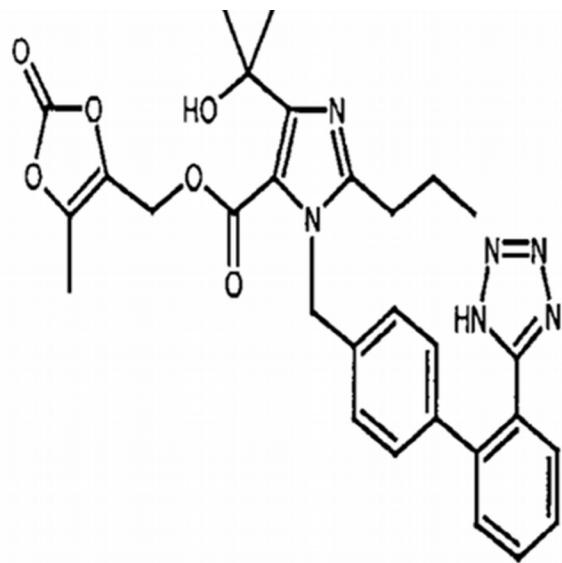


Dr Hemett OM
FMH Néphrologie
DUTEER Strasbourg
DU EDRAG Nice
Médecin Adjoint
HFR , Hôpital Cantonal Fribourg



Hospitalisation: 04 juin 2018

- **Femme 84 ans** connue pour
- Cardiopathie hypertensive juin 2016 : HCVG à FEVG conservée 80% avec HTAP 60 mmHg, dysfonction diastolique.
- IRC stade 3A (50 ml/min/1.73m² CKD-EPI) probablement sur néphroangiosclérose depuis 2017 (creat 115 micromol/l)
- Anémie N macrocytaire 2017
- Goutte
- S/p plusieurs interventions : hystérectomie , **cholécystectomie**, PTH ddc , TCC avec amnésie rétrograde le 15.01.2017

Traitement habituel

Clopidogrel cpr75mg : 1-0-0-0

Sevikar cpr20/5mg: 1-0-0-0 depuis 12.09.2016

Allopur cpr 300mg : ½-0-0-0

Torasemid Mepha cpr 20mg : ½-0-0-0

Escitalopram cpr 10mg:1-0-1-0

Ezomeprazole cpr : 20mg : 1-0-0-0

Co Dafalgan cpr500/30mg : 3x/j R

Motilium Lingual cpr orodisp: 1-0-0-0

Vi D3 goutte : 8 gouttes/j

Budonofalk capsule 3mg : 1-0-0-0



Etat confusionnel aigu hypoactif 04.06.18
CT scan cérébral non injecté : Sp

- EG diminué, Normocarde p88 /min , HTA 143/102mmHg SpO2:99% sous 2L
- CV: Sp . Pulmonaire : Tachypnéique 24/min
- Abomen :Sp
- **Neuro** : désorientée ; GCS : 9-12 , pas de méningisme , aphasie et dysarthrie non évaluable, pas de troubles moteurs grossiers, hyposensibilité à la douleur aux MS, ROT normaux, RCP indiff ddc.

Examens sanguins

- **Urée 18 mmol/l ; Creat 204 micromol/l; IRA pré rénale**
- **Albumine 25,3g/l ; protéine 51,3g/l : Dénutrition**
- **K : 2.8 mmol/l ; phosphate 0.54 mmol/l; Mg 0.34 mmol/l**
 - HypoK , Hypo PO4 , HypoMg2
- **Gazo: pH 7.34, Bic 10 mmol/l; Chlore 127 mmol/l, TA <16**
 - Acidose métabolique hyperCl à TA normal, TAur négatif
- Tests hépatiques , pancréatiques : Nx
- CRP 23 mg/l , CEA et C19-9 négatifs
- **Hb 101g/l ; GB 7.8 G/l; plaquettes 289 G/l ; MCV 99 fl . Vit B12, acide folique , TSH normaux**

Examens urinaires

- **Stix : nitrite positif, pH 6, protéine positif +**
 - **Sédiment ; GR purée, leucocytes purée, flore bactérienne +++,**
 - **Spot : FE urée : 27%**
 - **Bacteriurie asymptomatique à Klebsiella**
découverte le 01.06.2018 /floremixte 10

Examen des selles

- Bacterio : PCR négative (C jejuni/coli, Salmonella sp, Shigella sp , EIEC et EHEC clostridium difficile)
- Recherche de protozoaires négative, pas de giardiase
- Calprotectine augmentée 259 ug/g;
- Elastase basse 22ug/g

Diagnostic de sortie :

Colite médicamenteuse sous OLMESARTAN début 12.09.2016 (durée 1an 9 mois)

