

CAS CLINIQUE

DIARRHÉE CHRONIQUE ET PERTE PONDÉRALE SUITE À LA CONSOMMATION DE NICOTINE CHEZ UN ADOLESCENT

LONGTON M (1), MEUNIER A (2), LÉONARD M (3)

RÉSUMÉ : La diarrhée chronique est décrite comme une diarrhée qui dure plus de 4 semaines. Les étiologies sont multiples et l'orientation diagnostique dépend de plusieurs éléments anamnestiques et cliniques. La mise au point de base comprend une biologie et une analyse de selles. Nous présentons le cas d'un adolescent de 14 ans avec diarrhée chronique et perte pondérale depuis plusieurs mois. Un bilan complémentaire extensif est réalisé et revient totalement négatif. C'est en répétant l'anamnèse qu'une consommation nicotinique non négligeable est mise en évidence chez le patient, confirmée par un dosage élevé de cotinine urinaire. Le sevrage a permis une résolution de la symptomatologie. La consommation de nicotine sous forme de produits de substitution nicotinique chez les jeunes est en forte augmentation. La nicotine a de multiples effets négatifs sur la santé, notamment neurologiques, gastro-intestinaux et immunitaires.

MOTS-CLÉS : Diarrhée - Adolescent - Nicotine - Perte de poids

CHRONIC DIARRHOEA AND WEIGHT LOSS SECONDARY TO NICOTINE USE IN AN ADOLESCENT

SUMMARY : Chronic diarrhoea is described as diarrhoea lasting more than 4 weeks. The underlying causes are multiple and the diagnostic orientation depends on several anamnestic and clinical elements. The basic work-up includes biology and stool analysis. We present the case of a 14-year-old adolescent with chronic diarrhoea and weight loss for several months. Extensive complementary analyses were performed, all being totally negative. A careful repeated clinical history revealed that the patient had a significant nicotine intake, confirmed by a urine cotinine test. Withdrawal led to a resolution of the symptomatology. Nicotine consumption in the form of nicotine replacement products among young people is increasing rapidly. Nicotine has multiple health effects, including neurological, gastrointestinal and immune adverse effects.

KEYWORDS : Diarrhoea - Adolescent - Nicotine- Weight loss

INTRODUCTION

La diarrhée chronique est définie comme une diarrhée persistante depuis plus de 4 semaines, sans cause infectieuse identifiée (1, 2). La diarrhée peut être classifiée selon le mécanisme causal. Les principaux mécanismes sont la diarrhée par malabsorption (qui regroupe maldigestion luminale et malabsorption proprement dite), la diarrhée motrice (accélération du transit), la diarrhée osmotique (appel d'eau par hyperosmolalité intra-luminale), et la diarrhée sécrétoire, qui regroupe diarrhée sécrétoire sans lésions intestinales et diarrhée lésionnelle (ou inflammatoire) (1).

Les étiologies sont très diverses et l'orientation diagnostique dépendra de l'âge de survenue, du type de diarrhée, d'un épisode infectieux inaugural, de symptômes associés, de la présence ou non d'une perte pondérale et de l'histoire personnelle et familiale.

Les étiologies des diarrhées chroniques comprennent les infections (en particulier la giardiase), les allergies alimentaires (la plus fréquente chez le petit enfant étant l'allergie aux protéines de lait de vache), les anomalies anatomiques (grêle court), les maladies inflammatoires intestinales, la dénutrition, la dysrégulation du microbiote intestinal, les malabsorptions (maladie coeliaque, insuffisance pancréatique exocrine), la maldigestion des sucres (intolérance au lactose en particulier). En cas d'infection par un germe opportuniste ou d'infection persistante en présence d'un germe habituellement bénin, un bilan immunitaire sera de mise (1).

