

Semaine des maladies digestives de 2014 (*Digestive Disease Week*)

Étonnamment, la malabsorption des acides biliaires serait souvent responsable de diarrhée chronique aisément résolutive

Chicago - La diarrhée causée par les acides biliaires fait souvent l'objet d'un faux diagnostic. Selon des données présentées dans le cadre de la Semaine des maladies digestives de 2014, une proportion appréciable de patients atteints de cette forme de diarrhée reçoit - à tort - une série de traitements dirigés contre d'autres affections, telles que le syndrome du côlon irritable (SCI). Ce type de diarrhée est imputable à une malabsorption des acides biliaires, un trouble aux causes plurielles, qui perturbe le transport de l'eau et du sodium dans le tube digestif. S'il n'est pas toujours facile d'éliminer les causes sous-jacentes de ce problème, il faut savoir que les chélateurs des acides biliaires sont efficaces pour maîtriser la diarrhée. Il est donc primordial d'envisager la malabsorption des acides biliaires parmi les causes possibles d'une diarrhée chronique pour pouvoir entreprendre un traitement efficace. Les études présentées à la Semaine des maladies digestives mettaient l'accent sur un problème persistant, mais réversible.

Bien souvent, la possibilité d'une malabsorption des acides biliaires n'est même pas envisagée

La diarrhée causée par les acides biliaires est un problème courant. Plusieurs maladies digestives, agents pharmacologiques ou interventions chirurgicales (p. ex., la cholécystectomie) qui entraînent l'accumulation excessive d'acides biliaires dans le côlon peuvent en être responsables. La principale conséquence d'une telle accumulation dans le bas appareil digestif est une action prosécrétoire, mais d'autres effets peuvent aussi entrer en jeu, dont une accélération de la motilité intestinale et des lésions aux muqueuses. L'important pour les cliniciens, c'est de ne pas oublier que la diarrhée des patients qui les consultent pour ce genre de problème pourrait très bien être causée par une malabsorption des acides biliaires.

« La malabsorption des acides biliaires est relativement répandue. Selon les estimations, sa prévalence tournerait autour de 1 % chez les adultes », a affirmé le Dr Julian R. F. Walters, Professeur de gastroentérologie, à l'Imperial College, de Londres, au Royaume-Uni. Citant des données sur le fardeau de la maladie dans son pays au cours de la présentation qu'il a donnée lors de la Semaine des maladies digestives de cette année et dont le thème était la différence entre la malabsorption des acides biliaires et la diarrhée provoquée par le SCI, le Dr Walters a insisté sur le fait que « la prévalence de la malabsorption

La malabsorption des acides biliaires est relativement répandue. Selon les estimations, sa prévalence se situe autour de 1 % chez les adultes.

des acides biliaires est sensiblement supérieure à celle de la maladie cœliaque et de la maladie de Crohn, et pourtant, on y accorde beaucoup moins d'attention ».

Si les projecteurs sont à nouveau tournés vers la diarrhée causée par les acides biliaires, c'est qu'il s'agit d'un problème souvent négligé et pourtant relativement facile à régler. D'après le Dr Walters, les chélateurs des acides biliaires constituent la pierre angulaire du traitement. Leur mode d'action est simple : en se fixant aux acides biliaires, ces agents empêchent les acides biliaires circulants d'atteindre le côlon et d'y exercer leurs effets prosécrétoires. La cholestyramine, le colestipol et le colésévélam sont les trois chélateurs des acides biliaires offerts sur le marché, mais ils ne sont pas forcément interchangeables. Beaucoup d'essais cliniques ayant révélé les bienfaits de ces agents ont porté sur la cholestyramine qui est le seul chélateur des acides biliaires qui soit indiqué dans de nombreux pays. Au Canada, la cholestyramine est indiquée pour le traitement symptomatique de la diarrhée associée à un excès d'acides biliaires fécaux occasionné par le syndrome de l'intestin court.

