

DIARRHEES MEDICAMENTEUSES : EXPERIENCE DU SERVICE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE SFAX

DRUG-INDUCED DIARRHEA: EXPERIENCE OF THE REGIONAL PHARMACOVIGILANCE DEPARTMENT OF SFAX

L. CHTOUROU^{1,3,*} ; K. KSOUDA^{2,3} ; S. NEIFAR^{2,3} ; M. MOALLA^{1,3} ; H. AFFES^{2,3} ; S. HAMMEMI^{2,3} ; N. TAHRI^{1,3} ET K. ZGHAL^{2,3}

1 : Service d'Hépatogastroentérologie - CHU Hédi Chaker Sfax - Tunisie.

2 : Service Régional de Pharmacovigilance – Faculté de Médecine de Sfax - Tunisie.

3 : Faculté de Médecine de Sfax – Université de Sfax - Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : chtourou_lassaad@medecinesfax.org

Résumé

Introduction : La diarrhée médicamenteuse (DM) est un effet indésirable fréquent et parfois grave. **But :** Analyser les cas de DM notifiées au Service de Pharmacovigilance de Sfax.

Méthodes : Etude transversale, colligeant les cas de diarrhée suspecte d'être d'origine médicamenteuse notifiées au Service de Pharmacovigilance de Sfax entre 2004 et 2020. L'étude d'imputabilité a été faite selon la Méthode Française d'Imputabilité. Les données étaient analysées par un logiciel Excel.

Résultats : Nous avons colligé 25 cas suspects de DM. L'âge médian des patients était de 54,4 ans avec un sexe ratio de 1,77. La diarrhée était aigue dans 14 cas et liquidienne dans 22 cas. Elle était jugée grave, nécessitant une hospitalisation dans 9 cas (36%). Douze patients (48%) avaient reçu une polythérapie. La DM était liée à 23 médicaments dont les inhibiteurs de la pompe à protons et les hormones thyroïdiennes étaient les plus fréquentes. L'excipient était incriminé dans 8 cas.

Conclusion : La DM est un effet indésirable fréquent qui nécessite une vigilance particulière afin de le notifier à temps au service de pharmacovigilance.

Mots-clés : Diarrhée ; Médicaments ; Imputabilité ; Pharmacovigilance.

Abstract

Introduction : Drug induced diarrhea (DD) is a common and sometimes serious side effect. Aims : To study notified cases of DD to the Pharmacovigilance center of Sfax.

Methods : Cross-sectional study, collating cases of diarrhea suspected of being drug induced, notified to the Pharmacovigilance center of Sfax between 2004 and 2020. The imputability study was carried out according to the French Method. Data were analyzed by Excel software.

Results : We collected 25 suspected cases of DD. The median age of the patients was 54.4 years with a sex ratio of 1.77. The diarrhea was acute in 14 cases and hydric in 22 cases. It was considered serious, requiring hospitalization in 9 cases (36%). Twelve patients (48%) received combination therapy. DD was related to 23 different drugs of which proton pump inhibitors and thyroid hormones were the most common. The excipient was implicated in 8 cases.

Conclusion : MD is a frequent undesirable side effect which requires particular vigilance in order to notify it in time to the pharmacovigilance service.

Key-words : Diarrhea; Drugs ; Imputability; Pharmacovigilance.

ملخص

مقدمة موجزة: الإسهال الناجم عن الأدوية (MD) هو تأثير ضار شائع وخطير في بعض الأحيان. الهدف: تحليل حالات الأجهزة الطبية المبلغة لخدمة التيقظ الدوائي بصفاقس. الطريقة: دراسة مقطعية ، لجمع حالات الإسهال المشتبه في كونها ذات منشأ دوائي والتي تم التبليغ بها لخدمة التيقظ الدوائي بصفاقس بين سنوات 2004 و 2020. أجريت دراسة التبعية وفقاً للطريقة الفرنسية للحتمية. تم تحليل البيانات بواسطة برنامج Excel. النتائج: جمعنا 25 حالة يشتبه في إصابتها بمرض السكري. كان متوسط عمر المرضى 54.4 سنة بنسبة الجنس 1.77. وكان الإسهال حاداً لدى 14 حالة وفي شكل سوائل لدى 22 حالة. اعتبرت هذه الحالات خطيرة وتتطلب دخول المستشفى في 9 حالات (36%). تلقى اثنا عشر مريضاً (48%) العلاج المتعدد. تم ربط DM بـ 23 عقاراً كان أكثرها شيوعاً مثبطات مضخة البروتون وهرمونات الغدة الدرقية. تم تجريم السواغ في 8 حالات. الخلاصة: الإسهال الناجم عن الأدوية هو تأثير ضار و متكرر يتطلب يقظة خاصة من أجل إخبار خدمة وحدات و مراكز و مخابر التيقظ الدوائي في الوقت المناسب.