La mise au point en cas de diarrhée chronique comprendra, en première intention, une biologie avec bilan hématologique, inflammatoire, hépatique, électrolytique et immunologique, ainsi qu'une analyse de selles. Ensuite, différents examens complémentaires peuvent être réalisés en fonction de l'orientation diagnostique (1, 2) (Tableau I).

La nicotine est un liquide volatil (plus acide ou plus basique selon sa forme), facilement absorbé par les différentes surfaces (peau, alvéoles, muqueuses) (3). La consommation de nicotine sous forme de cigarettes électroniques ou autres produits de substitution nicotinique chez les adolescents est un problème de santé publique. Ces dernières années, cette consommation a augmenté de façon majeure chez les

(1) Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Centre d'Aide aux Fumeurs, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(3) Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatrique, CHU Liège et Citadelle, Belgique.

Tableau I. Tableau reprenant les principales étiologies de diarrhée chronique ainsi que les examens complémentaires appropriés pour chacune d'entre elles

Etiologies de diarrhée chronique	Examens complémentaires orientés
Infections	Analyse de selles avec culture, recherche de parasites et virus intestinaux
Malabsorption : - Maladie cœliaque - Insuffisance pancréatique exocrine	Dosage des IgA et des anticorps anti-transglutaminases, endoscopie digestive Dosage de l'élastase fécale
Allergies alimentaires	Dosage des anticorps spécifiques (notamment lait de vache), régime d'éviction
Maldigestion des sucres	«Breath test» au lactose
Anomalies anatomiques de type grêle court	Antécédents chirurgicaux connus, échographie abdominale, transit baryté
Maladies inflammatoires intestinales	Dosage de la calprotectine fécale, échographie abdominale, endoscopie digestive
Dénutrition : - Malnutrition - Déficience vitaminique (zinc, vitamine A)	Examen clinique, dosage préalbumine, vitamines Dosages vitaminiques
Dysrégulation du microbiote	PH des selles
Immunodéficience	Bilan immunitaire sanguin

jeunes à partir de 14 ans, alors que la consommation tabagique globale diminue (4-6). Les effets à long terme n'ont pas encore été bien étudiés, par rapport aux effets néfastes bien connus de la cigarette (4).

CAS CLINIQUE

Nous décrivons le cas d'un jeune adolescent âgé de 14 ans qui présente des diarrhées chroniques depuis plus d'un an, avec des selles liquides environ 8 fois par jour, en majoration depuis quelques mois. Il n'y a pas de douleurs abdominales, pas de rectorragies, pas de vomissements. Par contre, il y a une perte pondérale de 14 kg depuis 3 mois avec décrochage de la courbe pondérale de façon aiguë.

Le patient a essayé un régime sans gluten puis sans lactose, sans amélioration de la symptomatologie. Comme symptômes extra-digestifs, il existe une xérose des mains. Il n'y a pas de douleurs articulaires, pas d'aphtes buccales. Il n'y a pas d'antécédents familiaux significatifs.

Un bilan complémentaire étendu est réalisé en gastroentérologie ambulatoire, puis le patient est hospitalisé pour poursuite du bilan. La biologie est normale, ne montrant pas de syndrome inflammatoire, la sérologie cœliaque est négative, le bilan hépatique, lipidique et thyroïdien est normal. Le bilan allergologique est négatif. La coproculture avec recherche virale et parasitaire est négative et le dosage de la calprotectine fécale également. Les dosages d'élastase fécale et stéatocrite acide sont normaux, les marqueurs tumoraux (alpha-foetoprotéine, NSE

et HCG) sont négatifs. Le bilan radiologique ne montre aucune anomalie. Une intolérance au lactose est exclue. Une gastro-colonoscopie est réalisée et démontre une gastrite chronique (sans présence d'*Helicobacter Pylori*) uniquement. Durant l'hospitalisation, la présence de diarrhée est objectivée avec des selles liquides non glairo-sanglantes 6-8x/jour, sans aucune autre anomalie clinique ou paraclinique. L'appétit est correct, mais on ne note pas de reprise pondérale.

