

La diarrhée médicamenteuse

Laurent Beaugerie
Service de Gastroentérologie et Nutrition
Hôpital Saint-Antoine
Paris, France



Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2011

CONFLITS D'INTÉRÊT

Aucun conflit d'intérêt

Objectifs pédagogiques

- Devant une diarrhée aiguë, quand penser à une cause médicamenteuse ?
- Connaître les médicaments responsables de diarrhée chronique et les types d'atteinte anatomo-clinique
- Savoir quand faire des explorations endoscopiques et des biopsies
- Savoir comment établir le lien de causalité entre une diarrhée et un médicament

Le paradoxe

- Diagnostic facile et gratuit
- Trois niveaux d'erreur
 - Inventaire incomplet des prises médicamenteuses
 - Non-utilisation des sources d'information (RCP,FMC)
 - Démarche intellectuelle « inversée »
- Conséquences potentielles
 - Handicap digestif prolongé
 - Evènements graves (colites microscopiques)

Inventaire médicamenteux

- **Des trois derniers mois**
- **Questions fermées**
 - IPP
 - AINS
- **Investigation spécifique**
 - Ordonnances
 - Entourage
 - Autres acteurs médicaux

Hors champ

Colites aiguës bruyantes

- Antibiotiques (Post-U 2009)
- Anti-mitotiques
- AINS
- Autres molécules
 - Simplification du traitement
 - Colites autonomes

Diarrhée dès les premières prises

Effet notoire **expliqué**

Molécules	Mécanisme
<i>Acarbose</i>	<i>Maldigestion de l'amidon</i>
<i>Acide chéno-déoxycholique</i>	<i>Activation de l'adényl cyclase</i>
<i>Acide clavulanique</i>	<i>Action prokinétique</i>
<i>Auranofine (sel d'or)</i>	<i>Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase</i> <i>Malabsorption des sels biliaires</i>
<i>Calcitonine</i>	<i>Malabsorption du sodium</i>
<i>Colchicine</i>	<i>Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase</i>
<i>Digoxine</i>	<i>Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase</i>
<i>Olsalazine</i>	<i>Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase</i>
<i>Prostaglandines</i>	<i>Activation de l'adényl-cyclase</i>
<i>Quinidine</i>	<i>Effet osmotique</i>

Diarrhée dès les premières prises

Effet notoire **inexpliqué**

Médicaments potentiellement responsables de diarrhée dès les premières prises, de mécanisme inconnu

Classes

Antiprotéases (VIH)

