase d'invasion. Elle accompagne une hyperleucocytose souvent dans un tableau clinique bruyant (fièvre, manifestations cutanées, pneumopathie...). Les EPS ne peuvent pas objectiver un parasite à ce stade de migration larvaire. Les examens sérologiques sont en revanche très utiles [61].

Le diagnostic étiologique de l'hyperéosinophilie diffère selon qu'il s'agit de parasitoses ubiquitaires ou tropicales. En zone tempérée, et en se limitant aux parasites pouvant être extériorisés dans les selles, les grandes éosinophilies ($> 4\ 000/\text{mm}^3$) évoquent une distomatose, parfois un ténia ; les éosinophilies élevées ($> 1\ 500/\text{mm}^3$), les mêmes parasitoses et l'ascaridiose ; les éosinophilies moyennes ou faibles (> 500 et $< 1\ 500/\text{mm}^3$), les mêmes parasitoses à un stade plus tardif et l'oxyurose ou la trichocéphalose. Si la contamination a eu lieu en zone tropicale, les mêmes parasitoses ubiquitaires sont encore plus fréquemment rencontrées. Les infestations par anguillules, bilharzies et ankylostomes donnent de grandes éosinophilies qui décroissent, sauf au cours de l'anguillulose où l'éosinophilie est permanente et oscillante du fait du cycle évolutif du parasite responsable de réinfestations endogènes constantes.

Les informations essentielles à recueillir et à transmettre au biologiste sont ainsi les suivantes : voyages récents et anciens, origine géographique, signes cliniques, hyperéosinophilie et immunodépression.

Question 3 : Quand et comment prescrire un examen parasitologique des selles ?

- Il peut être utile de prescrire un EPS dans les situations cliniques suivantes (niveau 4) :
 - diarrhée aiguë persistant plus de 3 jours malgré un traitement symptomatique, avec recherche de *Giardia*,
 - diarrhée persistante (2 semaines) ou chronique (> 4 semaines),
 - douleurs abdominales,
 - autres troubles digestifs (anorexie, boulimie, nausées, dyspepsie, ténésme, prurit anal),
 - hyperéosinophilie.

La distinction entre malade n'ayant jamais quitté la France métropolitaine, malade natif ou ayant séjourné dans une région à risque (régions tropicales et intertropicales à hygiène précaire) et malade immunodéprimé est fondamentale pour orienter les recherches [51, 60-62].

- Chez un malade ayant des signes cliniques d'orientation et n'ayant jamais quitté la France métropolitaine, il convient de prescrire un EPS standard. Si celui-ci est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d'intervalles [57-59] (niveau 2). En cas d'hyperéosinophilie ($> 500/\text{mm}^3$) et si les 3 EPS sont négatifs, il convient de vérifier sa persistance 15 jours plus tard [51, 60, 61] (niveau 4) :

— si l'hyperéosinophilie persiste, évoquer une helminthiase en phase d'invasion (à ce stade, il est normal que l'EPS ne détecte pas de forme parasitaire, le parasite non adulte n'ayant pas commencé à émettre d'œufs ou de larves) ou une infection en phase d'état. Dans ces deux cas, on peut proposer de répéter

les 3 EPS 3 à 4 semaines plus tard et de compléter le bilan, en fonction du contexte, par des sérologies parasitaires (trichinose, anisakiose).

— si l'hyperéosinophilie a diminué ou disparu, on peut en rester là dans un premier temps et reconsidérer la situation en fonction de l'évolution.

En présence d'un prurit anal, il convient de rechercher des œufs d'helminthes au mieux sur la marge de l'anus (Scotch-test) ou par EPS [66] (niveau 2) ; chez l'adulte, le prurit anal ayant le plus souvent une autre cause, un traitement d'épreuve ne doit pas être pratiqué.

- Chez un malade ayant des signes cliniques d'orientation, natif ou ayant séjourné dans une région à risque, il convient de prescrire un EPS standard. En cas de diarrhée glairo-sanglante, il convient de prescrire un EPS standard avec recherche de formes végétatives d'*Entamoeba histolytica* (éventuellement à partir d'un écouvillonnage rectal réalisé en rectoscopie) [53, 54] (niveau 4). Dans cette situation où une amibiase est suspectée, il est fondamental d'émettre les selles sur place au laboratoire. Si le premier EPS est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d'intervalles [57-59] (niveau 2). Si les 3 EPS sont négatifs et si les symptômes persistent, notamment s'il s'agit d'une diarrhée, il convient de demander alors des recherches spécifiques (cryptosporidies, microsporidies, *Cyclospora*, *Isospora belli*) [56, 67-69] (niveau 2).

En cas d'hyperéosinophilie ($> 500/\text{mm}^3$), il convient de prescrire un EPS standard et une recherche de larves d'anguillules (méthode de Baermann) [70, 71] (niveau 2). Si le premier EPS est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total), à 2-3 jours d'intervalles [57, 59] (niveau 2). Si les 3 EPS sont négatifs, il convient de vérifier la persistance de l'hyperéosinophilie 15 jours plus tard [51, 60, 61] (niveau 4) :

— si l'hyperéosinophilie persiste, évoquer une helminthiase en phase d'invasion ou une infection prolongée. Dans ces deux cas, on peut proposer de répéter les 3 EPS 3 à 4 semaines plus tard et de compléter le bilan, en fonction du contexte, par des sérologies parasitaires (bilharziose, distomatose).

— si l'hyperéosinophilie a diminué ou disparu, on peut en rester là dans un premier temps et reconsidérer la situation en fonction de l'évolution.

En présence d'un prurit anal, il convient de rechercher des œufs d'helminthes au mieux sur la marge de l'anus (Scotch-test) ou par EPS [66] (niveau 2) ; chez l'adulte, le prurit anal ayant le plus souvent une autre cause, un traitement d'épreuve ne doit pas être pratiqué.

- Chez un malade immunodéprimé, les recherches sont identiques aux situations précédentes, *i.e.* il convient de prescrire un EPS standard. Si celui-ci est négatif, il convient de prescrire deux EPS (soit 3 au total) à 2-3 jours d'intervalles [57-59] (niveau 2) ;

— en cas de séropositivité pour le VIH et si la numération des CD4 est $< 200/\mu\text{L}$, il convient de demander en plus une recherche de cryptosporidies et de microsporidies [55, 72] (niveau 2) ;

— en cas de traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, corticoïdes à forte dose...) réalisé chez des sujets ayant voyagé dans des zones à risque (zones tropicales et intertropicales, chaudes et humides), il convient de demander également une recherche de larves d'anguillules (méthode de Baermann) sachant que, même en cas de négativité, un traitement de l'anguillulose pourra être proposé [73-75] (niveau 4).