Un traitement d'épreuve par métronidazole et acide 5-aminosalicylique est réalisé, mais sans bénéfice.

Lors du suivi, on note l'apparition d'une fatigue plus importante. La symptomatologie persiste, avec des vertiges et tremblements décrits de façon nouvelle par le patient. L'examen neurologique et l'IRM cérébrale sont normaux. La perte pondérale persiste. Le bilan est poursuivi par un PET-scan et une entéro-IRM qui s'avèrent normaux également.

Lors d'un complément d'anamnèse, le patient nous avoue finalement consommer de la nicotine sous forme de sachets de nicotine («nicotine pouches») et de cigarettes électroniques jetables (puffs), de façon ponctuelle mais à fortes doses. Nous mettons en évidence un dosage de cotinine urinaire positif 48 heures après la dernière consommation (185 ng/ml). L'avis d'un tabacologue nous confirme que la nicotine, à ces doses-là, peut causer des effets systémiques dont une diarrhée.

Une substitution nicotinique par des gommes est proposée, le dosage de substitution ne donnant pas d'effets secondaires.

Lors du suivi ultérieur, un arrêt quasi-total de la consommation nicotinique a pu être réalisé par le patient, et une amélioration de la symptomatologie est notée après environ un mois. Les selles sont de consistance plus moulée, à raison d'une fois par jour. L'appétit est meilleur. On note une stabilisation pondérale avec reprise de 200 g deux mois après l'hospitalisation.

DISCUSSION

Devant la présence de diarrhées chroniques et d'une perte pondérale chez un adolescent, plusieurs étiologies organiques sont à rechercher comme une maladie inflammatoire chronique intestinale, une allergie ou intolérance alimentaire, une malabsorption digestive. Les différents examens complémentaires réalisés chez le patient ont permis d'écarter ces pathologies. L'absence de syndrome inflammatoire biologique, la calprotectine fécale négative et l'absence de lésions en colonoscopie rendent très peu probable la présence d'une maladie inflammatoire intestinale. La recherche d'un agent infectieux s'est avérée négative, ainsi que le bilan allergologique.

La notion de consommation nicotinique à doses assez conséquentes chez notre patient ainsi que l'absence de toute autre anomalie aux examens complémentaires ont finalement conduit au diagnostic de diarrhée chronique due à la nicotine. Cette hypothèse est confirmée par l'amélioration de la symptomatologie avec l'arrêt de la consommation.

Le tabagisme a des effets secondaires bien décrits sur la santé, principalement cardiovasculaires, pulmonaires, neurologiques, gastro-intestinaux, immunitaires et métaboliques. Différentes études ont analysé les différents composants toxiques du tabac et leurs effets distincts sur la santé. Parmi ces toxiques, la nicotine est principalement responsable de l'effet de dépendance et peut avoir des effets systémiques indésirables (7). Ceux-ci sont multiples, principalement neurologiques, mais aussi cardiovasculaires, gastrointestinaux et immunitaires (5-7). La nicotine agit sur les récepteurs nicotiniques, présents principalement dans le système nerveux, mais également sur les muscles lisses, notamment intestinaux, induisant ainsi une stimulation du transit intestinal (5-8). La diarrhée induite par l'action de la nicotine est une diarrhée motrice. Par ailleurs, l'effet sur le microbiote intestinal est important et peut avoir des conséquences très diverses. Le microbiote intestinal humain est composé

de 1.014 micro-organismes qui vivent en équilibre et jouent un rôle majeur dans la physiologie de l'organisme. Cet équilibre est fragile et influencé par de multiples facteurs génétiques, alimentaires, et agents extérieurs (antibiotiques, toxiques notamment). Le tabagisme influence notamment le pH intestinal, ce qui profite au développement de certaines bactéries et induit ainsi un déséquilibre du microbiote, appelé dysbiose. La dysbiose est associée aux maladies systémiques intestinales, mais aussi métaboliques, neurologiques et auto-immunes (7).