Bisphosphonates

Molécules individuelles

Bépridil

Captopril

Didanosine

Léflunomide

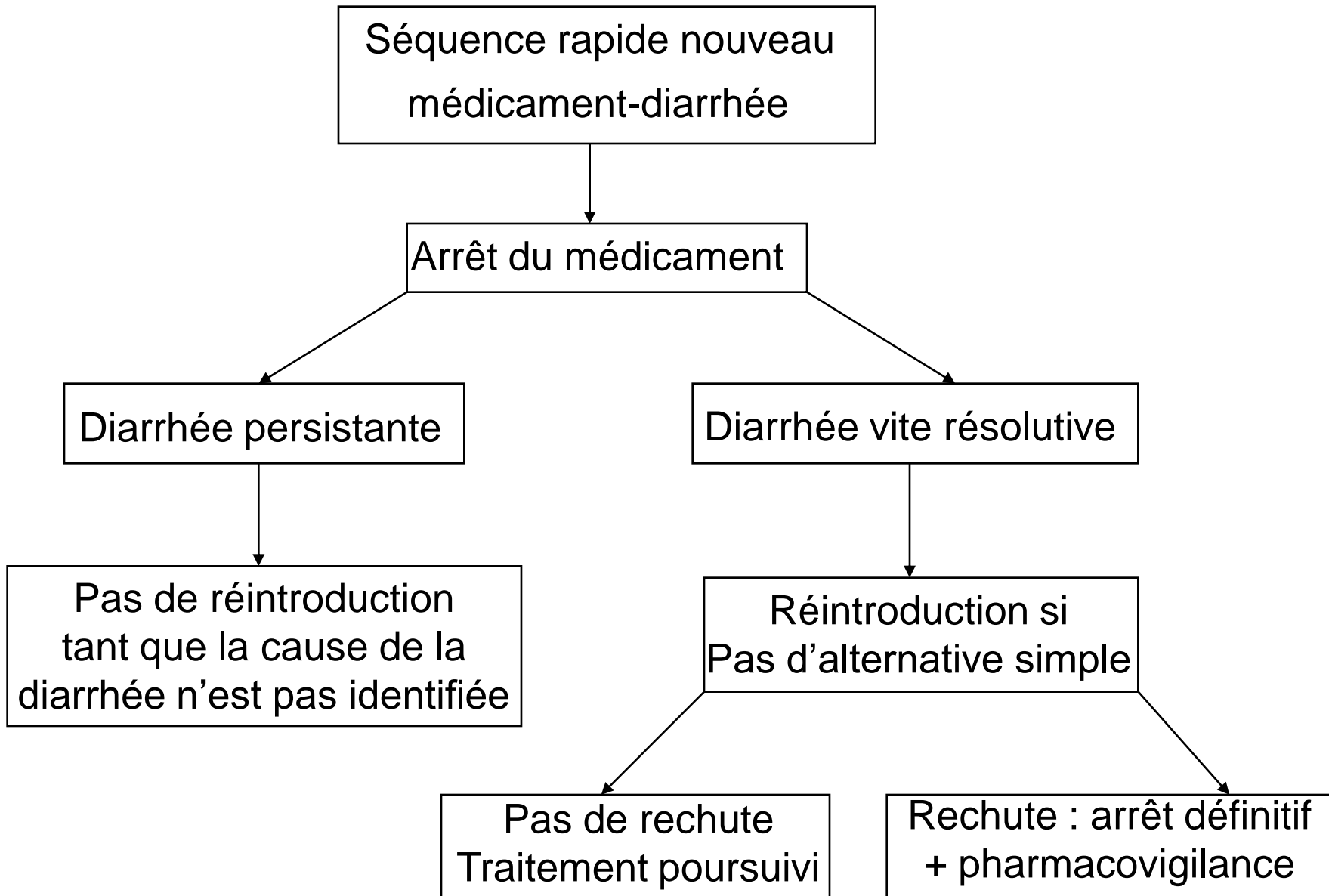
Méthylidopa

Propranolol

Diarrhée dès les premières prises

Résumé des caractéristiques du produit

- Déterminant
 - Très fréquent (>10%)**
 - Fréquence supérieure à celle du placebo**
- Inutile
 - Sont possibles : nausées, constipation, douleurs abdominales, diarrhée
- Vide



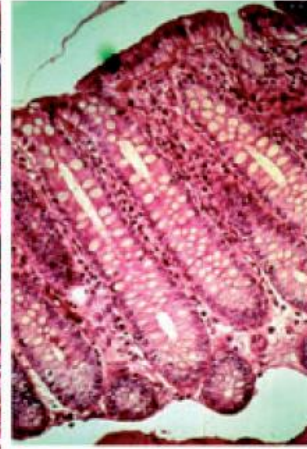
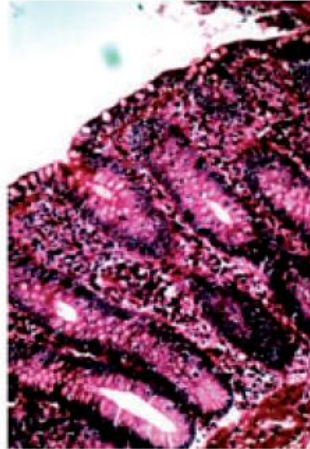
Diarrhée dans les 3 premiers mois

Le piège des colites microscopiques médicamenteuses

- Début habituel de la diarrhée **aigu et retardé** de quelques jours à trois mois, en moyenne de 4 à 8 semaines
- Présentation clinique : celle d'une **gastro-entérite**
- **Intervention tardive** du gastro-entérologue
- Piège accru par les **prises médicamenteuses occasionnelles** ou périodiques

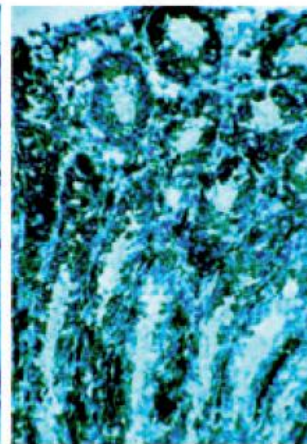
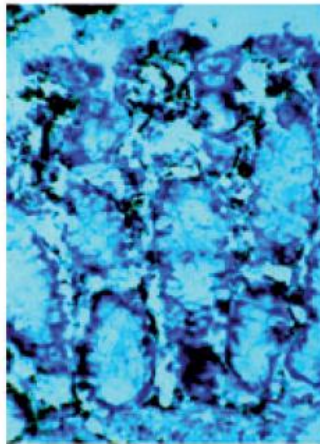
Imputabilité des colites microscopiques aux médicaments