- Chez un malade ayant eu un EPS positif, il convient de contrôler la disparition des parasites 2 à 6 semaines après le traitement [60] (niveau 4).

Dans cette situation, il convient de pratiquer :

- un seul EPS et, si celui-ci revient positif, de retraiter le malade ;
- deux EPS supplémentaires (3 au total) à quelques jours d'intervalles si le premier EPS de contrôle revient négatif.

Chez le malade immunodéprimé ayant un taux de CD4 < 200/μL, des EPS doivent être régulièrement effectués pour s'assurer de l'efficacité du traitement éventuel et de l'absence de réinfestation [72-74] (niveau 4).

Question 4 : Comment interpréter un examen parasitologique des selles ?

- Les principaux parasites susceptibles d'être trouvés dans les selles et dont la pathogénicité est démontrée chez l'homme sont rapportés dans le tableau V [51, 62, 76] (niveau 4).
- *Entamoeba histolytica minuta* (forme végétative ou kyste) doit toujours être traitée car il s'agit de la forme de dissémination de la maladie et elle peut à tout moment, sous l'influence de facteurs locaux ou généraux peu connus, évoluer en forme hémaphophage agressive, *Entamoeba histolytica histolytica* [77] (niveau 4).
- Les protozoaires digestifs habituellement considérés comme non pathogènes et susceptibles d'être trouvés dans les selles sont rapportés dans le tableau VI [51, 62, 76] (niveau 4). Leur présence dans les selles témoigne de l'ingestion d'aliments souillés par des matières fécales.
- En cas de persistance d'une symptomatologie clinique sans autre cause retrouvée que *Dientamoeba fragilis* [78] ou *Blastocystis hominis* [64], un traitement d'épreuve peut être proposé (niveau 4).

Questions 5 et 6 : Quand et comment prescrire un examen de coprologie fonctionnelle ? Comment l'interpréter ?

PRÉAMBULE

- Le fécalogramme, la détermination de l'activité chymotrypsique et de l'élastase 1 fécale, la mesure de la clairance de l'α1-antitrypsine et la recherche de laxatifs constituent les examens courants de coprologie fonctionnelle. Le fécalogramme comprend un ensemble d'examens qui peuvent être prescrits séparément :
 - un examen physique des selles (poids moyen, poids sec, examen macroscopique, examen microscopique direct et après coloration permettant d'identifier des éléments iodophiles, des éléments figurés du sang, différentes catégories de graisses et de juger de l'état d'avancement de la digestion des fibres musculaires et de glucides complexes),
 - le dosage des lipides totaux,
 - la détermination de l'azote fécal,
 - l'examen chimique (pH, acides organiques, ammoniaque, recherche de pigments biliaires — stercobiline et/ou bilirubine — et d'hémoglobine humaine),
 - le ionogramme fécal et le calcul du trou osmotique.

L'ensemble des résultats du fécalogramme doit être accompagné de commentaires à visée diagnostique et/ou thérapeutique. Un niveau élevé de compétence et une longue expérience sont nécessaires dans l'interprétation de l'examen microscopique [79].

Les résultats du fécalogramme et de la mesure de la clairance de l'α1-antitrypsine ne seront valables que si toutes les selles émises pendant une période donnée ont été collectées dans des

pots spécifiques en prenant bien soin de ne pas mélanger les selles et les urines. Chez certains malades âgés, en cas de diarrhée abondante ou s'il existe une incontinence anale, cette règle simple peut être mise en défaut. Dans tous les cas, un recueil imparfait ou l'absence de selles une journée pendant la période de recueil doivent être signalés sur le formulaire de la demande et pris en compte lors de l'analyse des résultats. Par souci de commodité et d'hygiène, la totalité des selles de 24 heures sera recueillie dans un ou plusieurs pots opaques et de volume suffisant (1 litre étant le volume habituel des pots utilisés) conservés au réfrigérateur. Sur chaque pot, la date sera indiquée permettant d'établir un poids de selles quotidien puis de faire la moyenne des valeurs quotidiennes sur la période de recueil. La durée optimale du recueil des selles n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. En France, il est habituel de recueillir les selles sur une période de trois jours entiers consécutifs, en prenant soin de collecter également les selles nocturnes. Aux Etats-Unis, la durée du recueil recommandée est de deux ou trois jours consécutifs [79]. Une seule journée de recueil est probablement insuffisante compte tenu des variations spontanées du transit, sauf en cas de débit fécal très augmenté. Durant la période de recueil, il faudra prendre soin d'éviter les interférences pouvant modifier l'analyse des données. En particulier, il faut éviter les prises de médicaments ralentisseurs du transit, les préparations à la coloscopie, les suppositoires, l'huile de paraffine, les pansements intestinaux et les examens radiologiques avec opacification digestive.

La mesure fécale de l'activité chymotrypsique, de l'élastase et la recherche de laxatifs peuvent être pratiquées sur un échantillon de selles ; les résultats s'expriment sous forme de concentration et non de débit quotidien.

- Les examens de coprologie fonctionnelle peuvent être prescrits dans trois situations cliniques : en cas de diarrhée chronique, où ils peuvent confirmer le symptôme, en préciser le mécanisme, voire très rarement l'étiologie ; lors de la recherche d'un syndrome de malabsorption ; enfin, pour mettre en évidence une gastro-entéropathie exsudative. Au cours de l'enquête étiologique réalisée en cas de diarrhée chronique, de syndrome de malabsorption ou de gastro-entéropathie exsudative, le recours en première ligne aux examens morphologiques, et non plus aux explorations fonctionnelles intestinales, notamment de coprologie fonctionnelle, est devenu la règle tant est grande leur rentabilité [79-82].

— La définition de la diarrhée chronique est difficile. En France, on a longtemps utilisé le poids de selles pour définir objectivement une diarrhée chronique. Le poids de selles dépend de l'alimentation, de sa richesse en résidus et leur niveau d'ingestion n'est pas standardisé lors de la collecte des selles. Sous une alimentation de type occidental habituellement pauvre en fibres, le poids moyen de selles à partir duquel se définit la diarrhée n'est pas consensuel et la différence est assez large puisque ce poids est supérieur à 200 ou à 300 g par jour [79, 80]. On tend actuellement à préférer à ce critère biologique (le poids des selles) des critères cliniques. Bien que l'augmentation de la fréquence des selles (supérieure ou égale à 3 par jour) fasse partie de la définition de la diarrhée [83], les malades ne se considèrent généralement pas diarrhéiques en cas d'augmentation isolée et modérée de la fréquence des selles [79, 83, 84] ; le plus souvent, c'est plus une consistance anormale des selles, de molles à liquides, qui incite le malade à consulter [79, 85]. Ainsi, une diarrhée chronique peut se définir par l'émission de selles molles ou liquides pendant plus de 4 semaines avec ou sans augmentation du nombre des évacuations [79]. Le délai de 4 semaines est arbitraire ; dans les pays développés, un tel délai permet raisonnablement d'éliminer chez un sujet immunocompétent les diarrhées d'origine infectieuse, bactérienne ou virale [79, 80].