الكلمات المفتاحية: إسهال ; أدوية ; مسئولية ; اليقظة الدوائية.

I- INTRODUCTION

La diarrhée médicamenteuse (DM) est une diarrhée induite par un médicament et disparaît après son arrêt en l'absence d'autres étiologies sous-jacentes [1]. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent, décrit pour près de 700 molécules et elle peut être expliquée par un effet pharmacologique connu du principe actif ou une allergie liée à l'excipient [1, 2]. Les médicaments les plus souvent en cause sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [3].

La DM survient habituellement dès la première administration du médicament. Elle est souvent bien tolérée ne nécessitant pas d'explorations complémentaires [4]. Rarement, la diarrhée est accompagnée d'une déshydratation, de troubles électrolytiques, d'une malabsorption ou d'un syndrome inflammatoire majeur signant la gravité [3]. Cette gravité est déterminée par le terrain du patient (âges extrêmes, troubles métaboliques, tares associées et l'immunodépression). Ainsi, la prise en charge peut poser des difficultés pratiques avec des formes nécessitant parfois une exploration et/ou une hospitalisation des patients [5]. Plusieurs scores pour l'étude de l'imputabilité médicamenteuse ont déjà été publiés [6, 7].

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier les cas de diarrhée suspecte d'être d'origine médicamenteuse notifiées au Service Régional de Pharmacovigilance de Sfax.

II- PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude transversale, menée dans un service régional de Pharmacovigilance entre Janvier 2004 et Décembre 2020. Tous les patients ayant une diarrhée suspecte d'être d'origine médicamenteuse ont été inclus. La diarrhée était définie par un nombre d'émissions ≥ 3 selles/24 heures et/ou des selles de consistance liquidienne ou trop molle. Les dossiers inexploitablement exclus de l'étude.

1- Recueil des données :

Les informations ont été recueillies de façon rétrospective, à partir des dossiers de pharmacovigilance des patients. Pour chaque patient, nous avons colligées les données épidémiologiques notamment les antécédents médicaux personnels (épisodes antérieurs de diarrhée, existence d'intolérance médicamenteuse, antécédents d'atopie, séjour récent dans une zone tropicale) et familiaux.

Pour l'évènement notifié, nous avons étudié les caractéristiques de la diarrhée (nombres d'émission par jour ; consistance (liquidienne, glaireuse et/ou sanglante) ; durée d'évolution (diarrhée aiguë ou prolongée lorsque l'évolution était < 14 jours ou chronique lorsque l'évolution était > 1 mois) ; effet des anti-diarrhéiques), les signes cliniques associés (hémodynamiques ; digestifs ; neurologiques ; troubles de l'état de conscience...), les signes de gravité (mauvaise tolérance hémodynamique, déshydratation, signes neurologiques, nécessité d'une hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation) et les explorations biologiques et morphologiques (endoscopie digestive, imagerie) demandées.

Pour les médicaments suspects d'être incriminés, nous avons précisé la dénomination commune internationale (DCI), la posologie, l'indication, la voie d'administration, le délai d'apparition de l'évènement par rapport à la première prise médicamenteuse et le score d'imputabilité. Finalement nous avons étudié la notion d'arrêt du médicament et l'évolution après l'arrêt de ce dernier.

2- Etude d'imputabilité :

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée chez tous les patients. L'étude d'imputabilité a été faite selon la Méthode Française d'Imputabilité (MFI) élaborée [6] en 1978 et actualisée en 1985 [7]. Cette méthode repose sur l'analyse séparément de l'imputabilité intrinsèque (étudie la possibilité de relation de cause à effet entre chaque médicament, pris par un patient donné, et la survenue de l'évènement clinique ou paraclinique déterminé) et l'imputabilité extrinsèque basée sur des données bibliographiques.