- Réhydratation
- Arrêt des médic. néphrotoxiques
- Correction des troubles électrolytiques :
- Correction de l'acidose métabolique
- hyperchlorémique sur diarrhée
- Avis Gastro
- Cholestyramine 2x4 g du 08 au 13.06.2018
- Créon du 11 au 18.06.2018
- Imodium du 11 u 18.06.2018
- HTA Beloc Zok retard 100mg 1x/j, Deponit10
- **Stop Olmesartan remplacé par Coveram 5/10mg avant la sortie.**



- **Femme de 76 ans connue**
 - **Diarrhée acquise sur colite microscopique de type lymphocytaire, diagnostiquée en 2016**
 - Bilan selles: culture Ø bactéries, Ø parasite ,
 - Ø leucocytes , calprotectine <135mcg/g, Ø sang occulte
 - Ø tumeur carcinoïde : Octreoscan CHUV 2016
 - Ttt Budenofalk 3mg x 3/j dès le 29.09.2016
- HTA
- Asthme avec polypose nasale /Cataracte ddc
- Hypothyroïdie substituée
- ATCds :
- carcinome rénal avec résection partielle 2011
- **Cholécystectomie 1991**

- Eltroxine 0,05: 1cpr/j 1j/2
- Etroxine 0,1 : 1cpr/j 1j/2
- **Vascord: 40/5 : 1cp r/j**
- Budenofalk: 3mgx37j en R si diarrhée
- **Aldactone: cpr 25mg : 1/2cpr/j**
- **Oedemex: 20mg : 1cpr 1j/2**
- Zolpidem cpr 10mg : ½ cpr en R
- Symbicort 400/12 turbuhaler: 1 bouffée/j

- Depuis 2016 : diarrhée chronique intermittente avec évolution favorable sous Budenofalk
- 15 avril 2018 : Récidive de diarrhées aqueuses : 20 épisodes/j consulte un cabinet pas son MTt
 - CT abdo Sp , antibiothérapie (azithromycine , ciprofloxacin et flagyl), Budenoflak + rehydratation per os , substitution K⁺ sans amélioration.
- Perte de poids de 5 kgs en 21 jours
- **Hospitalisation le 29.04.2018 au 11.05.2018**

- EG conservé, déshydratée, anictérique, afébrile.
- TA133/70 mmHg ; pouls 72/min;
- SaO2 à AA 99%
- Examen clinique :Sp

Examens complémentaires

- FS :sp, créatinine 74 mmol/l ,
- Protéines 66g/l, Albumine 36g/l
- **HypoK⁺ : 2,7 mmol/l , hypoPO₄: 0.57 mmol/l,**
HypoMg : 0.58 mmol/l.
- CRP 6mg/l
- Selles : culture et recherche de clostridium

Diagnostic anatomopathologique :

- 1) Muqueuse colique (2 fragments, côlon droit) d'architecture conservée, d'histologie dans les limites de la norme; présence d'amas lymphoïdes non-spécifiques dans la lamina propria des deux fragments.**
- 2) Muqueuse colique (2 fragments, côlon sigmoïde) d'architecture conservée, d'histologie dans les limites de la norme.**

Commentaires :

1,2) Absence d'argument pour une colite notamment de type microscopique dans ce matériel. Il n'y a pas de distorsion architecturale, d'activité inflammatoire, d'inflammation granulomateuse, de dysplasie et de croissance invasive sur les coupes en profondeur et colorations effectuées.

Traitement



- Réhydratation
- Correction des troubles électrolytiques
- Continuer Budenofalk sans amélioration ad
- Fortes doses d'imodium
- **Diarrhée aggravée par la prise d'olmesartan introduit depuis 09 octobre 2014 ad stop** et remplacé par **Rasilez 150mg /j** ; aldactone 25 mg/j, Amlodipine 5mg/j
- Budnofalk caps 3mgx3/j –dose dégressive –Stop
- **Bonne évolution depuis sans récidence de diarrhée (TEL mars 2019)**

- Diarrhée = effet secondaire fréquent des médicaments décrit pour 700 molécules.
 - Diarrhée médicamenteuse (DM) aiguë: évolution depuis moins de 2 semaines
 - DM prolongée: 2-4 semaines
 - DM chronique : > de 4 semaines
- Intestin est un des organes le plus souvent (20-40%) mis en cause dans les effets indésirables des médicaments
- Diarrhée OLMESARATN
- Critères d'imputabilité (méthode française)

Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments

Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI) : Yannick Arimone¹, Irène Bidault², Jean-Paul Dutertre³, Marie Gérardin⁴, Claire Guy⁵, Françoise Haramburu⁶, Dominique Hillaire-Buys⁷, Carmine Meglio⁸, Catherine Penfornis⁹, Hélène Théophile⁶ et Marie-Blanche Valnet-Rabier¹⁰

PHARMACOVIGILANCE

Thérapie 2011 Novembre-Décembre; 66 (6): 517-525
DOI: [10.2515/therapie/2011073](https://doi.org/10.2515/therapie/2011073)

Résumé – Un groupe tripartite, le Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI), associant des pharmacovigilants du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, de l'industrie pharmaceutique, et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a travaillé pour réactualiser la méthode française d'imputabilité.