La diarrhée chronique doit être distinguée par l'interrogatoire de l'alternance diarrhée-constipation (épisodes diarrhéiques entrecoupés d'épisodes de constipation) et de la fausse-diarrhée (émissions de selles liquides contenant des scybales ou précédées de l'évacuation habituellement difficile d'un « bouchon » de selles dures). Ces fausses-diarrhées semblent s'expliquer par un ralentissement du transit dans la partie terminale du côlon (recto-sigmoïde) avec durcissement des selles et sécrétions réactionnelles. Elles sont donc le résultat d'une constipation terminale ; la situation extrême et caractéristique est représentée par la diarrhée révélatrice d'un fécalome. Enfin, une incontinence fécale (voire un suintement d'origine anale) peut être décrite sous le vocable de diarrhée chronique. Il convient par un interrogatoire minutieux de séparer ces deux syntômes.

Compte tenu d'une définition variable de la diarrhée chronique et de l'inclusion dans les enquêtes épidémiologiques de malades présentant en fait une alternance diarrhée-constipation ou même une fausse-diarrhée, la fréquence de la diarrhée chronique n'est pas connue.

— Un syndrome de malabsorption comporte des signes carenciels cliniques (amaigrissement, asthénie, troubles des phanères, douleurs osseuses, tétanie, ...) et/ou biologiques (anémie, baisse du taux de prothrombine, hypocalcémie, hypomagnésémie, ...) associés ou non à une diarrhée chronique. Son origine peut être une affection gastro-intestinale, pancréatique, hépatobiliaire ou encore lymphatique [81].

La digestion est l'ensemble des phénomènes qui transforment les aliments ingérés en composés propres à être absorbés par l'entérocyte. L'absorption intestinale est le processus par lequel ces composés issus de la digestion sont transférés vers le milieu intérieur (sang ou lymphe) en traversant l'entérocyte. Stricto sensu, les termes maldigestion et malabsorption se réfèrent respectivement à un défaut dans les processus de digestion et d'absorption ; les deux mécanismes ayant pour conséquence ultime une absorption défectueuse, le terme de malabsorption est utilisé en pratique pour désigner toute anomalie de la séquence digestion-absorption [81].

— Une gastro-entéropathie exsudative se définit comme une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif. Elle peut se manifester par des œdèmes avec hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie associés ou non à une diarrhée chronique. Son origine peut être liée à un obstacle au drainage lymphatique ou à une affection gastro-intestinale altérant la muqueuse ou la sous-muqueuse [82].

Question 5 : Quand et comment prescrire un examen de coprologie fonctionnelle ?

Les données de la littérature permettant de répondre à cette question sont quasiment inexistantes. Poser l'indication d'un examen de coprologie fonctionnelle relève en fait du bon sens clinique et l'erreur à ne pas commettre est de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle en première intention devant toute diarrhée chronique. La plupart des recommandations suivantes n'ont pas fait l'objet d'études prospectives et sont essentiellement basées sur des avis d'experts.

- Il est inutile de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle en cas de diarrhées aiguës (accord professionnel).
- Il est inutile de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle chez des malades ayant une constipation chronique clairement identifiée par l'interrogatoire (accord professionnel). Le diagnostic coprologique de la constipation basé sur l'étude semi-quantitative des résidus de cellulose ou d'amidon (« selles surdigérées ») proposé il y a de nombreuses années [86-89] n'a pas été validé et doit être abandonné.

- Il peut être utile de prescrire un examen de coprologie fonctionnelle chez des malades ayant un transit caractérisé par une alternance de diarrhée et de constipation, lorsque celle-ci n'est pas clairement identifiée par les données de l'interrogatoire (accord professionnel). On prescrira dans ce cas une mesure sur 3 jours du poids frais et sec des selles. L'attitude française est de considérer ces malades comme ayant une fausse-diarrhée liée à une constipation et de les traiter en conséquence [80].

- Il peut être utile de prescrire des examens de coprologie fonctionnelle chez des malades se plaignant de diarrhée chronique dont l'étiologie reste inexpliquée après la réalisation des explorations de première intention : examens biologiques standards, explorations morphologiques habituelles, endoscopiques, échographiques ou radiologiques [79, 80] (niveau 4). Ces examens permettent le plus souvent de porter un diagnostic étiologique. Les examens de coprologie fonctionnelle seront réservés aux rares cas restant inexpliqués afin de préciser le mécanisme de la diarrhée chronique et d'approcher son étiologie [79, 80]. On prescrit dans tous ces cas un fécalogramme et, selon le contexte clinique et biologique, on demande une mesure de la clairance de l' $\alpha 1$ -antitrypsine et une recherche de laxatifs.

- En cas de malabsorption, certains nutriments non absorbés dans l'intestin grêle sont fermentés en partie ou en totalité dans le côlon par la flore microbienne, très abondante à ce niveau du tube digestif : il s'agit des glucides et des protéines [90, 91]. En situation clinique habituelle, il est donc illusoire de rechercher une malabsorption des glucides ou des protéines alimentaires par la mesure de leur excrétion fécale (accord professionnel). Le dosage des glucides, des protéines ou autres composés azotés (détermination de l'azote fécal ou créatorrhée) ne doit plus être demandée (accord professionnel). La plupart des graisses alimentaires, notamment les acides gras à chaîne longue ne sont pas fermentées par les bactéries coliques [90, 91]. En pratique, seule la malabsorption des graisses peut être quantifiée au niveau de l'émonctoire fécal (niveau 2) et on prescrira un dosage des graisses fécales. Cette quantification peut être sous-estimée si le malade a réduit ses ingesta de graisses. Ainsi, il est souhaitable lorsque l'on mesure l'excrétion fécale des graisses de se mettre en situations standardisées et de compléter le régime en apportant chaque jour 50 g de graisses supplémentaires (soit 5 barquettes de 10 g de beurre), afin d'obtenir un apport quotidien au moins égal à 100 g par jour de graisses. La surcharge sera débutée 3 jours avant le recueil et continuée sur les 3 jours du recueil. Cette surcharge ou son absence devra être spécifiée sur la demande et prise en compte dans l'analyse des résultats. La consommation d'oléagineux (cacahuètes, noix, noisettes, avocats) sera proscrite pendant les 3 jours précédant et les 3 jours du recueil ; très riches en graisses intracellulaires, ils interfèrent avec les dosages.