La nicotine est aussi impliquée dans le développement de la maladie ulcéreuse en augmentant la sécrétion acide gastrique et en diminuant les facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique (diminution des prostaglandines et VEGF et du flux sanguin muqueux). On retrouve d'ailleurs la présence d'une gastrite chez notre patient. Elle influence également la carcinogénèse, par l'activité mutagène intrinsèque de la cotinine et en modulant la prolifération cellulaire (3).

Enfin, à fortes doses, la nicotine peut induire une perte pondérale par augmentation du métabolisme de base (6).

L'effet de la nicotine sur le système nerveux est bien décrit, avec des effets de renforcement, dépendance et modulation de l'humeur. Les effets neurologiques sont plus marqués et prolongés chez les adolescents que chez les adultes. Ceci est expliqué par le fait que l'adolescence est une période de maturation cérébrale durant laquelle le cerveau est plus sensible aux divers stimuli. L'exposition à la nicotine à cette période du développement influence l'activité des récepteurs nicotiniques et d'autres récepteurs neuronaux, module le fonctionnement cérébral et influence la réponse à d'autres drogues (renforcement). La consommation nicotinique à l'adolescence, contrairement à l'adulte, induit des changements à long terme dans la composition chimique et le fonctionnement cérébral (modification de l'expression et de la régulation des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, amélioration de l'activité des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, altération de l'expression génique dans certaines aires cérébrales, augmentation de deltaFosB dans le noyau accumbens et altération de la signalisation GABA dans l'aire tegmentale ventrale) (5).

L'augmentation de la consommation nicotinique chez les jeunes, expliquée par l'aspect attrayant des produits de substitution (odeur, goût, packaging), l'expérience de la consommation ainsi que l'absence de mise en garde spécifique, favorisent le tabagisme ultérieur chez

ceux qui ont consommé de la nicotine, alors que chez les adultes ces produits nicotiniques sont une aide au sevrage tabagique (4).

Il existe différents produits de substitution nicotinique. Les «snus» sont des sachets contenant de la poudre de tabac humide ainsi que de la nicotine qui, une fois placés entre la gencive et la lèvre, libèrent de la nicotine absorbée par la muqueuse buccale. Il existe aussi des snus sans tabac, appelés sachets de nicotine ou «nicotine pouches», qui contiennent de la nicotine à plus forte dose (parfois jusqu'à 50 mg/sachet). Il n'y a pas de règles concernant le packaging de ces sachets de nicotine, ainsi le dosage précis en nicotine n'est souvent pas noté sur l'emballage (il apparaît le plus souvent sous forme de scores peu compréhensibles pour le consommateur). De plus, ces sachets de nicotine sont à un pH alcalin, ce qui rend l'absorption de nicotine plus rapide et, à ces doses, rend la nicotine plus addictive. La consommation de plus en plus importante de ces sachets de nicotine chez les jeunes est due à différents facteurs : les arômes ajoutés à ces sachets sont très divers et attractifs et sont l'une des principales raisons pour lesquelles les jeunes les consomment, les lieux de vente sont très accessibles (grandes surfaces, stations services, réseaux sociaux) et les mises en garde peu nombreuses. Il devrait y avoir une limite de quantité de nicotine présente dans les sachets, définie sur base scientifique aidant au sevrage tabagique, et une réglementation concernant l'information et le packaging de ces sachets (9).

Dans le cas rapporté, le patient consommait des sachets de nicotine sans en connaître le dosage précis, de façon ponctuelle et répétée, ce qui peut réellement libérer de fortes doses de nicotine avec effet systémique. Il consommait également des cigarettes électroniques jetables, contenant des sels de nicotine qui libèrent de grandes quantités de nicotine.

