

Colite lymphocytaire associée à l'entacapone

David M. Rodrigues MD MSc, Eugene Hsieh MD, Michael Bernstein MD, David N. Juurlink MD PhD

■ Citation : *CMAJ* 2022 October 17;194:E1377-80. doi : 10.1503/cmaj.220680-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220680

Un homme de 84 ans atteint de maladie de Parkinson a consulté aux urgences parce qu'il présentait depuis 10 jours une diarrhée aqueuse non sanguinolente. Il se plaignait de 15–20 défécations impérieuses par jour, accompagnées d'épisodes d'incontinence et de diarrhée nocturne, mais sans douleur. Il se plaignait également d'une grande faiblesse et de vertiges lorsqu'il passait de la position couchée à la position assise ou debout. Il ne présentait ni fièvre, ni nausées ou vomissements et aucun facteur de risque de diarrhée infectieuse (p. ex., antibiothérapie récente, contacts avec des personnes malades, séjour à l'étranger ou exposition alimentaire pertinente).

Les symptômes du patient ont débuté dans les 24 heures suivant la prise de sa première dose d'entacapone, un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase utilisé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson pour inhiber le métabolisme périphérique de la lévodopa. Son neurologue lui avait déjà prescrit de l'entacapone quelques années auparavant, mais le patient avait présenté de la diarrhée pendant le traitement; le médicament avait alors été abandonné et les symptômes étaient rentrés dans l'ordre en quelques jours. Par comparaison, lors de la présente réexposition au traitement, le patient n'avait pris qu'une seule dose et la diarrhée persistait depuis 10 jours avant sa consultation aux urgences.

À l'examen, le patient paraissait hypovolémique, ses jugulaires étaient aplaties, sa tension artérielle était à 110/70 mm Hg et on notait une augmentation posturale de la fréquence cardiaque à 32 battements/min. Son abdomen était souple, sans sensibilité ni signe perceptible de péritonite, mais avec des bruits intestinaux hyperactifs. L'examen était par ailleurs sans particularités, si ce n'est des caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Les analyses sanguines ont montré une formule sanguine complète et un taux de protéine C réactive normaux, une importante hypokaliémie à 1,8 mmol/L (plage normale 3,5–5) et une légère insuffisance rénale (créatinine à 135 µmol/L [plage normale 62–106] et urée à 7 mmol/L [plage normale 2,5–10,7]). À ce moment, le diagnostic différentiel de la diarrhée aiguë incluait la colite infectieuse ou ischémique, de même que la réaction indésirable au médicament. La recherche de toxines de *Clostridium difficile* et les cultures de selles sont restées négatives. Pour écarter toute cause chirurgicale de ce tableau, l'équipe de l'urgence a demandé une tomographie de l'abdomen, qui

Points clés

- Les colites lymphocytaire et collagénique sont des formes de colite microscopique qui peuvent être causées par des médicaments.
- Après une nouvelle exposition à l'agent causal, comme l'entacapone, la récurrence peut être plus aiguë et plus grave qu'après l'exposition initiale.
- Une fois que le diagnostic de colite lymphocytaire d'origine médicamenteuse est établi, l'arrêt du médicament incriminé est la première et souvent la plus efficace étape de la prise en charge.
- Il est possible de prendre en charge la colite lymphocytaire de manière conservatrice dans les cas légers, mais un traitement par budésonide s'impose parfois dans les cas plus graves.



Figure 1 : Cliché de tomographie de l'abdomen et du bassin d'un homme de 84 ans atteint de colite lymphocytaire montrant un côlon rempli de liquide, sans autre signe d'inflammation, comme l'épaississement ou l'engorgement de la paroi intestinale.

a montré un côlon rempli de liquide, sans œdème ni engorgement de la paroi intestinale (figure 1). Le patient a reçu des liquides et des électrolytes et a été hospitalisé au service de médecine interne générale de notre établissement.

Pour soulager ses symptômes, nous avons prescrit des doses maximales d'antidiarrhéiques et d'antisécréteurs (lopéramide et