Un dosage de l'activité chymotrypsique et/ou de l'élastase fécales sera demandé si l'on suspecte une maldigestion d'origine pancréatique et que le tableau clinique n'est pas suffisamment évocateur [92-96] (niveau 2). Les performances (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) du dosage de l'activité chymotrypsique et de l'élastase fécales ne sont pas formellement établies, mais le rapport coût-efficacité de l'élastase fécale est meilleur que celui de l'activité chymotrypsique, ce qui rend la prescription isolée de l'élastase fécale suffisante (accord professionnel) ; on peut donc recommander la prescription conjointe des graisses et de l'élastase fécales dans le but de savoir si une stéatorrhée est d'origine pancréatique, lorsque le tableau clinique n'est pas suffisamment évocateur (accord professionnel).

Le dosage des graisses et de l'activité chymotrypsique fécales peuvent être utiles pour évaluer l'effet et l'observance des traitements (niveau 2) ; l'activité chymotrypsique fécale est normalisée en cas d'enzymothérapie substitutive efficace, ce qui

n'est pas le cas pour l'élastase dont le dosage est spécifique de l'élastase humaine [96].

- Chez un malade présentant des œdèmes et/ou une hypoprotidémie avec hypo-albuminémie et hypogammaglobulinémie (non-expliquée par une protéinurie, un syndrome inflammatoire, une insuffisance hépato-cellulaire) la mesure de la clairance de l' α 1-antitrypsine doit être demandée pour mettre en évidence une gastro-entéropathie exsudative (niveau 2). La détermination de l'azote fécal ne doit pas être demandée pour mettre en évidence une perte fécale excessive de protéines endogènes. En effet, à la différence des autres protéines, l' α 1-antitrypsine résiste à l'activité protéolytique des enzymes pancréatiques et bactériennes coliques ; un excès d'excrétion fécale reflète donc bien un excès de perte d' α 1-antitrypsine d'origine digestive [97, 98]. Les selles sont collectées 3 jours consécutifs et un tube de sang est prélevé le dernier jour pour réaliser un dosage sérique d' α 1-antitrypsine. L' α 1-antitrypsine est détruite à un pH inférieur à 3 ; en cas de suspicion de gastropathie exsudative, il convient de prescrire 5 jours avant et pendant la mesure de la clairance de l' α 1-antitrypsine un traitement anti-sécrétoire gastrique [99-101] (niveau 2).

Une entéropathie exsudative peut être isolée ou associée à une diarrhée chronique avec ou sans syndrome de malabsorption. Dans ces situations, lorsque les examens de première intention n'ont pas permis de poser le diagnostic, il faut demander une mesure conjointe de la clairance de l' α 1-antitrypsine et des graisses fécales sur 3 jours. En d'autres termes, en cas de suspicion de syndrome de malabsorption avec présence d'œdèmes et/ou d'hypoalbuminémie, la mesure conjointe des graisses fécales et de la clairance de l' α 1-antitrypsine doit être systématiquement réalisée afin d'orienter l'enquête étiologique (accord professionnel).

Question 6 : Comment interpréter un examen de coprologie fonctionnelle ?

- L'examen physique de la selle comprend la détermination sur 3 jours du poids moyen frais et du poids sec, à partir desquels est calculée la teneur en matière sèche. Compte tenu des limites de la définition objective d'une diarrhée chronique exposées en préambule, et notamment de l'absence de normes consensuelles sur la valeur du poids frais, le groupe propose les interprétations suivantes :

- la détermination du poids moyen frais et du poids sec permet d'affirmer la diarrhée si le poids frais moyen est supérieur à 300 g par jour ou si la teneur en matière sèche est égale ou inférieure à 12 % (accord professionnel). Le poids frais peut être faible au cours de rectites ou de recto-sigmoïdites inflammatoires, mais la teneur en matière sèche est également faible ;

- la détermination du poids moyen frais et de la teneur en matière sèche permet d'éliminer le diagnostic de diarrhée suspecté de façon erronée par l'interrogatoire si le poids frais moyen est inférieur à 100 g par jour ou si la teneur en matière sèche est supérieure à 23 % (accord professionnel). Le poids sec peut être augmenté lorsqu'il existe une diarrhée graisseuse, mais le poids frais est également augmenté ;

- la détermination du poids moyen frais permet d'orienter vers certains mécanismes de diarrhées chroniques (niveau 2). Les diarrhées fonctionnelles ont rarement un débit fécal supérieur à 500 g par jour ; un débit fécal élevé supérieur à 1 000 g par jour oriente vers une diarrhée sécrétoire [79, 102].

Les examens qualitatifs, macro- et microscopiques peuvent classiquement aider à la compréhension du mécanisme de la diarrhée chronique et différents syndromes coprologiques ont été définis à partir de leurs résultats par R. Goiffon dans les années

1940 [87] : syndrome d'insuffisance digestive (gastrique, pancréatique, biliaire, intestinale), de dysmicrobisme (fermentations, putréfactions), de colites, d'hypersécrétion colique, de troubles moteurs. Ainsi, la présence en excès de résidus alimentaires non digérés (pulpes végétales, grains d'amidon, cellulose), d'une flore iodophile (flore de la région iléo-caecale détruite dans le côlon en cas de transit normal) et un taux élevé de bilirubine seraient en faveur d'une accélération du transit colique [86-89]. La présence de triglycérides à chaîne longue colorés par le Soudan III et de fibres musculaires mal digérées seraient en faveur d'une maldigestion des graisses par insuffisance pancréatique exocrine ou biliaire ; la présence d'acides gras et de savons en quantité importante, l'absence de triglycérides à chaîne longue colorés par le Soudan III, avec des fibres musculaires bien digérées seraient en faveur d'une malabsorption des graisses d'origine intestinale [86-90]. Enfin, la présence de leucocytes ou de pus, de mucus, de globules rouges ou de sang seraient en faveur d'une diarrhée inflammatoire (lésionnelle) [86-89].