3- Conduite à tenir :

Au terme de l'étude d'imputabilité, les conduites à tenir possibles étaient : l'étiologie médicamenteuse éliminée, la contre-indication du médicament responsable seulement, la contre-indication du médicament responsable et des autres médicaments ayant la même parenté structurale ou la réadministration du médicament responsable dépendra du rapport bénéfice / risque.

4- Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées au moyen d'un logiciel SPSS version 23.0. Pour les variables

qualitatives, nous avons calculé des fréquences et des pourcentages. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les écarts-types (lorsque les variables suivent la loi normale) ou les médianes et les valeurs extrêmes.

III- RESULTATS

Nous avons colligé 25 cas de diarrhée suspects d'être induits par les médicaments parmi 4538 EIM notifiés au Service Régional de Pharmacovigilance durant la période d'étude, soit 0,55% du total des EIM notifiés (Tableau I).

1- Caractéristiques de la population d'étude :

L'âge médian de nos patients était de 54,48 ans (19 à 80 ans) dont 14 avaient un âge entre 20 et 64 ans (56%), dix patients un âge ≥ 65 (40 %) et un seul patient a un âge < 20 ans (4%). Le sex ratio (H/F) était de 1,77. Dix-neuf patients avaient des antécédents médicaux de pathologie chronique. Quatre patients (16%) avaient des intolérances médicamenteuses, à type d'éruption cutanée liée au Clonazépam, d'érythème cutané lié à la Pénicilline G, d'urticaire liée au Paracétamol et d'hépatite suite à une anesthésie générale. Un patient avait rapporté un séjour récent dans un pays tropical. Une atonie familiale (rhinite allergique aux acariens) était décrite par un patient. Trois patients (12%) étaient tabagiques (> 20 paquets/année) et un patient était éthylique (16 g/j d'alcool).

2- Caractéristiques de l'événement notifié :

Les notifications des cas de diarrhée suspecte d'être d'origine médicamenteuse étaient colligées des services hospitaliers Hédi Chaker et Habib Bourguiba dans 22 cas et du secteur privé (3 cas).

2.1. Caractéristiques de la diarrhée :

Le nombre moyen de selles était de 4,8 avec $\pm 1,9$. Les selles étaient liquidiennes (22 cas), glaireuses (1 cas) et sanglantes (2 cas). Concernant le mode évolutif, la diarrhée était aiguë dans 14 cas (56%) et prolongée (durée > 2 semaines) dans 11 cas (44%). La diarrhée était isolée dans 7 cas (36,84%). Les signes associés étaient présents dans 12 cas (63,15%) et étaient à type de douleurs abdominales (40%), des vomissements (12%), des nausées (10,52%), des arthralgies (5,26%), une fièvre (5,26%), des vertiges (5,26%), un exanthème maculopapuleux (5,26%), une asthénie (5,26%), un amaigrissement (5,26%), un ictère (5,26%), des

flatulences (5,26%) et un météorisme abdominal (5,26%). Les signes de gravités étaient présents chez 9 patients (36%) nécessitant une hospitalisation dont un patient en milieu de réanimation. Aucun décès n'était noté dans notre étude.

2.2. Enquête de pharmacovigilance :

L'étude d'imputabilité était faite pour tous les médicaments pris avant l'apparition de l'événement. Au total, 51 médicaments étaient pris par nos patients avec une moyenne de 2,04 médicaments par patient. Treize patients avaient pris un seul médicament (52%) et les autres une polythérapie (> 2 médicaments).

Un score d'imputabilité a été attribué aux médicaments incriminés dans la genèse de la diarrhée.

2.2.1. Imputabilité intrinsèque :

- Critères chronologiques :

Dans notre série, le délai moyen d'apparition de la symptomatologie était de quelques jours. Ainsi et selon la MFI, le délai d'apparition de l'événement par rapport à la prise médicamenteuse était côté très suggestif (14 cas), compatible (9 cas) et incompatible (1 cas). Le médicament incriminé avait été arrêté dans 17 cas. L'évolution était favorable avec la disparition de la diarrhée au bout de quelques jours. Dans 4 cas, la diarrhée avait disparu sous traitement antidiarrhéique. L'évolution était cotée ainsi suggestive (12 cas), non suggestive (5 cas) et non concluante (8 cas). Le médicament a été réadministré dans 6 cas, avec récurrence de la diarrhée dans 5 cas. Les traitements réadministrés avaient été la Lévothyroxine (1 cas), la Carbamazépine (2 cas), l'oméprazole (1 cas) et l'association de la Lopinavir et la Ritonavir (1 cas). La diarrhée n'avait pas récidivé après la réadministration de l'association du Ténofovir et de la Lamivudine. Dans 19 cas, la réadministration n'avait pas été tentée. Le score d'imputabilité chronologique selon la MFI était ainsi côté C0 (1 cas), C1 (4 cas), C2 (15 cas) et C3 (5 cas).