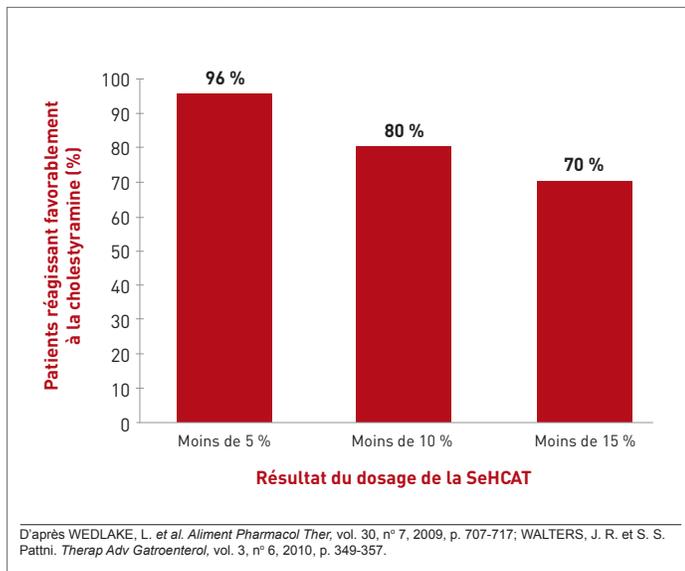
Détermination de la dose par empirisme ou par dosage de la SeHCAAT?

« Beaucoup a été fait, notamment lors des nombreux essais sur des traitements empiriques, avec la cholestyramine », a déclaré le Dr Walters. Ces essais étaient généralement menés auprès de patients atteints de malabsorption des acides biliaires diagnostiquée au moyen d'un dosage de la SeHCAAT, une épreuve dotée d'une bonne sensibilité pour confirmer ce trouble. Elle repose sur l'utilisation de SeHCAAT, un analogue de l'acide biliaire (acide taurohomocholique radiomarké au sélénium), pour objectiver une altération de la rétention des acides biliaires.

L'inconvénient de cette technique, qui requiert l'utilisation d'une caméra gamma, c'est qu'elle n'est pas offerte partout. Il est aussi possible de procéder par dosage

de la C4 sérique par chromatographie en phase liquide haute performance, une méthode moins sensible, mais comme le dosage de la SeHCAT, il peut aussi être difficile d'y avoir accès. Le dosage des acides biliaires fécaux, l'analyse de référence pour détecter une malabsorption des acides biliaires, est moins coûteux, mais déplaît aux patients qui doivent recueillir les échantillons fécaux. À toutes fins utiles, beaucoup d'experts, dont le Dr Walters, avancent l'idée que le recours à un traitement empirique au moyen d'un chélateur des acides biliaires, qui permet de renverser le mécanisme à l'origine de la diarrhée imputable à ces acides, est une méthode diagnostique valable, surtout lorsque les soupçons pèsent lourdement sur une malabsorption des acides biliaires. Le Dr Walters a également cité une analyse ayant porté sur 15 essais publiés (WEDLAKE, L. *et al. Aliment Pharmacol Ther*, vol. 30, 2009, p. 707-717) qui a révélé que la réponse à la cholestyramine se chiffrait à 70%, à 80 % et à 96 % pour des seuils de rétention de la SeHCAT inférieurs à 15 %, à 10 % et à 5 %, respectivement (Figure 1).

FIGURE 1 | Réaction à la cholestyramine chez des patients atteints de diarrhée liée au SCI et de malabsorption des acides biliaires