La qualité de l'examen microscopique dépend de l'expérience du biologiste [79]. Surtout, aucun de ces syndromes coprologiques n'a été validé sur des séries suffisantes de malades ayant un diagnostic bien établi. La seule étude ayant comporté une mesure directe du transit (par le test au carmin) a confirmé la présence de grains d'amidon, de cellulose et d'une flore iodophile en cas de diarrhées avec accélération du transit. Cependant, ces éléments étaient également trouvés dans les selles avec une fréquence légèrement inférieure ou égale en cas de diarrhées sans accélération du transit [103]. Seule la présence de bilirubine semblait spécifique de l'accélération du transit, mais elle était très inconstamment trouvée. Du fait de la discordance des données et en l'absence d'accord professionnel, aucune recommandation n'est formulée sur l'apport des examens qualitatifs dans l'interprétation du fécalogramme. L'intérêt éventuel de ces paramètres est de toute façon actuellement limité compte tenu des autres moyens disponibles à un stade précoce dans l'exploration d'une diarrhée chronique pour préciser son mécanisme et mettre en évidence une accélération du transit, une insuffisance pancréatique exocrine, une malabsorption ou une inflammation intestinale.

- Le dosage des graisses fécales

Le dosage des graisses fécales est d'un grand intérêt. L'augmentation du débit lipidique peut en effet résulter de la perturbation de différents mécanismes, plus ou moins intriqués, nécessaires à la digestion et à l'absorption des lipides, qui requièrent l'intégrité des fonctions biliaires (émulsification), pancréatiques (digestion), entérocytaires (absorption et resynthèse), lymphatiques (drainage) et motrices.

Si les critères nécessaires à une bonne interprétation de l'examen (surcharge en graisses, recueil des selles sur 2 à 3 jours) sont respectés, on admet qu'un débit lipidique supérieur à 7 g par jour est pathologique [79-81] (niveau 2). Au-delà de ce chiffre, on parle de stéatorrhée.

Chez le volontaire sain, une accélération du temps de transit intestinal induite par des laxatifs peut entraîner une stéatorrhée qui ne dépasse pas 14 g par jour [104]. De même, au cours de certaines diarrhées motrices idiopathiques ou sécrétoires, il peut exister une stéatorrhée modérée [103]. Une stéatorrhée modérée peut donc se rencontrer en l'absence de toute anomalie des fonctions d'absorption et de digestion (niveau 2) : il s'agit dans ce cas d'une stéatorrhée induite par la diarrhée et régressant sous freinateurs du transit [81, 103]. Une stéatorrhée supérieure à 14 g par jour doit être considérée comme significative d'une maldigestion ou d'une malabsorption des graisses [79] (niveau 2). Il a été proposé d'utiliser la concentration en graisses pour 100 g de selles pour discriminer les stéatorrhées secondaires à une malabsorption intestinale de celles secondaires à une

maldigestion par insuffisance pancréatique exocrine sévère. Dans ce dernier cas, la concentration fécale de graisses serait supérieure à 9,5 g pour 100 g [104-106]. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé au cours de 2 études ultérieures [107, 108], une concentration en graisses supérieure à 10 g pour 100 g pouvant être trouvée en cas de maladie coeliaque. Ainsi, la concentration en graisses ne permet pas de différencier les stéatorrhées d'origine intestinale ou pancréatique (niveau 4).

En cas d'insuffisance pancréatique, la stéatorrhée apparaît quand moins de 10 % des capacités sécrétoires enzymatiques du pancréas sont encore disponibles. La stéatorrhée ne détecte que les insuffisances pancréatiques sévères, les insuffisances minimales ou modérées étant détectées par l'étude directe des sécrétions pancréatiques.

- La détermination de l'activité chymotrypsique et de l'élastase fécale

La sensibilité pour le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine du dosage de l'activité chymotrypsique (normale ≥ 6 U/g à 25 °C) et de l'élastase fécale (normale ≥ 200 µg/g) est respectivement de 86 à 100 % et de 82 à 100 % en cas d'insuffisance pancréatique dite sévère, c'est-à-dire avec une stéatorrhée > 7 g/jour (niveau 2) ; en cas de pancréatites chroniques minimales ou modérées ne s'accompagnant pas de stéatorrhée et mises en évidence sur les examens morphologiques ou l'étude des sécrétions pancréatiques, leur sensibilité est évaluée de façon variable selon les études : de 11 à 50 % pour l'activité chymotrypsique et de 22 à 100 % pour l'élastase fécale [94, 96, 97, 109] ; un résultat normal ne permet donc pas d'éliminer une pancréatite chronique minimale ou modérée (niveau 2). La spécificité de l'activité chymotrypsique et de l'élastase pour le diagnostic de pancréatites chroniques est de 73 à 89 % et de 62 à 96 % [94, 96, 97, 110], leur activité pouvant être basse chez des malades ayant une maladie intestinale sans insuffisance pancréatique ; ceci ne permet pas, en cas de valeurs basses, d'éliminer formellement une maladie intestinale (niveau 2).

- La mesure de l'azote fécal

La mesure de l'azote fécal n'a pas d'utilité démontrée dans le bilan habituel d'une diarrhée chronique ou d'un syndrome de malabsorption ou de maldigestion (accord professionnel).

- La mesure de la clairance de l' $\alpha 1$ -antitrypsine

La détermination de la clairance de l' $\alpha 1$ -antitrypsine est basée sur le même principe que celle de la clairance de l'inuline et permet de mettre en évidence une gastro-entéropathie exsudative [98, 111]. Cette détermination nécessite le dosage de l' $\alpha 1$ -antitrypsine au niveau sérique et fécal :

clairance $\alpha 1$ -antitrypsine = $\alpha 1$ -antitrypsine fécale x poids moyen frais / $\alpha 1$ -antitrypsine sérique.

Cette méthode n'est pas applicable chez les sujets ayant un déficit congénital sérique en $\alpha 1$ -antitrypsine.

La valeur normale de la clairance de l' $\alpha 1$ -antitrypsine est de 13 mL/24 heures [98, 99] (niveau 2). Cette valeur peut être légèrement augmentée en cas de diarrhée avec accélération isolée du transit [99] (niveau 2). Ainsi, nous recommandons de considérer comme anormale une clairance de l' $\alpha 1$ -antitrypsine supérieure à 20 mL/jour (accord professionnel).

L'excrétion fécale d' $\alpha 1$ -antitrypsine est augmentée en cas de saignement digestif (niveau 2). L'interprétation du résultat du dosage de l' $\alpha 1$ -antitrypsine peut être facilitée, si le contexte n'est pas évocateur, par la recherche conjointe de sang occulte dans les selles (recherche d'hémoglobine humaine) [82, 98, 99].

- L'examen chimique des selles

Un pH anormalement acide signe la fermentation colique de glucides non absorbés de façon excessive dans l'intestin grêle. Dans ces situations, il existe en parallèle une augmentation des acides organiques (appelés également acides gras volatiles) issus du métabolisme bactérien des glucides dont la valeur normale est comprise entre 14 et 16 mmol pour 100 g. La mesure du pH fécal a pour intérêt de démontrer que la diarrhée est due à la malabsorption isolée d'un glucide (niveau 2). Dans ce cas, le pH fécal est inférieur à 5,3 [112].