..... Cette méthode réactualisée permet une évaluation plus pertinente du rôle du médicament dans la survenue d'un effet indésirable. De plus, elle constitue un outil pédagogique pour l'évaluation du niveau de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

Définition : Entéropathies médicamenteuses

- Toute manifestation pathologique intestinale (grêle /et ou colon rectum) due à un médicament.
- La maladie peut être
 - organique : il existe des lésions (colite)
 - Fonctionnelle: pas de lésions (diarrhée)
- Risque de survenue de cas très rares (Incidence < 10/100000 personnes-année) d'entéropathie sévère sous OLMESAR

- Olmésartan appartient à la famille des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II ou sartan)

- Indication : HTA

Sartans disponibles en Suisse

Olmésartan

Angiotensinogen

Olmetec plus :
20/12.5mg, 20/25mg,
40/12.5mg, 40/25mg
Daiichi Sankyo(Schweiz)AG

Olmetec:
10-20- 40mg

Vascord
20/5mg
40/5mg
40/10mg
Menarini

Co olmesartan vs
Olmesartan plus vs
Olmesartan HC
20/12.5mg
20/25mg
40/12.5mg
40/25mg

Spirig
Sandoz
Mepha
Mylan

Olmesartan
/Amlodipine

20mg/5mg

40mg/5mg

40mg/10mg

Votum HC
20/12.5mg; 20/25mg;
40/12.5mg; 40/25mg
Menarini

Olmesartan
10-20-40 mg

Votum
10-20-40 mg

Sevikar:
20/5mg,40/5mg
, 40/10mg
Daiichi
Sankyo(Schweiz)AG

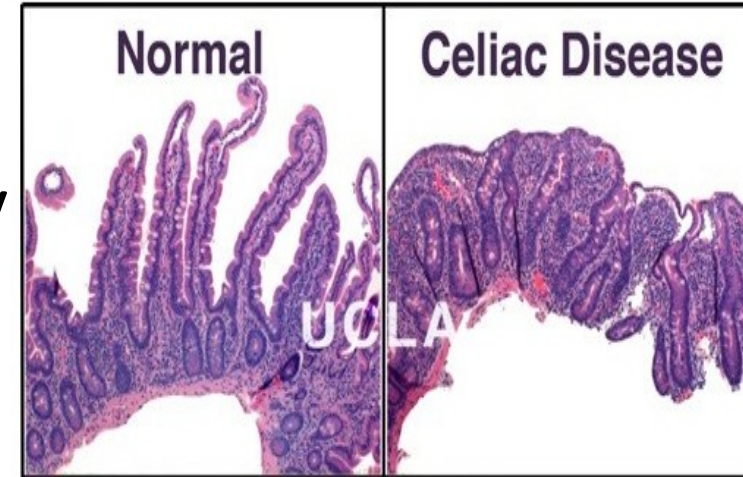
Sevikar HC : 20/5/12.5mg, 40/5/12.5mg, 40/5/25mg; 40/10/12.5mg, 40/10/25mg
Vasocard HC : 20/5/12.5 mg ; 40/5/12.5mg; 40/5/25mg; 40/10/12.5mg; 40/10/25mg

1ere alerte USA



Mécanismes des lésions

- Inconnu
- Probablement immunomédié / analogie à la maladie coeliaque



- Présentation à des cellules TCD4+ d'un métabolite local du médicament de forte affinité lié à une molécule HLA semble la plus probable

AT1 inhibe Fact de TGFβ

AT2 : Fact proapoptiq Bax et GAT-6

Réduct° expression de la prot anti apoptique Bcl 28

Chronologie des évènements

2^e ALERTE



HTA



- **FR principal pour la survenue d'événements cardiovas**
 - AVC
 - I cardiaque et maladie coronarienne
 - Progression de l'IRC
 - Déclin progressif de la fonction cognitive chez la personne âgée
- **WHO2002 :**
 - 2/3 AVC et la ½ des maladies coronariennes sont liés à une PAS >115 mmHg
- **En Suisse**
- **30% de la population adulte est HTA due**
- **Après 60 ans + de 60% des Suisses sont touchés/ HTA**

-10 mmHg

- 40% AVC

- 22% Mcd

BMJ 2008;336:1121

Utilité de l'analyse des diagnostics associés significatifs (DAS) en pharmaco-épidémiologie : exemple des entéropathies liées à l'olmesartan

Alain Weill ¹, Myriam Mezzarobba ¹, Mickael Basson ¹,
Philippe Ricordeau ¹, François Alla ², Franck Carbonnel ³