La relation dose/réaction entre la gravité de la diarrhée causée par les acides biliaires et la réaction à la cholestyramine plaide en faveur de l'efficacité de la chélation des acides biliaires. Cela dit, le Dr Walters a tenu à préciser qu'il existe une grande variabilité interpersonnelle au chapitre de la réaction en fonction du temps et de la dose. En effet, certains patients qui commencent à prendre 4 g de cholestyramine deux fois par jour, soit la dose généralement considérée comme normale, y réagissent relativement rapidement, leurs symptômes étant bien maîtrisés au bout de un jour ou deux, alors que chez d'autres, les symptômes s'atténuent plus lentement, d'où l'emploi de doses plus élevées pour obtenir des résultats satisfaisants. Dans les cas difficiles, il est possible de lever l'incertitude en faisant appel aux méthodes objectives à visée

diagnostique mentionnées précédemment, mais le Dr Walters préconise une détermination posologique empirique, que les chélateurs des acides biliaires soient utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, pour obtenir une réaction optimale. Comparativement aux autres chélateurs des acides biliaires présentés sous forme de comprimés ou de capsules à doses fixes, la cholestyramine en poudre se prête particulièrement bien aux ajustements posologiques destinés à confirmer le diagnostic ou à obtenir un meilleur effet thérapeutique.

La malabsorption des acides biliaires et les diverses causes de diarrhée chronique

On ne compte plus les données confirmant que la malabsorption des acides biliaires est bel et bien l'une des grandes causes sous-jacentes de la diarrhée chronique. Or dans bien des cas, il est impossible d'en déterminer l'origine. Cette forme idiopathique, dite de type 2, se distingue du type 1 qui se produit sur fond de résection ou de maladie iléale comme la maladie de Crohn, et du type 3 qui regroupe une longue liste d'autres causes notoires de l'accumulation excessive d'acides biliaires dans le côlon (Tableau 1).

TABEAU 1 | Types de malabsorption des acides biliaires et de la diarrhée qu'elle provoque

Type 1: secondaire
Résection iléale, maladie iléale (Crohn), dérivation iléale
Type 2: idiopathique
Malabsorption des acides biliaires idiopathique (MABI) Diarrhée causée par les acides biliaires idiopathique (DCABI)
Type 3: associée à divers troubles
Consécutives à une cholécystectomie, à une intervention chirurgicale de l'estomac, à une pancréatite chronique, à la maladie cœliaque, à une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle, à une entéropathie radique, à une colite microscopique, etc.

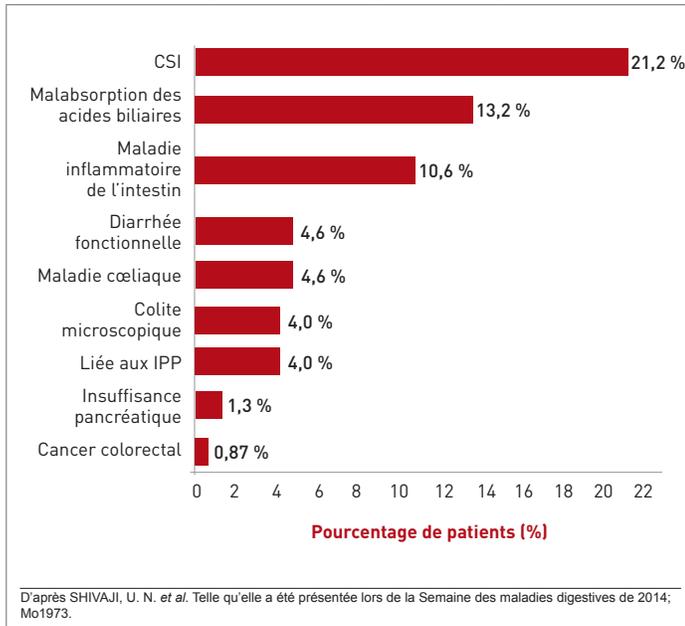
D'après FROMM, H. *et M. Malavolti. Clin Gastroenterol*, vol. 15, n° 3, 1986, p. 567-582.

Les données présentées dans le cadre de la Semaine des maladies digestives de 2014 mettent en lumière la grande diversité des causes sous-jacentes de la diarrhée provoquée par une malabsorption des acides biliaires. À preuve, sur les 613 patients adressés consécutivement à une clinique de gastroentérologie, 151 étaient aux prises avec une diarrhée chronique. Or la malabsorption des acides biliaires, confirmée à l'aide du dosage de la SeHCAT, a été incriminée dans 13,2 % des cas, ce qui la hissait au deuxième rang des causes les plus courantes de diarrhée chronique, tout de suite après la diarrhée provoquée par le SCI, qui était responsable de 21,2 % des cas (Figure 2).