Étape 1
Aspect de colite
lymphocytaire
avérée sous Cyclo3 Fort®
(Hématine éosine)



Étape 2
Normalisation
de l'aspect histologique
de la muqueuse colique
6 mois après retrait
du médicament

Étape 3
Expression normale
de HLA-DR par les
cellules épithéliales
immédiatement avant
une réintroduction
de 72 h du médicament
(immuno-histo-chimie)



Étape 4
Expression très accrue
et pathologique de
HLA-DR par les cellules
après 72 h
de réintroduction
du médicament
(immuno-histo-chimie)

Colites microscopiques médicamenteuses

Responsabilité potentielle établie	Responsabilité potentielle suspectée
<i>Acarbose</i> <i>AINS</i> <i>Aspirine</i> <i>Cyclo3 Fort®</i> , <i>Cirkan®</i> <i>Lansoprazole</i> <i>Ranitidine</i> <i>Sertraline</i> <i>Simvastatine</i> <i>Ticlopidine</i>	<i>Carbamazépine</i> <i>Daflon®</i> <i>Flutamide</i> <i>IRS autres que la sertraline</i> <i>Lisinopril</i> <i>Modopar®</i> <i>Oxétorone</i> <i>Piasclédine</i> <i>Sels d'or</i> <i>Statines autres que la simvastatine</i> <i>Tardyféron®</i>

Endoscopie inutile
Si la diarrhée cède vite

Documenter la colite
Avant l'arrêt du médicament

Colites microscopiques médicamenteuses

Comment substituer ?

- IPP : aucun problème
- Ticlopidine : technique
- **Inhibiteurs de recapture de la sérotonine**
 - Très délicat
 - Désescalade de l'un et escalade de l'autre
 - Intervention du **psychiatre**

Colites microscopiques médicamenteuses

Imputabilité individuelle d'un médicament

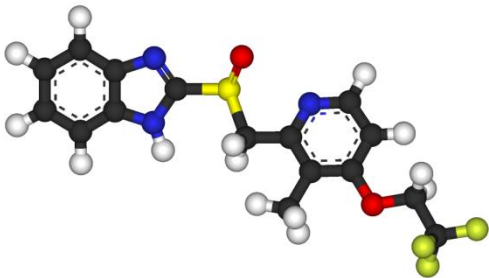
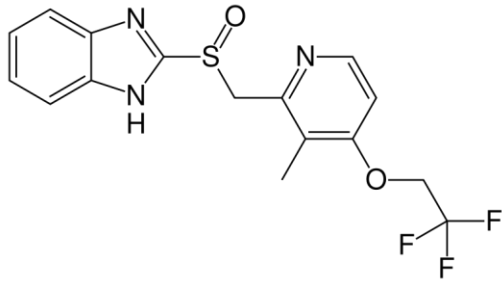
Intervalle entre le début du traitement et de la diarrhée	< 3mois
Evolution de la diarrhée après retrait du médicament	Complète en moins d'une semaine
Evolution histologique de la colite	Guérison en moins de 6 mois
Récidive de la diarrhée à la réintroduction brève du médicament	Constante, en moins de 24 heures, et cédant très vite à l'arrêt du médicament

Yvette, 75 ans

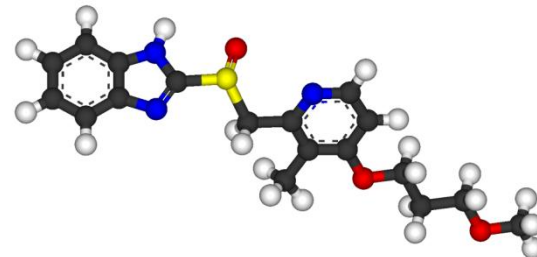
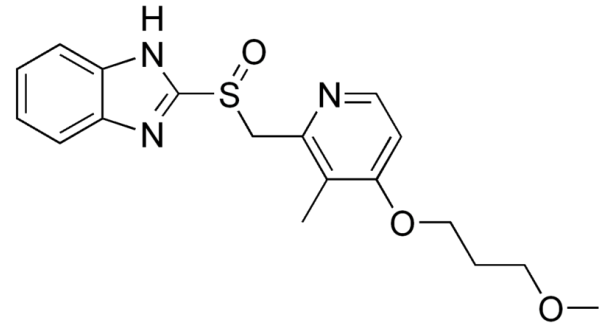
- Terrain de vitiligo
- Au cours d'un séjour au Brésil, diarrhée de début aigu avec selles liquides, nombreuses, diurnes et nocturnes, urgentes (accidents répétés d'**incontinence**)
- Pas de fièvre ni de perte de poids
- Crampes (hypokaliémie). Examens de selles négatifs
- Ciprofloxacine et métronidazole sans effet
- Vue à **5 semaines** de diarrhée

Pourquoi le lansoprazole ?