L'augmentation isolée de l'ammoniaque (normale 2-4 mmol/100 g) associée à un pH fécal alcalin (et à la présence de cristaux de phosphates ammoniac-magnésiens) doit faire envisager une contamination urinaire du prélèvement, sa dilution volontaire par des urines (diarrhée factice) ou l'existence d'une fistule entéro-vésicale (accord professionnel).

- Le ionogramme fécal, le calcul du trou osmotique et la mesure de l'osmolarité

De manière courante, seules les concentrations fécales de sodium (normale : 20-60 mmol/L) et de potassium (normale : 80-180 mmol/L) méritent d'être dosées et leurs débits calculés. Ces mesures permettent d'évaluer les pertes électrolytiques et de calculer le trou osmotique selon la formule : $290 - [(concentration\ de\ Na^+ + concentration\ de\ K^+) \times 2]$. La mesure directe de l'osmolarité de l'eau fécale n'a de valeur que si elle est réalisée immédiatement dès la selle émise ou ultérieurement si la selle a été congelée sans aucun retard : l'osmolarité des selles augmente en effet très rapidement après l'émission, la production des acides organiques se continuant à partir des résidus glucidiques (niveau 2). Ceci peut aboutir à des osmolarités supérieures à 600 mOsm/kg [112, 113]. Puisque en pratique, les selles ne sont pas traitées immédiatement ou congelées sans retard, il faut calculer le trou osmotique par rapport à une osmolarité théorique des selles de 290 mOsm/kg (égale à celle du plasma) et non la mesurer directement [112, 113] (niveau 2).

La mesure directe de l'osmolarité trouve sa seule utilité en cas de valeur basse pour mettre en évidence la dilution des selles par une substance hypotonique (de l'eau) [114, 115] (niveau 2).

Un trou osmotique supérieur à 125 mOsm/kg oriente vers une diarrhée osmotique (niveau 2) : malabsorption des glucides (lactose en cas d'alactasie, fructose et sucres-alcools en cas d'ingesta élevés), iatrogène (prise d'acarbose ou de laxatifs osmotiques : lactulose, lactitol, sorbitol, macrogols, hydroxyde de magnésium) [79, 112]. Un trou osmotique inférieur à 50 mOsm/kg oriente vers une diarrhée sécrétoire (niveau 2) (colite microscopique, diarrhée endocrinienne, tumeur villositaire, prise de laxatifs non osmotiques) ou liée à la prise de phosphate ou de sulfate de sodium [79, 112].

- La recherche de laxatifs dans les selles

Dans le cadre du bilan étiologique d'une diarrhée chronique, le praticien est parfois amené à évoquer le diagnostic de diarrhées secondaires à la prise de laxatifs. L'imagination sans limite des malades et la prise intermittente de laxatifs rendent le diagnostic difficile. Les recherches de laxatifs (macrogols, huile de paraffine, phénolphthaléine, dérivés anthraquinoniques et bisacodyl) seront effectuées dans les selles (et également dans les urines pour certains d'entre eux) par des laboratoires spécialisés [79, 114]. Une concentration fécale en magnésium (Mg^{++}) supérieure à 45 mmol/L ou un débit supérieur à 15 mmol/jour doivent faire suspecter une diarrhée induite par le magnésium [116] (niveau 2). Le lactulose, le lactitol et le sorbitol étant métabolisés par les bactéries de la flore colique en acides organiques, leur recherche spécifique ne peut pas être envisagée. L'association d'une concentration très élevée d'acides organiques, d'un trou osmotique et d'un pH acide (inférieur à 5,3) oriente vers une diarrhée induite par un sucre osmotique [112] (niveau 2).