« Nous avons constaté que la malabsorption des acides biliaires était une cause de diarrhée chronique sensiblement plus répandue que les maladies inflammatoires de l'intestin et environ trois fois plus fréquente que la diarrhée fonctionnelle, la maladie

cœliaque ou la colite », a précisé le Dr Uday N. Shivaji, qui a piloté l'étude à l'Institut de gastroentérologie de Leeds, à Leeds, au Royaume-Uni.

FIGURE 2 | Prévalence de la malabsorption des acides biliaries en tant que cause sous-jacente fréquente de diarrhée

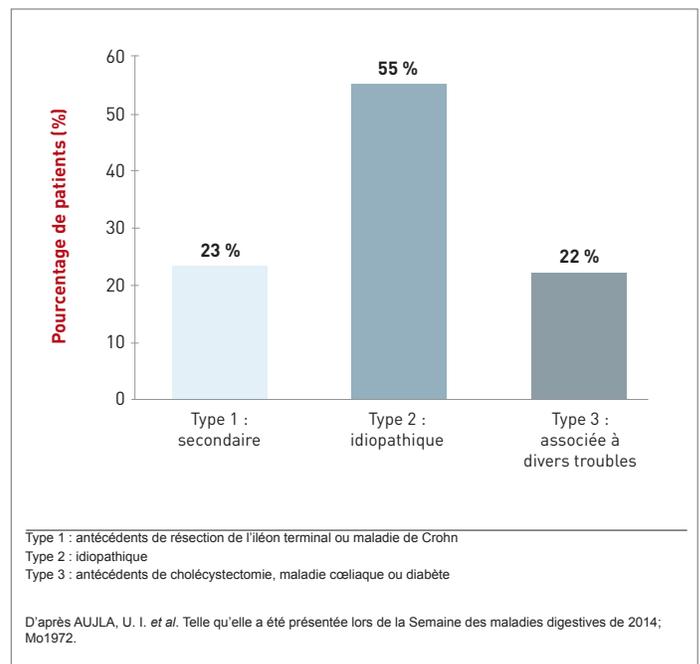


Dans une perspective clinique, il convient de noter que dans 65 % des cas, il a été impossible d'expliquer la diarrhée causée par les acides biliaries. Ces données font partie de celles qui ont été présentées lors de la Semaine des maladies digestives pour inciter les cliniciens à tenir compte de la malabsorption des acides biliaries comme cause majeure de diarrhée, même dans les cas où cette perturbation est inexplicable.

Une conclusion similaire a été tirée d'une deuxième étude réalisée chez 118 patients atteints de diarrhée chronique qui se sont prêtés à un dosage de la SeHCAT. Résultat : 43 % de ces patients présentaient une malabsorption des acides biliaries. Tous ces patients ont été traités au moyen de chélateurs des acides biliaries et la majorité d'entre eux y ont réagi favorablement. La diarrhée provoquée par le SCI était plus répandue au sein de cet effectif également, mais l'incidence élevée de malabsorption des acides biliaries qui y a été constatée montre bien toute l'importance qu'il faut accorder à ce trouble au moment de procéder à un diagnostic différentiel.

Au cours de cette étude, il a été impossible de trouver la cause de la malabsorption des acides biliaries chez 55 % des patients, ce qui a amené les chercheurs à conclure qu'ils présentaient la forme de type 2 de ce trouble. Parallèlement, ils ont jugé que 23 % des patients étaient atteints de la forme de type 1, puisqu'ils avaient déjà subi une résection de l'iléon terminal ou étaient aux prises avec la maladie de Crohn, et que 22 % des patients étaient aux prises avec la forme de type 3, celui-ci se définissant par des antécédents de cholécystectomie ou par la présence de la maladie cœliaque ou du diabète (Figure 3).