Lansoprazole



Rabéprazole



Pourquoi le lansoprazole ?

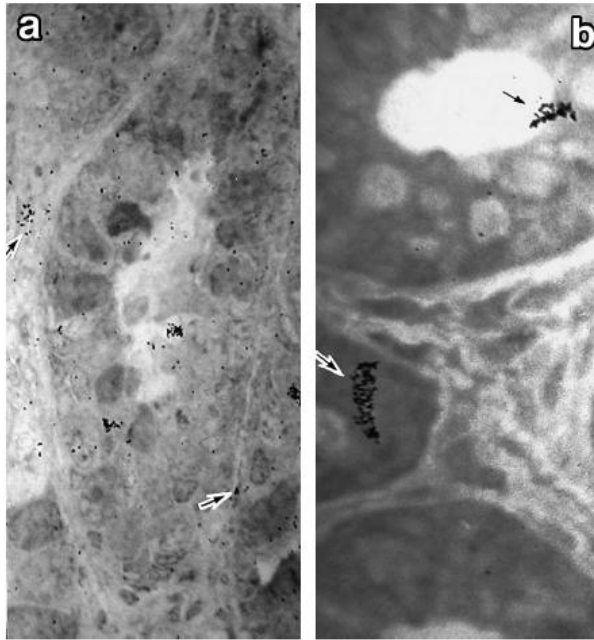


Fig. 3. Lansoprazole uptake sites in control colonic mucosa. a: By *in vitro* autoradiography of the control rat colonic mucosa, the uptake sites of the lansoprazole are seen in the inflammatory cells (arrows) as well as in the epithelial cells. b: By autoradiography of soluble compounds, the uptake sites are mostly seen in the luminal surface of the colonic epithelial cells (arrows).