RÉFÉRENCES

1. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES, 1999.
2. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : ANAES, 2000.
3. Rohner P, Pittet D, Pepey B, Nije-Kinge T, Auckenthaler R. Etiological agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microb* 1997;35:1427-32.
4. Barbut F, Leluan P, Antoniotti G, Collignon A, Sédallian A, Petit JC. Value of routine stool cultures in hospitalized patients with diarrhea. *Eur J Clin Microb Inf Dis* 1995;14:346-9.
5. Tomkins DS, Hudson MJ, Smith HR, Eglin RP, Wheeler JG, Brett MM, et al. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls. *Comm Dis Public Health* 1999;2:108-13.
6. De Wit MAS, Koopmans MPG, Korbeck LM, van Leeuwen NJ, Bartelds ALM, Van Duynhoven YTHP. Gastroenteritis in sentinel general practices. *The Netherlands Emerg Infect Dis* 2001;7:82-90.
7. Flahault A, Garnerin P, Chauvin P, Farran N, Saidi Y, Diaz C, et al. Sentinelle traces of an epidemic of acute gastroenteritis in France. *Lancet* 1995;346:162-3.
8. Liesenfeld O, Schneider T, Schmidt S. Culture of intestinal biopsy specimens and stool culture for detection of bacterial enteropathogens in patients infected with immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1995;33:745-7.
9. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett JG. *Clostridium difficile* colitis: an efficient approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995;123:835-40.
10. Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge et prévention de la diarrhée. Manuel pratique. 3rd éd. Genève, Suisse : OMS, ed. 1993.
11. Dupont HL and the practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;11:1962-75.
12. Feldman RA, Banatvala N. The frequency of culturing stools from adults with diarrhoea in Great Britain. *Epidemiol Infect* 1994;113:41-4.
13. Garthright WE, Archer DI, Kvenberg JE. Estimates of incidence and costs of intestinal infectious diseases in the United States. *Public Health Rep* 1988;103:107-15.
14. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM, Wall PG, Rodrigues LC, Tompkins DS, et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. *BMJ* 1999;18:1046-50.
15. Hoogenboom-Verdegaal AM, De Jong JC, During M, Hoogenveen R, Hoekstra JA. Community-based study of the incidence of gastrointestinal diseases in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 1994;112:481-7.
16. Flahault A, Dréau H, Farran N, Carrat F, Chauvin P, Massari V, et al. Epidémiologie des maladies transmissibles en médecine libérale : bilan du réseau Sentinelles en 1996. *Bull Epidemiol Hebd* 1997;33:149-51.
17. Sorbé G, Perrette P, Hubert B. Les diarrhées aiguës récentes vues en médecine générale. Etude descriptive sur un an. *Rev Prat Med Gen* 1991;121:46-52.
18. Letrilliart L. Epidémiologie des diarrhées à rotavirus en médecine générale. Thèse pour le doctorat en médecine. Université Paris VI, 1996.
19. Maurice S, Mégraud F, Vivares C. Telematics: a new tool for epidemiological surveillance of diarrhoeal diseases in the Aquitaine sentinel network. *BMJ* 1990;300:514-6.
20. Letrilliart L. Diarrhées aiguës : Prise en charge en médecine générale. *Revue Sentinelles* 1996;13:2.
21. Koplan J, Fineberg H, Ferraro M. Value of stool cultures. *Lancet* 1980;2:413-6.
22. Watson AJM. Diarrhoea. *BMJ* 1992;304:1302-4.
23. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995;322:725-9.
24. Cerf M. Stratégie diagnostique devant une diarrhée chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:T12-21.
25. Dreyfus G, Hébuterne X, Schneider S, Rampal P. Prise en charge diagnostique des diarrhées chroniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:75-83.
26. Rambaud JC. Diarrhée chronique. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2000:137-44.
27. Beaugerie L, Yazdanpanah Y. Diarrhées aiguës et syndromes dysentériques. In : *Traité de gastro-entérologie*. Rambaud JC, ed. Paris : Flammarion. Médecine-Sciences 2000:121-36.
28. Beaugerie L. Stratégie d'exploration des diarrhées aiguës. *La lettre de l'Infectiologue* 2000;XV:386-90.
29. Guerrant RL, Bobak D. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991;325:327-40.
30. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:109-25.
31. Aubert G, Carricajo A, Vermesch R, Paul G, Fournier JM. Isolation of vibrio strains in French coastal waters and infection with vibrio cholerae non-01/non-0139. *Presse Medicale* 2001;30:631-3.
32. Svenungsson B, Lagergren A, Ekwall E, Evengard B, Hedlund KO, Kärmell A, et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a one year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000;30:770-8.
33. Barbut F, Beaugerie L, Delas N, Fossati-Marchal S, Aygaleq P, Petit JC. Comparative value of colonic and intraluminal fluid culture for diagnosis of bacterial acute colitis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:356-60.
34. Su C, Brandt LJ. *Escherichia coli* O: 157-H: 7 infections in humans. *Ann Intern Med* 1995;123:698-714.
35. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983;ii:1043-6.
36. Alfa MJ, Kabani A, Lysterly D, Moncrief S, Neville LM, Al-Barrak A, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of *Clostridium difficile* responsible for a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Microb* 2000;38:2706-14.
37. Surawicz CM. Is « negative » positive? World literature review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3060-1.
38. Barbut F, Petit JC. Laboratory methods for detecting the toxins of *Clostridium difficile*. In: Rambaud JC, LaMont JT, eds. *Updates on Clostridium difficile*. Paris: Springer Verlag, 1996:93-104.
39. Kader HA, Piccoli DA, Jawad AF, McGowan KL, Maller ES. Single toxin detection is inadequate to diagnose *Clostridium difficile* diarrhea in pediatric patients. *Gastroenterology* 1998;115:1329-34.
40. Bellaiche G, LePennec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL. Intérêt de la rectosigmoïdoscopie avec culture bactériologique des biopsies coliques dans le diagnostic des colites hémorragiques post-antibiotiques à *Klebsiella oxytoca*. *Gastroentérol Clin Biol* 1997;21:764-7.
41. Fort E, Sevestre C, Cahiez M, Treppoz M, Danquechin Dorval E. Colite aiguë hémorragique après prise orale d'une synergistine. *Gastroentérol Clin Biol* 1993;17:231-2.
42. Les infections d'origine alimentaire. *Annales de l'Institut Pasteur. Actualités*, Elsevier, ed. 1994;3.
43. McNeely WS, Dupont HL, Meathewson JJ. Occult blood versus fecal leukocytes in the diagnosis of bacterial diarrhea. A study of US travelers to Mexico and Mexican children. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:430-3.