1. Caisse nationale de l'assurance maladie – Direction de la stratégie, des études et des statistiques, Paris, France
2. Caisse nationale de l'assurance maladie – Direction générale, Paris, France

Diagramme d'inclusion

4552130 personnes
Débutant 1^{ttt} /IEC ou sartans
(dont Olmesartan)
2007 et 2012

Exclusion des personnes ayant eu un DP en K90 dans l'année précédant la date index
N = 154

154

Exclusion des personnes ayant eu au moins un remboursement de recherche d'anticorps de la maladie cœliaque dans l'année précédant la date index
N = 4 611

4611

Exclusion des personnes ayant eu au moins un remboursement d'aliment sans gluten dans l'année précédant la date index
N = 685

685

4546680 personnes en instauration
de traitement entre 2007 et 2012
incluses dans l'étude

Description de la population et résultats : nombre d'événements (DP K90)

durée de

- 4 546 680 patients
 - 9 010 303 PA
 - 218 événements (hospitalisation avec DP en K90)

	IEC	OLM	SAR	ajustés
				p
Nombre de PA	3 646 311	860 894	4 503 098	0,26
Femmes (%)	(45,6%)	(53,9%)	(55,6%)	0,004
Âge moyen à la première délivrance du traitement	63,9	61,3	62,3	0,0006
Nombre d'événements	87	48	83	0,97
Taux d'incidence brut (pour 100 000 PA)	2,4	5,6	1,8	
Risque relatif ajusté	1	2,3 [1,6-3,2]	0,75 [0,55-1,01]	<0,0001
Autres sartans		1,65	[0,79-3,46]	0,19

Comparaison des patients ayant eu une hospitalisation pour malabsorption groupe OLM vs autre sartans avec une p-value significative

	OLM	Autres ARAI	P value
	N=48	N=83	
Nombres moyens de jours d'hospitalisation	36	22	0.003
Diagnostics associés			DS p<0.05
Malnutrition proteino-énergétique sans précision	25%	8.4 %	
Hypo volémie	31.3%	7.2%	
Acidose	10.4 %	0%	
HypoK +<2.5 mmol/l	10.4 %	1.2%	
HypoK + autre sans précision	31.3%	3.6%	
Autres gastro entérites et colites non infectieuse	14.6 %	2.4	
Diarrhée fonctionnelle	22.9%	6%	
IRA sans précision	14.6%	1.2%	

Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study

Y.-H. Dong^{1,2}  | Y. Jin¹ | T. N. Tsacogianis¹ | M. He¹ | P.-H. Hsieh³ | J. J. Gagne¹

- **Background:** plusieurs cas rapportés suggèrent que l'OLM peut être lié à une maladie simulant la sprue , cependant peu d'études épidémiologiques ont examiné cette association .
- **Objectif :** pour évaluer si l'OLM est associé à un haut taux d'entéropathie par rapport aux autres bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)

Rts: Etude de cohorte chez les initiateurs des sartans dans 5 bases de données US

- Bases de données représentent les réclamations auprès des différents programmes d'assurance maladie: 100MIO de personnes /2002 -2015
- Des modèles statistiques : régression Cox pour estimer **HR** , et **intervalle de confiance 95%** des résultats liés à l'entéropathie notamment :
 - **Maladie cœliaque**
 - **Malabsorption**
 - **Diagnostic concomitant de diarrhée et perte de poids**
 - **Entéropathies non infectieuses**
- En comparant les initiateurs de l OLM à ceux des autres sartans avec appariement au score de propension PS

HR après appariement du score de propension OLM vs autres sartans

Outcome	Hospitalisés et ambulatoires	Hospitalisés
Coeliac disease	1.21 (1.05-1.40)	1.56 (0.99-2.47)
Malabsorption	1.00 (0.88-1.13)	1.25 (0.71-2.21)
Concomitant diagnoses of diarrhoea and weight loss	1.22 (1.10-1.36)	2.84 (1.35-5.99)
Non-infectious enteropathy	1.04 (1.01-1.07)	1.17 (1.07-1.28)

ARBs, angiotensin II receptor blockers.

- **Patients hospitalisés et /ou ambulatoires**
 - Femmes âgées >65 sont + exposées à la maladie coeliaques
- **Patients hospitalisés**
 - Femmes âgées >65 sont + exposées à la maladie coeliaques
 - Femmes et hommes âgés>65 ans sont plus exposés à la concomitance diarrhée –perte de poids . Les hommes font 7 fois plus que les femme
HR 1.64 (0.65-4.14) vs 7.10 (1.70-29.70)
- **Traitement >1 an : HR 1.62 (1.24-2.12)**
- **Personnes avec hautes doses cumulatives d'OLM**
 - **HR 1.78 (1.33 -2.37)**

Conclusions