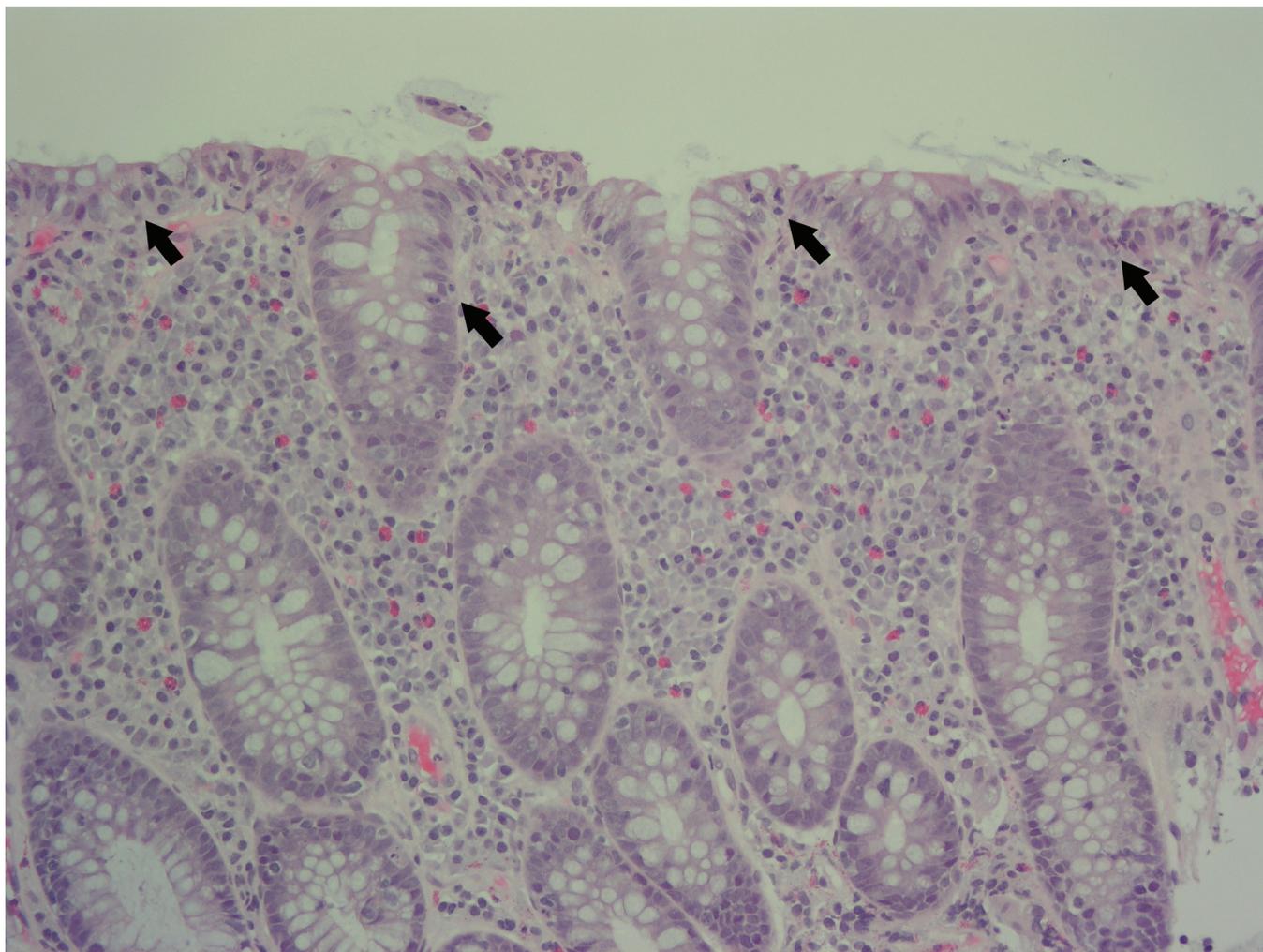


Figure 2 : Spécimen de biopsie du côlon ascendant chez un homme de 84 ans atteint de colite lymphocytaire (hématoxyline et éosine avec un grossissement $\times 20$), montrant des lymphocytes épithéliaux (flèches) et une relative épargne de l'architecture des cryptes, sans épaissement de la bande de collagène sous-épithéliale.

octréotide) pendant 1 semaine, en attendant une coloscopie en cours d'hospitalisation. Le patient n'a pas répondu à ces traitements.

La coloscopie a montré un côlon droit légèrement œdémateux, sans autres anomalies. Les résultats de biopsies du côlon ont été obtenus 2 jours après la coloscopie; ils ont montré des infiltrats lymphoplasmocytaires prédominants et une lymphocytose intraépithéliale, en plus d'une inflammation aiguë en foyers, mais sans importante distorsion architecturale, granuleuse ni épaissement de la bande de collagène sous-épithéliale (figure 2).

Nous avons diagnostiqué une colite lymphocytaire et traité le patient par budésonide oral (9 mg/j). En l'espace de 24 heures, ses défécations avaient diminué à environ 2 par jour, et le patient a reçu son congé peu de temps après. Malheureusement, en raison de sa maladie de Parkinson, le patient a fait une chute 1 mois plus tard et il est décédé des suites de cette chute.