- Critères sémiologiques :

Une autre explication non médicamenteuse était cotée « possible ou non recherchée » dans tous les cas. Les examens complémentaires étaient demandés en cas de diarrhée hémorragique ou syndrome dysentérique, terrains vulnérables, syndrome septicémique ou en cas d'existence de

signes de mauvaise tolérance. Les explorations avaient été faites pour 15 patients. La numération des leucocytes (GB) avait montré des valeurs allant de 5200 à 30000/mm³. La CRP avait été positive dans 2 cas avec des valeurs de 60 et 42 mg/L. Le bilan thyroïdien avait été perturbé dans deux cas avec une FT4 élevée à 60 et 67 et une TSH basse. Les hémocultures avaient été réalisées dans 5 cas et se sont toutes révélées négatives. Une endoscopie digestive avait été pratiquée dans 7 cas. Elle était normale dans 2 cas et avait montré une congestion de la muqueuse dans un cas, une colite microscopique lymphocytaire dans 3 cas et une colite microscopique collagène dans un seul cas. Une tomodensitométrie abdominale avait été réalisée chez un patient et s'est révélée normale. Aucun examen complémentaire spécifique n'avait été pratiqué pour confirmer la responsabilité médicamenteuse. Tous les cas étaient cotés ainsi L0. Le score sémiologique selon la MFI était coté S1 dans 2 cas, S2 dans 20 cas et S3 dans 3 cas.

- *Score intrinsèque selon la MFI :*

Le score intrinsèque était coté I0 dans 1 cas, I1 dans 4 cas, I2 dans 12 cas et I3 dans 8 cas.

2.2.2. Imputabilité extrinsèque :

Le score bibliographique a été évalué comme B1 (1 cas), B2 (5 cas) et B3 (19 cas).

2.2.3 Score final d'imputabilité :

Le score d'imputabilité était coté comme exclu (C0 S1 I0 B2 : 1 cas), douteux (C1 S2 I1 B1 : 1 cas ; C1 S2 I1 B2 : 1 cas ; C1 S2 I1 B3 : 2 cas), plausible (C2 S1 I2 B3 : 1 cas ; C2 S2 I2 B3 : 11 cas) et vraisemblable (C2 S3 I3 B2 : 3 cas ; C3 S2 I3 B3 : 5 cas).

2.3. Médicaments incriminés :

Au total, 51 médicaments avaient été pris avant l'apparition de la diarrhée. En se basant sur la chronologie et la bibliographie, 30 médicaments ayant 23 DCI différentes ont été incriminés dans l'apparition de la diarrhée (tableau II). L'excipient était incriminé dans 8 cas : il s'agissait du stéarate de magnésium contenu dans la Lévothyroxine (3 cas), le Mycophenolate Mofétil, l'Amiodarone, l'oméprazole, l'Alpha Méthyldopa et le Losartan dans un cas chacun. Une autre origine non médicamenteuse était l'étiologie la plus probable dans 6 cas.

2.4. Conduite décisionnelle :

Une contre-indication du médicament responsable était retenue chez 9 patients. Un ajustement de la dose était recommandé chez un patient et la réadministration du médicament dépendra du rapport bénéfice et risque chez un autre. Chez 8 patients, la conduite était d'éviter les médicaments contenant l'excipient, le stéarate de magnésium, contenu dans la lévothyroxine, l'Amiodarone, l'Oméprazole, le Losartan, la Mycophenolate Mofétil et dans l'Alpha Méthyldopa. Une étiologie non médicamenteuse était retenue chez 6 patients.