Les autres produits de remplacement nicotinique, produits «médicaux» prévus pour l'aide au sevrage tabagique, contiennent moins de toxiques que les «snus» et la cigarette électronique et induisent une exposition considérée comme à faible risque pour la santé (les effets à long terme n'ont pas encore été étudiés) (10). Dans ces cas, la nicotine est décrite comme peu dangereuse, mais ces produits sont prévus pour un usage à court terme et à des doses étudiées et respectées (11).

Les effets secondaires à long terme de ces produits de substitution nicotinique sur la santé ne sont pas encore bien connus.

IMPLICATION CLINIQUE

La consommation de produits de substitution nicotinique chez les jeunes est encore peu reconnue, notamment en pédiatrie, et pourtant conséquente. Ces différents produits sont mal connus des professionnels de santé et peuvent être confondus, ayant pourtant des mécanismes d'action et des effets variables sur la santé. Les jeunes eux-mêmes ne font parfois pas la différence entre les produits qu'ils consomment, et sont mal renseignés sur les effets indésirables potentiels.

Par ailleurs, parmi le bilan de base réalisé en cas de diarrhée chronique en pédiatrie, la consommation de toxiques est parfois omise ou peu approfondie. Le patient n'évoque pas toujours, comme dans notre cas, cette consommation, et le diagnostic peut donc facilement être manqué.

Pourtant, cet exemple clinique nous démontre qu'il est indispensable d'évoquer et de mettre au point une éventuelle consommation nicotinique en cas de diarrhée chronique chez le jeune. L'augmentation de la consommation de produits de substitution nicotinique chez les adolescents doit amener les pédiatres à évoquer cette hypothèse avec le patient devant un tableau clinique compatible, et à pouvoir prendre en charge correctement le patient par la suite, notamment avec l'aide d'un tabacologue.

CONCLUSION

En cas de diarrhée chronique, un bilan médical de base est nécessaire afin d'exclure les causes les plus fréquentes, mais une anamnèse précise et répétée est importante. La recherche de consommation de toxiques doit être poussée dans tous les cas. Il est important pour les professionnels de santé de connaître la prévalence de consommation de nicotine chez les jeunes et les effets indésirables multiples qu'elle peut avoir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thiagarajah J, Kamin D, Acra S, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology* 2018;**154**:2045-59.
2. Giannattasio A, Guarino A, Lo Vecchio A. Management of children with prolonged diarrhea. *F1000Res* 2016;**5**:Rev-206.
3. Wu W, Chi C. The Pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 2004;**94**:348-458.

4. Tokle R, Brunborg G, Vedoy T. Adolescents use of nicotine-free and nicotine e-cigarettes: a longitudinal study of vaping transitions and vapers characteristics. *Nicotine Tob Res* 2022;**24**:400-7.
5. Ren M, Lotfipour S. Nicotine gateway effects on adolescent substance use. *West J Emerg Med* 2019;**20**:696-709.
6. Debnath M, Debnath D, Singh P, et al. Effect of electronic cigarettes on the gastrointestinal system. *Cureus* 2022;**14**:e27210.
7. Gui X, YangZ, Li MD. Effect of cigarette smoke on gut microbiota: state of knowledge. *Front Physiol* 2021;**12**:673341.
8. Das S, Chisti M, Ahmed AM, et al. Diarrhea and smoking: an analysis of decades of observational data from Bangladesh. *BMC Public Health* 2015;**15**:646.
9. Mallock N, Schulz T, Malke S, et al. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. *BMJ Tob Control* 2022;**0**:1-7.
10. Deville M, Charlier C. La cigarette électronique : état des connaissances à propos des aspects toxicologiques. *Rev Med Liege* 2017;**72** :20-4.
11. Azzopardi D, Liu C, Murphy J. Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. *Drug Chem Toxicol* 2022;**45**:2246-54.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Longton M, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : marie.longton@student.uliege.be