Discussion

La diarrhée d'apparition récente (c.-à-d., durée < 2 sem) est un problème souvent rencontré aux urgences, le diagnostic

différentiel est vaste et comprend infection, ischémie et réaction indésirable à des médicaments¹. Lorsque les analyses des selles sont négatives sur le plan infectieux, un examen endoscopique peut être envisagé lorsqu'on soupçonne une inflammation de la lumière intestinale; l'imagerie peut aider à écarter les causes chirurgicales¹. Des médicaments antimotilité, comme le loperamide ou l'association diphénoxylate-atropine, ou d'autres antidiarrhéiques (comme le subsalicylate de bismuth ou l'octréotide) peuvent être administrés sur-le-champ pour calmer les symptômes en l'absence de signes de maladie grave, comme les douleurs abdominales, la fièvre ou la méléna². La présence de cette dernière peut évoquer une colite grave, et l'administration d'agents antimotilité risquerait alors de prolonger une infection potentielle ou d'entraîner de graves complications, comme le mégacôlon toxique³.

Les colites lymphocytaire et collagénique sont des formes de colite microscopique, une maladie inflammatoire du côlon encore mécomprise, qui a une incidence liée à l'âge et au sexe de 21 pour 100 000 années-personnes en Amérique du Nord⁴. Toutefois, après la coloscopie pour évaluation d'une diarrhée

chronique (c.-à-d., durée > 4 sem), un diagnostic de colite microscopique est posé dans 10 %–20 % des cas⁵. La plupart des cas de colite microscopique concernent des personnes de 50 ans ou plus, et les femmes sont exposées à un risque plus élevé que les hommes à l'égard du sous-type collagénique⁶. Aucun facteur de risque génétique ou ethnique n'est clairement associé à la colite microscopique⁶.

La colite microscopique se manifeste le plus souvent par divers degrés de diarrhée aqueuse chronique. Les cas graves s'accompagnent d'hypovolémie, d'anomalies électrolytiques, de douleurs abdominales, de perte de poids, d'incontinence fécale et de problèmes associés aux activités quotidiennes⁷. Les mécanismes qui sous-tendent la colite microscopique sont en grande partie méconnus, même si plusieurs hypothèses ont pointé vers l'auto-immunité, la malabsorption des acides biliaires et le dysfonctionnement du microbiome intestinal comme facteurs contributifs⁷.

Selon des données récentes, le sous-type lymphocytaire de la colite microscopique peut se manifester par une réaction d'hypersensibilité idiosyncrasique aux médicaments. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine⁸. Ici, la gravité de la diarrhée dans les quelques heures suivant une nouvelle exposition à l'entacapone et les antécédents de diarrhée lors d'une exposition antérieure permettent de croire à un rôle important de la mémoire immunologique et concordent avec un diagnostic de réaction d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse, l'entacapone en étant la cause la plus probable.

Même si plusieurs médicaments ont été associés à la colite lymphocytaire, peu d'entre eux répondent aux critères d'évaluation du Centre de surveillance d'Uppsala de l'Organisation mondiale de la Santé (CSU-OMS) qui permettent d'établir un lien de causalité avec une réaction indésirable⁹. L'entacapone causerait la diarrhée dans 10 %–20 % des cas et il s'agit de la principale raison de l'arrêt de ce médicament¹⁰. Son lien avec la colite lymphocytaire a d'abord été décrit dans une série de 3 cas en France; chaque fois, la maladie s'est résorbée à l'arrêt du médicament¹¹. La récurrence de diarrhées graves chez notre patient après une nouvelle exposition au médicament répond aux critères de causalité du CSU-OMS, ce qui rappelle que la colite lymphocytaire peut être un effet indésirable certain de l'entacapone. La gravité et la persistance de la diarrhée chez notre patient, malgré l'arrêt du médicament, illustrent aussi qu'une colite lymphocytaire d'origine médicamenteuse doit parfois être traitée par corticothérapie.

Chez les patients atteints de colite microscopique, la coloscopie révèle en général un aspect normal à l'échelle macroscopique. Toutefois, les biopsies de la lumière intestinale montrent un nombre accru de lymphocytes intraépithéliaux et une perturbation minime, voire nulle, de l'architecture des cryptes¹². Un épaissement de la bande de collagène sous-épithéliale s'observe dans la colite collagénique, mais non dans la colite lymphocytaire¹². La présence de plus de 20 lymphocytes intraépithéliaux pour 100 cellules épithéliales de surface, sans

épaississement de la bande de collagène sous-épithéliale, est typique de la colite lymphocytaire¹².