IV - DISCUSSION

Notre série avait colligé 25 cas de diarrhée suspecte d'être induite par les médicaments parmi 4538 effets indésirables médicamenteux (EIM) notifiés au service de pharmacovigilance. Ce qui a représenté 0,55% du total des EIM notifiés durant la période de 17 ans. Ce pourcentage est très probablement sous-estimé et ne reflète pas exactement la fréquence de la DM vu l'absence de notification systématique au service de pharmacovigilance et le fait qu'elle est souvent sous-diagnostiquée. La population touchée était la population adulte. Il s'agissait dans 48% des cas d'un patient recevant une polythérapie (> 2 médicaments). Dans la plupart des cas, il s'agissait d'une diarrhée liquidienne et sans signes de gravité. L'enquête de pharmacovigilance avait retenu 30 médicaments ayant 23 DCI différentes incriminés dans l'apparition de la diarrhée. L'excipient était incriminé dans 8 cas.

La DM s'installe quelques jours à quelques mois après l'administration d'un médicament et disparaît après son arrêt en l'absence d'autres causes sous-jacentes [1]. Dans les pays développés, la fréquence de ces diarrhées aiguës est de l'ordre d'un épisode aigu par habitant et par an [8]. L'incidence des diarrhées est, en revanche, beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement surtout chez les personnes fragiles dont le jeune enfant et les sujets âgés. D'ailleurs, l'incidence est le double chez l'enfant de moins de 5 ans par rapport à la population générale [9, 10]. Dans une étude menée en 2011, 407 cas de DM ont été notifiés soit 8,8% [11]. L'âge moyen de ces patients a été de 50,7 ans et le sexe ratio égal à 1,01. En 2013, l'étude de Vishal R et al [12] avait colligé 141 cas de DM (dont 57% de ces patients

ont été multi-tarés), soit 5,92% de la population étudiée. L'âge moyen de ces patients était de 53,9 avec un sex ratio à 0,59. Ces études rapportent un âge moyen des patients comparables à celui décrit dans notre étude. Bien que notre étude montre une prédominance masculine (sex ratio = 1,77), pour certains auteurs, le sexe féminin chez les sujets âgés est un facteur de risque [8]. Les facteurs de risque les plus décrits de la DM sont l'âge et l'état physiologique : enfants (<5ans), sujet âgé (≥75ans), grossesse, diminution des mécanismes de défense liée à l'hypochlorhydrie (gastrectomisé ou prise d'anti-sécrétoires), traitement inhibant le péristaltisme intestinal (opiacés, neuroleptiques) et un déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, déficit en Ig A, SIDA, patient transplanté, hémopathies et traitement corticoïde ou immunosuppresseur) [13]. Les affections susceptibles d'être aggravées ou décompensées en cas de sepsis ou de déshydratation sévère sont le diabète, l'insuffisance cardiaque ou rénale, la cirrhose, la colite inflammatoire, la prothèse valvulaire cardiaque, l'anévrisme de l'aorte... [14]. La faible prévalence de DM dans notre étude comparée à celle décrite dans la littérature (5 -15%) [1], est expliquée par le manque de notification au centre de pharmacovigilance. Il est admis par plusieurs auteurs que la DM est un diagnostic assez fréquent mais souvent sous diagnostiqué et ceci est dû essentiellement d'une part au fait qu'on considère la DM comme un diagnostic d'élimination, et d'autre part au manque de notification aux services de pharmacovigilance. L'éducation de la population améliore la pharmacovigilance qui améliore à son tour la qualité de soin de la population.

En pratique, la démarche clinique repose sur l'analyse de la diarrhée, son contexte et sa sévérité. L'interrogatoire est l'élément clé du diagnostic. Une origine médicamenteuse doit toujours être recherchée (traitement médical actuel et au cours des 3 derniers mois). Tous les types de diarrhée (osmotique, sécrétoire, motrice) peuvent se voir selon le type du médicament [11]. L'examen clinique permet d'apprécier surtout la sévérité de la diarrhée et son retentissement. Il permet aussi de rechercher des signes extradiigestifs et des symptômes carenciels. Dans notre étude, différents signes cliniques associés à la diarrhée étaient décrits et 9 patients (36%) ont présenté des signes de gravité qui ont tous nécessité une hospitalisation avec une évolution favorable. Dans la littérature, la DM est généralement bénigne et isolée. Mais, elle

peut être profuse ou glairo-sanglante ou associée à des douleurs ou ballonnement abdominaux, une fièvre, un trouble hémodynamique ou une altération de l'état général et peut se présenter par des formes sévères [15].