FIGURE 3 | Dosage de la SeHCAT



« Nos données nous portent à croire que l'étiquette de diarrhée provoquée par le SCI est accolée un peu trop rapidement », a affirmé le Dr Usman I. Aujla, auteur principal de cette étude qui a été menée aux hôpitaux universitaires Epsom et St Helier, tous deux situés à Londres, au Royaume-Uni. « Nos données vont dans le même sens que le faisceau important de preuves selon lesquelles la malabsorption des acides biliaries n'est pas rare au sein d'une population formée au tout-venant de patients atteints de diarrhée chronique. »

Ce qui ressort d'une bonne partie des données présentées sur la diarrhée chronique imputable à une malabsorption des acides biliaries, c'est que les cliniciens devraient soupçonner ce trouble, même si les antécédents du patient ne montrent aucun mécanisme susceptible de provoquer une excrétion excessive d'acides biliaries dans le côlon. Cela dit, il se pourrait que même les patients aux prises avec une diarrhée chronique causée par une malabsorption des acides biliaries de type 1 ou de type 3 soient nombreux à passer sous le radar. Les causes de ce type de diarrhée étant multiples, beaucoup d'entre elles peuvent être négligées. Les nouvelles données présentées dans le cadre de la Semaine des maladies digestives de 2014 ont en outre attiré l'attention des participants sur le risque de diarrhée causée par une malabsorption des acides biliaries que comporte le traitement du cancer.

Les implications du cancer

« Plusieurs rapports ont été publiés sur la diarrhée causée par des acides biliaries sur fond de radiothérapie, mais les données que nous avons colligées laissent supposer que la malabsorption des acides biliaries est encore plus répandue chez les patients atteints de cancer que nous l'avons d'abord cru et qu'elle pourrait avoir plusieurs origines », a déclaré le Dr Frank Phillips, de l'Hôpital Royal Marsden, de Londres, au Royaume-Uni.

Une analyse rétrospective des dossiers de 506 patients cancéreux consécutifs atteints de diarrhée chronique devant subir un dosage de la SeHCAT a révélé que le pourcentage de ceux qui présentaient une malabsorption des acides biliaires allait de 22 % dans le cas de cancer de la prostate à 70 % dans les cas de myélome, de cancer du col de l'utérus, de cancer du côlon ou de cancer du pancréas (Figure 4). Ces écarts ont été imputés aux divers traitements utilisés et au risque qu'ils comportent de perturber la biotransformation des acides biliaires. Par exemple, si l'incidence observée dans les cas de myélome était élevée, c'est essentiellement parce que l'un des agents les plus souvent employés contre ce type de cancer, le lénalidomide, nuit à la rétention des acides biliaires.