44. Loosli J, Gyr K, Stalder H, Vischer W, Voetgtlin J, Gasser M, et al. Etiology of acute infectious diarrhea in a highly industrialized area of Switzerland. *Gastroenterology* 1985;88:75-9.
45. Hellard ME, Sinclair MI, Hugg GG, Fairley CK. Prevalence of enteric pathogens among community based asymptomatic individuals. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:290-3.
46. Germani Y. Apport de l'épidémiologie et des connaissances physiopathologiques sur les *Escherichia coli* agents d'entérites pour leur diagnostic microbiologique et moléculaire lors de la coproculture. *Annales de l'Institut Pasteur. Actualités, Elsevier, ed.* 1994;3:175-95.
47. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;27:702-10.
48. Danna PL, Urban C, Bellin E, Rahal JR. Role of candida in pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly *Lancet* 1991;337:511-4.
49. Gupta TP, Ehringpreis MN. Candida-associated diarrhea in hospitalized patients. *Gastroenterology* 1990;98:780-5.
50. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
51. Gentilini M. *Médecine Tropicale*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1993, 928p.
52. Golvan YI, Ambroise-Thomas P. *Les nouvelles techniques en parasitologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1984, 298p.
53. Banse V, Gigi J, Verstraeten L, Wauters G. Parasitological evaluation of the stool. *Acta Clin Belg* 1993;48:307-15.
54. Long EG, Christie JD. The diagnosis of old and new gastrointestinal parasites. *Clin Lab Med* 1995;15:307-31.
55. Berg J, Diaz LE, Bender BS. Microsporidia in humans. *Ann Intern Med* 1996;125:522-3.
56. Brown GH, Rotschafer JC. Cyclospora: review of an emerging parasite. *Pharmacotherapy* 1999;19:70-5.
57. Cartwright CP. Utility of multiple-stool-specimen ova and parasite examinations in a high-prevalence setting. *J Clin Microbiol* 1999;37:2408-11.
58. Nazer H, Greer W, Donnelly K, Mohamed AE, Yaish H, Kagalwall Pavillard R. The need for three stool specimens in routine laboratory examinations for intestinal parasites. *Br J Clin Pract* 1993;47:76-8.
59. Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:36-9.
60. Aumaître H, Bouchaud O. Parasitoses digestives. In : Rambaud JC. *Traité de Gastroentérologie*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000:467-81.
61. Dutoit E, Camus D. Les examens biologiques indirects en pathologie digestive parasitaires. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:104-9.
62. Katz DE, Taylor DN. Parasitic infections of the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:797-815.
63. Koontz F, Weinstock JV. The approach to stool examination for parasites. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:435-49.
64. Cirioni O, Giacometti A, Drenaggi D, Ancarani F, Scalise G. Prevalence and clinical relevance of *Blastocystis hominis* in diverse patient cohorts. *Eur J Epidemiol* 1999;15:389-93.
65. Dickinson EC, Cohen MA, Schlenker MK. *Dientamoeba fragilis*: A significant pathogen. *Am J Emerg Med* 2002;20:62-3.
66. Parija SC, Sheeladevi C, Shivaprakash MR, Biswal N. Evaluation of lactophenol cotton blue stain for detection of eggs of *Enterobius vermicularis* in perianal surface samples. *Trop Doct* 2001;31:214-567.
67. Dupont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB, Jakubowski W. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med* 1995;332:855-9.
68. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996;124:429-41.
69. Pol S, Romana CA, Richard S, Amouyal P, Desportes-Livage I, Carnot F, Pays JF, Berthelot P. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 1993;328:95-9.
70. Assefa T, Woldemichael T, Seyoum T. Evaluation of the modified Baermann's method in the laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis*. *Ethiop Med J* 1991;29:193-8.
71. de Kaminsky RG. Evaluation of three methods for laboratory diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *J Parasitol* 1993;79:277-80.
72. Pollok RC, Farthing MJ. Managing gastrointestinal parasite infections in AIDS. *Trop Doct* 1999;29:238-41.
73. Lowther SA, Dworkin MS, Hanson DL. *Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar* infections in human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *Clin Infect Dis* 2000;30:955-9.
74. Mannheimer SB, Soave R. Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiasis, cyclosporiasis, and microsporidiosis. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:483-98.
75. Rudrapatna JS, Kumar V, Sridhar H. Intestinal parasitic infections in patients with malignancy. *J Diarrhoeal Dis Res* 1997;15:71-4.
76. Rousset JJ, Gaudebout C, Rousset-Thévenoux AM, Binelli-Vilaplana M. Interrelations épidémiologiques entre protozoaires intestinaux à contagement direct. Analyse statistique de 9471 examens et comparaison avec la littérature. *Bull Soc Path Ex* 1994;87:112-6.
77. Li E, Stanley SL Jr. Protozoa. Amebiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:471-92.
78. Windsor JJ, Johnson EH. *Dientamoeba fragilis*: the unflagellated human flagellate. *Br J Biomed Sci* 1999;56:293-306.
79. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-86.
80. Rambaud JC. Diarrhée chronique. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000:137-44.
81. Modigliani R, Bonnet J. Syndrome de malabsorption de l'adulte. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000:157-69.
82. Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000:175-80.
83. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ III. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:927-34.
84. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Self-reported diarrhea: what does it mean? *Am J Gastroenterol* 1994;89:1160-4.
85. Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1995;108:1729-38.
86. Goiffon B, Burkel N. L'exploration fonctionnelle du tube digestif par l'examen des selles. *Rev Prat* 1968;18:1409-20.
87. Goiffon R. *Manuel de coprologie clinique*. Masson, Paris, 1942.
88. Goiffon B. Coprologie fonctionnelle. *Encycl Med Chir (Estomac-Intestin)* 1988;9010:A 10.
89. Sautier C. Coprologie fonctionnelle. *Encycl Med Chir (Estomac-Intestin)* 1988;9010:A 10.
90. Drummey GD, Benson JA, Jones CM. Microscopical examination of the stool for steatorrhea. *N Engl J Med* 1961;264:85-7.
91. Flourié B, Achour L, Briet F. Les substrats de la fermentation colique chez l'homme. *Cah Nutr Diét* 1995;30:159-63.

92. Macfarlane GT, Cummings JH. The colonic flora, fermentation and large bowel digestive function. In: Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG, eds. *The large intestine: physiology, pathophysiology, and disease*. New York: Raven Press 1991;51-92.
93. Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1834-37.
94. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase-1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:210-3.
95. Katschinski M, Schirra J, Bross A, Goke B, Arnold R. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;15:191-200.
96. Löser CHR, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase-1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.
97. Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. A collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. *Dig Dis Sci* 2001;46:1335-42.
98. Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981;81:777-80.
99. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha 1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1380-7.
100. Florent C, Vidon N, Flourie B, Carmantrand A, Zerhani A, Maurel M, et al. Gastric clearance of alpha-1-antitrypsin under cimetidine perfusion. New test to detect protein-losing gastropathy? *Dig Dis Sci* 1986;31:12-5.
101. Becheur H, Pauwels A, Mostefa-Kara N, Degoutte E, Fourdan O, Akrou O, et al. Pertes protéiques gastriques et cirrhose alcoolique. Etude par la mesure de la clairance gastrique de l' α 1-antitrypsine. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:669-73.
102. Takeda H, Nishise S, Furukawa M, Nagashima R, Shinzawa H, Takahashi T. Fecal clearance of α 1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein losing gastropathy. *Dig Dis Sci* 1999;44:2313-8.
103. Labayle D, Modigliani R, Matuchansky C, Rambaud JC, Bernier JJ. Diarrhée avec accélération du transit intestinal. Etude clinique, biologique, radiologique, histologique et étiologique de 56 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1977;1:231-42.
104. Fine KD, Fordtran JS. The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992;102:1936-9.
105. Bo-Linn GW, Fordtran JS. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology* 1984;87:319-22.
106. Roberts IM, Poturich C, Wald A. Utility of fecal fat concentrations as screening test in pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* 1986;31:1021-4.
107. Bai JC, Andrush A, Matelo G, Martinez C, Vazquez H, Boerr L, et al. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1989;84:27-30.
108. Lembcke B, Grimm K, Lankisch PG. Raised fecal fat concentration is not a valid indicator of pancreatic steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1987;82:526-31.
109. Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, et al. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998;42:551-4.
110. Glasbrenner B, Schon A, Klatt S, Beckh K, Adler G. Clinical evaluation of the faecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1117-20.
111. Karbach U, Ewe K, Bodenstern H. Alpha1-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983;24:718-23.
112. Eherer AJ, Fordtran JS. Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. *Gastroenterology* 1992;103:545-51.
113. Duncan A, Robertson C, Russel RJ. The fecal osmotic gap: technical aspects regarding its calculation. *J Lab Clin Med* 1992;119:359-63.
114. Phillips S, Donaldson L, Geisler K, Pera A, Kochar R. Stool composition in factitious diarrhea: a 6-year experience with stool analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:97-100.
115. Topazian M, Binder HJ. Brief report: factitious diarrhea detected by measurement of stool osmolality. *N Engl J Med* 1994;330:1418-9.
116. Fine KD, Santa Ana CA, Fordtran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991;324:1012-7.