Les colites (ou les rectocolites) aiguës représentent en pratique un groupe très réduit par rapport à l'ensemble des diarrhées aiguës survenant chaque année en France (<1%) [16]. La rectoscopie est indiquée en cas de syndrome dysentérique (et de diarrhée sanglante), en cas de suspicion de diarrhées liées aux antibiotiques, et chez l'homosexuel masculin. Les prélèvements associent des biopsies pour analyse histologique et microbiologique. Les aspects endoscopiques sont très variables, allant de la muqueuse normale, érythémateuse, purpurique, jusqu'aux ulcérations plus ou moins confluentes (de tout type avec même quelquefois des aspects aphtoides) avec ou sans fausses membranes. La valeur de certains signes endoscopiques est limitée du fait de leur manque de spécificité, notamment l'aspect inflammatoire continu, les ulcérations aphtoides ou l'aspect de pavage.

Dans notre étude, le délai d'apparition de la diarrhée par rapport à la première prise médicamenteuse était de quelques jours à trois mois. Beaugerie L [2] distingue les diarrhées apparaissant dès les premières prises du médicament, celles commençant après quelques jours à un mois après l'introduction du médicament, et celles débutant après plus d'un mois de son utilisation. En cas de diarrhée « immédiate », la responsabilité du médicament est facilement établie. S'il est jugé indispensable ou très utile, une réintroduction à la plus faible dose possible avec une augmentation progressive de la dose pour rechercher la dose maximale tolérée, voire l'adjonction d'anti diarrhéique est possible. En cas de diarrhée retardée, le diagnostic peut être plus délicat et explique le retard mis à identifier les médicaments responsables [2]. En se basant sur la chronologie de la prise médicamenteuse et la bibliographie, 30 médicaments ayant 23 DCI différentes ont été incriminés dans l'apparition de la diarrhée chez nos patients. Plusieurs médicaments, décrits dans la littérature peuvent donner une DM [1, 2, 11, 17, 18]. Les antibiotiques sont les plus fréquemment responsables de DM suivis par les laxatifs, les cholinergiques et les sérotoninergiques, les antidiabétiques oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [11, 17].

Les mécanismes d'apparition de la DM peuvent être nombreux, complexes et intriqués [18, 19]. La diarrhée complique la prise des IPP dans 3,5% à 8% des cas surtout lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée [20, 21]. En cas de diarrhée chronique hydrique survenant chez un patient sous IPP, le diagnostic de colite microscopique (CM) (lymphocytaire ou collagène) doit être systématiquement évoqué et l'arrêt des médicaments potentiellement responsables sont discutés en premier [22]. La réadministration d'une autre molécule n'ayant pas de parenté structurale avec la première est discutée. Elle dépendra de son rapport bénéfice risque. Une étude cas témoin a montré que dans les CM secondaires à la prise de lansoprazole, la biopsie colique s'est normalisée à l'arrêt du traitement [20]. Le lansoprazole peut avoir un effet toxique direct sur le colon, ou indirectement par des métabolites qui subissent une biotransformation hépatique. Selon d'autres théories, le lansoprazole peut stimuler une réaction immunologique inappropriée [23]. Les autres IPP aussi peuvent être responsables de CM. Dans une étude cas contrôle, 40% des patients ont développé une CM sous oméprazole, 23% sous esoméprazole, 28% sous pantoprazole et 6% sous rabeprazole et finalement 3% des patients sous lansoprazole [24]. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont mal élucidés. Les pompes à protons (ATPases H⁺/K⁺) sont présentes non seulement sur l'épithélium gastrique, mais également sur l'épithélium colique. L'inhibition des pompes à protons du côlon peut donc influencer sur l'équilibre électrolytique local et compromettre l'acidification de fluide, qui peut éventuellement affecter les réactions immunitaires de la muqueuse colique. Des changements conformationnels dans le cytosquelette des cellules épithéliales peuvent entraîner une augmentation de la perméabilité paracellulaire. En conséquence, le contenu luminal peut plus facilement pénétrer dans la lamina propria, provoquant une réaction immunitaire et/ou inflammatoire [24]. D'autre part, la prise au long cours des IPP expose à une hypomagnésémie [25]. Cet effet a été décrit pour l'oméprazole, l'esoméprazole, le pantoprazole et le lansoprazole. Il a été proposé que les IPP induisent un défaut d'absorption active du magnésium dans l'intestin [25]. Finalement, le traitement par les IPP peut affecter directement le microbiote intestinal ou entraîner une diminution de la défense de l'hôte contre certaines bactéries.