L'imagerie abdominale n'est généralement pas requise pour l'évaluation de la colite microscopique ou des autres formes de diarrhée chronique, à moins qu'on soupçonne expressément les suites d'une intervention chirurgicale (réalisée, p. ex., pour une obstruction, une masse, une colite fulminante, un abcès). Ni les analyses sanguines (y compris la vitesse de sédimentation des érythrocytes et le taux de protéine C réactive) ni la calprotectine fécale ne sont des marqueurs fiables de la colite microscopique¹².

La prise en charge de la colite microscopique d'origine médicamenteuse repose sur l'arrêt du médicament en cause, ce qui est généralement efficace¹³. Le loperamide et d'autres antidiarrhéiques, comme le subsalicylate de bismuth, peuvent être efficaces pour la diarrhée persistante dans les cas de colite microscopique légère. La cholestyramine peut aussi convenir et soutient l'hypothèse d'une malabsorption des acides biliaires comme élément de la pathogenèse¹². Pour les cas plus graves, les données probantes appuient le recours au budésonide comme traitement hautement efficace, avec des taux de rémission supérieurs à 80 %⁹. Une ligne directrice thérapeutique a récemment été publiée par l'American Gastroenterological Association¹⁴.

Le schéma posologique typique de budésonide pour le traitement de la colite microscopique est de 9 mg/j pendant 8 semaines¹⁴, même si certains patients requièrent un sevrage échelonné sur quelques mois pour éviter une récurrence des symptômes¹². Si la colite microscopique confirmée par une biopsie ne répond pas au budésonide, il faut écarter d'autres causes de la diarrhée (p. ex., maladie coéliqua). En cas de récurrence de la maladie, le budésonide est indiqué pour la réinduction et le maintien de la rémission¹⁴. Nous avons dû établir le diagnostic de colite microscopique avant de commencer un traitement chez ce patient; toutefois, en présence d'une récurrence des symptômes typiques après l'établissement du diagnostic, on peut administrer un traitement empirique si les autres causes potentielles (p. ex., colite infectieuse) ont été exclues.

Aucun essai contrôlé à répartition aléatoire n'a été publié à l'appui d'un traitement de la colite lymphocytaire d'origine médicamenteuse par immunomodulateurs ou inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF); toutefois, selon des rapports de cas, l'azathioprine ou un anti-TNF pourraient être efficaces et justifier une consultation avec un spécialiste pour les cas réfractaires à la corticothérapie⁷.

Même si la colite lymphocytaire est généralement considérée comme une maladie diarrhéique chronique, la colite lymphocytaire d'origine médicamenteuse grave peut s'accompagner de symptômes aigus, surtout après une sensibilisation antérieure. La colite lymphocytaire d'origine médicamenteuse est à envisager chez quiconque a récemment commencé un nouveau médicament qui a déjà été associé à ce diagnostic. Compte tenu de l'utilisation croissante de l'entacapone, la colite lymphocytaire est à envisager en présence de diarrhée au début d'un traitement au moyen de cet agent.

Références

1. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, et al. Clinical approach to diarrhea. *Intern Emerg Med* 2012;7(Suppl 3):S255-62.
2. Schiller LR. Antidiarrheal drug therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:18.
3. Walley T, Milson D. Loperamide related toxic megacolon in *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med J* 1990;66:582.
4. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:838-42.
5. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, et al. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004; 53:346-50.
6. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:418-23.
7. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: a review of etiology, treatment and refractory disease. [Internet]. *World J Gastroenterol* 2015;21:8804-10.
8. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, et al. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1702-7.
9. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Uppsala (Sweden): Uppsala Monitoring Centre; 2018. Accessible ici : https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf (consulté le 29 août 2022).
10. Parashos SA, Wielinski CL, Kern JA. Frequency, reasons, and risk factors of entacapone discontinuation in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:119-23.
11. Maroy B. Entacapone-related lymphocytic colitis [article en français]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:695-7.
12. Pardi DS. Diagnosis and management of microscopic colitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:78-85.
13. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis — proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:277-84.
14. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al.; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016;150:242-6.

Intérêts concurrents : Aucun déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

Affiliations : Division de gastroentérologie (Rodrigues), Université Queen's, Kingston, Ont.; Départements de médecine (Bernstein, Juurlink) et d'anatomopathologie (Hsieh), Centre des sciences de la santé Sunnybrook, Toronto, Ont.

Collaborateurs : David Rodrigues et David Juurlink ont conçu et élaboré l'article, Michael Bernstein a réalisé l'intervention diagnostique et Eugene Hsieh a fourni l'analyse pathologique. David Rodrigues et David Juurlink ont rédigé l'ébauche du manuscrit. Tous les auteurs ont révisé de façon critique son contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : David Rodrigues,
davidmario.rodrigues@kingstonhsc.ca