Serial Review

J. Clin. Biochem. Nutr., 41, 154–159, November 2007

Pleiotropic Effects of Proton Pump Inhibitors

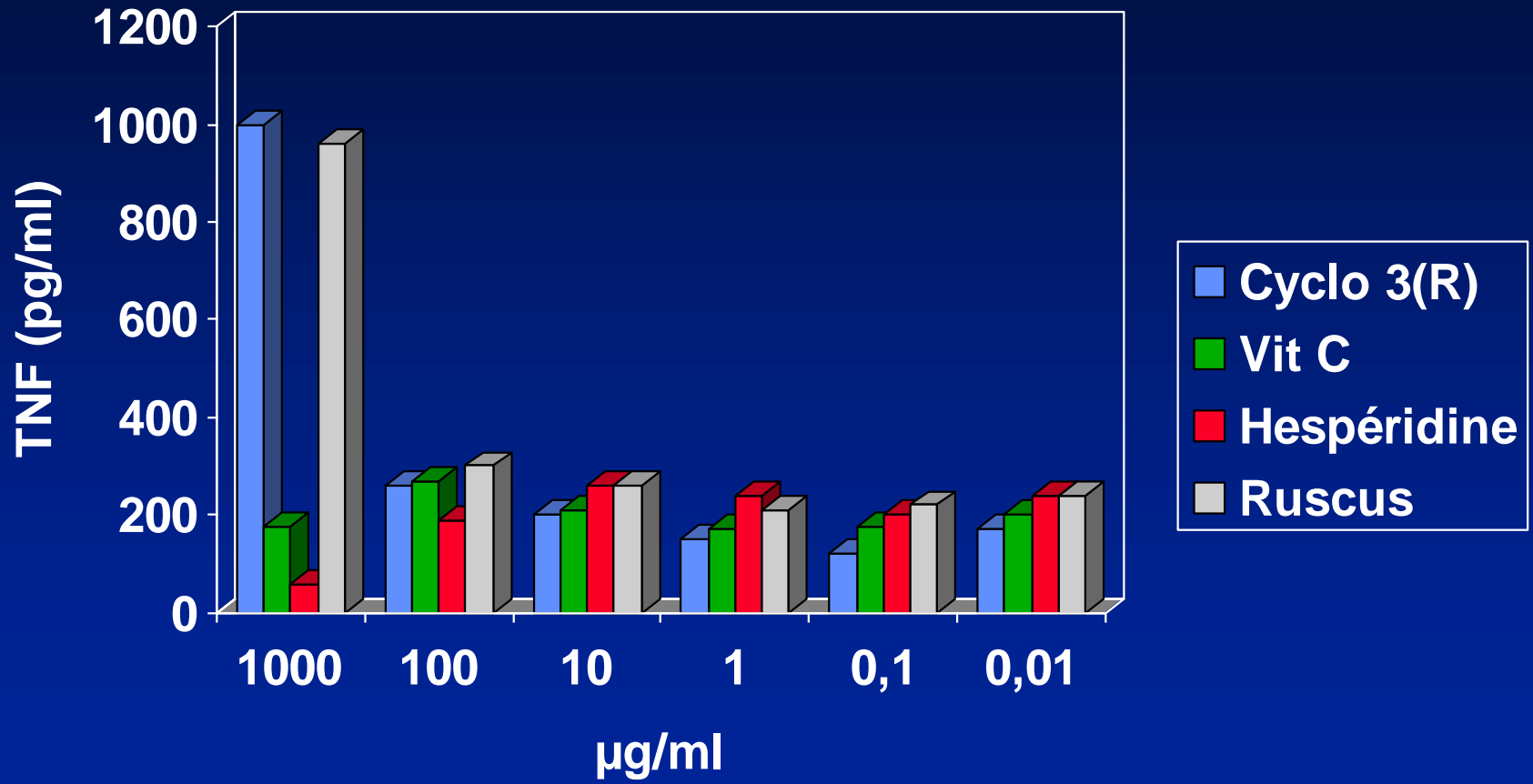
Guest Editor: Yuji Naito

Lansoprazole Novel Effector Sites Revealed by Autoradiography: Relation to *Helicobacter pylori*, Colon, Esophagus and Others

Masahiko Nakamura*, Hidenori Matsui, Hiroshi Serizawa, and Kanji Tsuchimoto

Colites au Cyclo 3 Fort®

Production de TNF par les lymphocytes sanguins



Diarrhée chronique liée à une entéropathie chronique de l'intestin grêle

- Délai de plusieurs semaines à plusieurs mois entre le début du traitement et celui de la diarrhée
- La mise en évidence de carence en micronutriments peut mettre sur la voie
 - Fer
 - Folates
 - Vitamine B12**

Diarrhée chronique liée à une entéropathie chronique de l'intestin grêle

Molécules	Remarques
Acide méfénamique	Association possible avec une colite
Biguanides	Mitochondropathie sous-jacente. Carence en Vitamine B12 possible
Clofazimine	Accumulation du médicament dans les macrophages du chorion
Méthotrexate	Cytotoxicité du médicament
Ticlopidine	Atrophie villositaire. Association possible avec des anomalies motrices et une colite microscopique



METFORMINE

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent (>10%) : troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent **le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas**. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une **réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée** par le chlorhydrate de metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Colette, 75 ans

- Diabète traité par Glucophage® (depuis 3 ans), Amarel®, HTA traitée par Co-aprovel®
- Depuis 2 ans, 2-3 selles molles diurnes, et plus récemment **fuites fécales** intermittentes
- Biologie de débrouillage normale en dehors d'une **carence nette en vitamine B12** avec gastrinémie normale

Et les AINS ?

- Vulnérabilisent constamment la barrière intestinale (microcirculation, perméabilité)
- Peuvent causer au long cours une entéropathie chronique de l'intestin grêle (carences plus que diarrhée)
- Favorisent
 - Gastro-entérites infectieuses
 - Colites ischémiques
 - Premières poussées ou réactivation de MICI
 - Premières poussées ou réactivation de colites microscopiques
 - Colites aiguës auto-limitées

Les points forts

- La chronologie règle le cas les diarrhées simples
- Prudence maximum pour les colites microscopiques
- Connaître l'entéropathie aux biguanides

Les 5 points-clefs

- Un grand nombre de molécules peuvent être responsables de diarrhée le temps de leur utilisation, et lorsqu'il ne s'agit pas d'un effet pharmacologique connu des molécules, un test d'imputabilité chronologique est justifié (arrêt et éventuelle réintroduction)
- Le début clinique habituellement aigu et retardé des colites microscopiques médicamenteuses est source d'erreurs diagnostiques par défaut très préjudiciables aux malades
- En cas de suspicion de colite microscopique médicamenteuse, les traitements en cause doivent être interrompus et si nécessaire substitués, ceci posant problème pour la ticlopidine et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine
- L'entéropathie aux biguanides est rare mais potentiellement responsable de diarrhée chronique invalidante et de carence en vitamine B12
- Les AINS vulnérabilisent l'intestin vis-à-vis de nombreuses causes de diarrhées (infectieuses, MICI, colites microscopiques) mais sont rarement une cause de diarrhée par eux-mêmes