La lévothyroxine peut accélérer le transit de l'intestin [26, 27].

En plus de son effet sur le transit intestinal, la lévothyroxine a été impliquée dans la malabsorption d'acide biliaire [28]. D'autre part, le stéarate de magnésium, excipient présent dans la lévothyroxine sodique, peut être responsable de l'apparition de la diarrhée par son effet laxatif en augmentant la motricité intestinale [29].

La pompe Na⁺/K⁺ ATPase assure l'absorption du sodium et de l'eau au niveau intestinal. La digoxine exerce un effet sur cette pompe au niveau cardiaque, mais à fortes doses ou surtout chez les sujets âgés, elle peut inhiber les pompes sodiques intestinales ou coliques causant une diarrhée [13]. En réduisant la conductance de K⁺ et en inhibant les canaux calciques, les médicaments anti-arythmiques de classe I, la quinidine et la propafénone entravent l'absorption de Na⁺ transépithéliale et d'eau causant la diarrhée chez 8 à 30% des patients [30]. L'olmésartan peut entraîner des entéropathies sévères se traduisant par une diarrhée chronique sévère avec perte de poids pouvant entraîner une hospitalisation prolongée [31].

Les diarrhées secondaires aux antibiotiques seraient de 15 à 30 %, constituant ainsi la première cause de DM [32]. Les principaux antibiotiques en cause sont ceux dont le spectre inclut les entérobactéries et les germes anaérobies et dont les concentrations dans la lumière intestinale sont élevées (Pénicillines, Céphalosporines, Cyclines). Les mécanismes sont une destruction de la flore et de l'effet-barrière, une augmentation des résidus glucidiques intra-coliques responsables d'une diarrhée osmotique et une formation d'acides gras volatils à partir de ces résidus, et enfin une action des toxines de bactéries pathogènes sélectionnées par l'antibiothérapie. Certaines diarrhées sont fonctionnelles, d'autres sont liées à la prolifération d'agents infectieux dont les mieux connus sont le *Clostridium difficile* (CD) et la *Klebsiella oxytoca* (KO) [33]. Les diarrhées à CD sont de loin les plus fréquentes. Les diarrhées surviennent dès que s'associe une infection par une souche pathogène de CD sécrétant les enterotoxines A et B (qui ont toutes les deux un effet pathogène) et une baisse des défenses de l'organisme [34]. La diarrhée s'installe en moyenne 4 à 9 jours après le début de l'antibiothérapie, mais peut survenir 6 à 10 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie [35]. La forme typique est la colite pseudomembraneuse où la rectosigmoidoscopie montre typiquement, au niveau du rectosigmoïde, des dépôts blanchâtres adhérents, de 2 à 10 mm, reposant sur une muqueuse congestive et parfois purpurique [36].

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence des toxines A et/ou B dans les selles. La colite hémorragique à KO est observée 2 à 7 jours après un traitement par Ampicilline (ou l'un de ses dérivés) ou par Pristinamycine. La forme pathogène serait liée à la production d'une toxine proche de la toxine A de CD. Dans sa forme typique, elle associe une diarrhée aiguë brutale, sanglante avec douleurs abdominales, fièvre et une polynucléose [37]. A l'endoscopie, l'atteinte prédomine au niveau du colon droit ou transverse et se traduit par des suffusions hémorragiques et des érosions sans fausses membranes. Le germe peut être isolé par prélèvement de selles ou cultures de biopsies. La symptomatologie rétrocede en moyenne en 1 à 3 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie.

Tous les inhibiteurs de la protéase peuvent causer une diarrhée. La ritonavir cause une diarrhée chez 52% des patients, et ceci surtout chez les patients dans les stades avancés du syndrome d'immunodéficience acquise. Les formes combinées (lopinavir et ritonavir) augmentent le risque d'apparition de la diarrhée [38]. La diarrhée, comme les autres symptômes, apparaît 1 à 4 semaines après l'initiation de la thérapie, et disparaît 1 à 2 jours après l'arrêt.