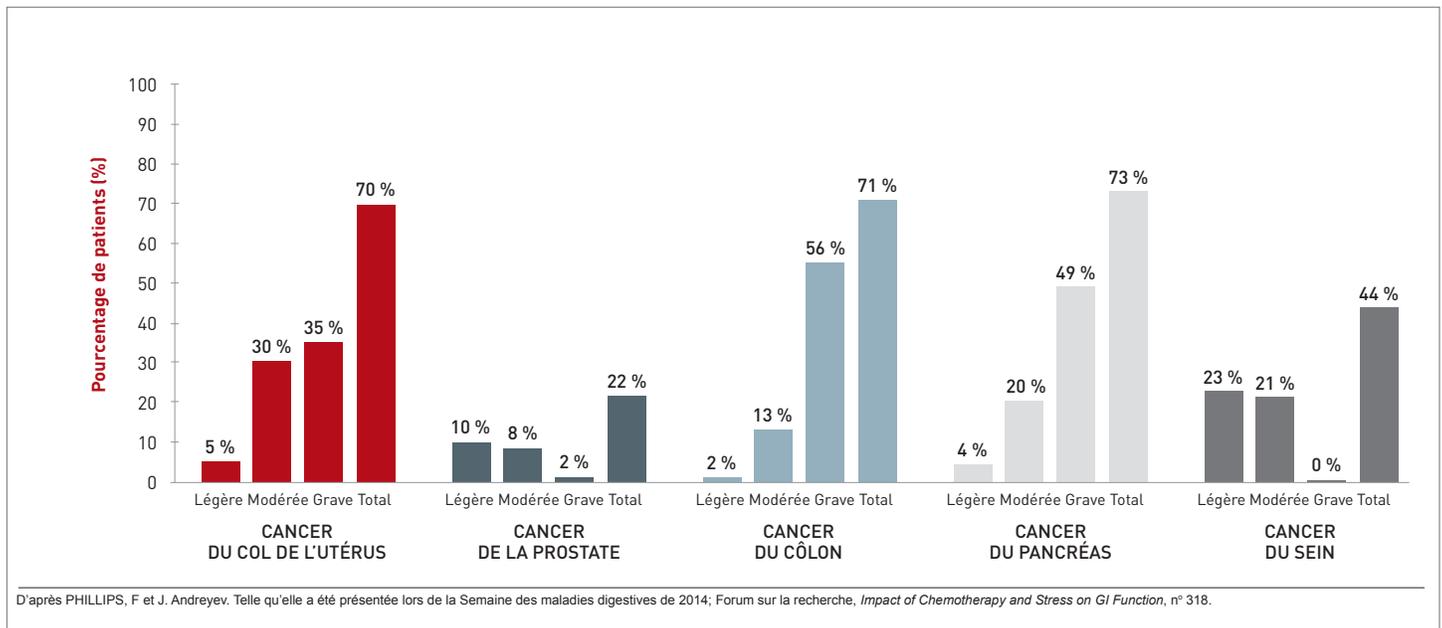
Le Dr Phillips a ajouté : « Nous estimons que cette étude fera date parce qu'elle confirme que la malabsorption des acides biliaires est souvent responsable de la diarrhée secondaire aux traitements anticancéreux ». Au cours de cette étude, les chercheurs ont stratifié les résultats du dosage de la SeHCAT en fonction de leur gravité. Or ils ont constaté que les cas les plus graves de malabsorption des acides biliaires touchaient la grande majorité des patients atteints de certains types de cancer, tels que le cancer du côlon ou du pancréas, contrairement à d'autres, tels que le cancer du sein, où les cas répertoriés étaient moins graves. Selon le Dr Phillips, ces données montrent qu'il faut

absolument tenir compte de la malabsorption des acides biliaires comme cause possible de diarrhée chronique chez les patients affligés d'un cancer. Pour beaucoup de ces patients, l'essai d'un chélateur des acides biliaires pourrait bien être le moyen le moins coûteux et la stratégie la plus simple pour poser un diagnostic, même s'il faudra peut-être envisager d'avoir recours aux épreuves objectives dans les cas où la réaction du patient se révélerait insatisfaisante après réglage de la dose.

Conclusion

La malabsorption des acides biliaires est une cause importante, quoique méconnue, de diarrhée chronique. Même si elle peut avoir de nombreuses causes, les études nous ont appris qu'elle est le plus souvent de nature idiopathique, ce qui pourrait expliquer les assertions de certains experts selon lesquelles beaucoup de patients aux prises avec ce type de diarrhée chronique se font dire, à tort, que leur problème vient de la diarrhée provoquée par le SCI. Contrairement à cette dernière contre laquelle il existe peu d'options thérapeutiques, celle qui est provoquée par une malabsorption des acides biliaires peut être maîtrisée au moyen de chélateurs des acides biliaires, le traitement de première intention. Si la malabsorption des acides biliaires faisait d'emblée partie des suspects possibles dans les cas de diarrhée chronique, cela pourrait améliorer grandement l'issue du traitement. ●

FIGURE 4 | Dosage de la SeHCAT : fréquence et ampleur de la malabsorption des acides biliaires chez les patients atteints de cancer



NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}