Les immunosuppresseurs, notamment le Mycophenolate Mefetil peuvent induire une diarrhée dose-dépendante qui apparaît en général durant les deux premiers mois du traitement [39]. Deux observations récentes sont en faveur d'une toxicité directe et dose-dépendante du

Mycophenolate Mefetil sur les cellules épithéliales de l'intestin, du grêle et du côlon [39, 40].

De nombreux médicaments possèdent un effet laxatif du fait de leurs excipients [41]. La diarrhée fait partie des effets «notoires» des excipients tels que le glycérol, l'huile de ricin et dérivés, le lactose, le maltitol, le mannitol, le macrogol, le xylitol et surtout le sorbitol [42]. Ces molécules sont à l'origine d'une diarrhée osmotique. Dans notre série, la conduite décisionnelle était d'éviter l'excipient chez 8 patients, il s'agit du stéarate de magnésium.

Pour la prise en charge de la diarrhée, les mesures hygiéno-diététique sont recommandées en premier [43]. Aussi, un traitement symptomatique peut être proposé où les ralentisseurs du transit sont les plus prescrits (dérivés opioïdes de synthèse, loperamide). Les adsorbants intestinaux peuvent aussi être prescrits (actapulgite, smectite).

V-CONCLUSION

La diarrhée médicamenteuse (DM) est un effet indésirable fréquent mais largement sous diagnostiqué et peu notifié aux centres de pharmacovigilance. Les médicaments les plus incriminés sont les antibiotiques suivis par les laxatifs puis les antinéoplasiques et les immunomodulateurs. La survenue d'une DM entraîne des surcoûts sanitaires (hospitalisations, examens complémentaires abusifs) évitables si l'origine médicamenteuse est évoquée et le médicament responsable arrêté à temps.

LES DIARRHEES MEDICAMENTEUSES

TABLEAU I : DESCRIPTION DES CAS NOTIFIES DANS NOTRE SERIE

N	Age (ans) <u>sexe</u>	Type de la diarrhée	Médicaments incriminés	Délai de survenue	Évolution	Réadmini- stration	Score d'imputabilité	Conduite finale
1	56 F	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Lopinavir/Ritonavir	6 jours	Hospitalisation - Disparition de la D sans TS	R+	C3S2I3B3 Vraisemblable	La réadministration dépend rapport du bénéfice risque
2	67 M	Aigue (<u>osmotique</u>)	Hydroxy-carbamide Acide Folique	<u>quelques</u> heures	Hospitalisation - Persistance de la D sous TS	R0	C1S2I1B1 Douteux	Rechute du syndrome myéloprolifératif : le diagnostic le plus probable
3	80 M	Aigue (<u>osmotique</u>)	Lévothyroxine Sodique	2 jours	<u>favorable</u> après diminution de la dose	R0	C2S1I2B3 Plausible	Dysthyroïdie est probablement l'étiologie de la diarrhée
4	28 F	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Benzylthiouracile	5 mois	Hospitalisation et réanimation Disparition de la D après augmentation de la dose	R0	C2S2I2B3 Plausible	Dysthyroïdie est probablement l'étiologie de la diarrhée
5	32 M	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Mycophenolate Mofétil	Quelques mois	Hospitalisation Disparition de la D sous TS	R0	C1S2I1B2 Douteux	Une autre étiologie non médicamenteuse n'a pas été éliminée
6	68 F	Aigue (<u>sécrétoire</u>)	Carbamazépine	1 jour	Disparition de la D sans TS	R+	C3S2I3B3 Vraisemblable	Contre-indication de la <u>Carbamazépine</u>
7	47 M	Aigue (<u>sécrétoire</u>)	Ténofavir Lamivudine Cotrimoxazole	5 jours	Hospitalisation Disparition de la D sous TS	R-	C1S2I1B3 Douteux	Rechute du syndrome myéloprolifératif : le diagnostic le plus probable
8	49 F	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Lansoprazole	7 mois	Disparition de la D sans TS	R0	C2S3I3B2 Vraisemblable	Contre-indication du Lansoprazole
9	42 M	Aigue (<u>sécrétoire</u>)	Doxycycline	Quelques jours	Disparition de la D <u>sous</u> TS	R0	C2S2I2B3 Plausible	Contre-indication de la <u>Doxycycline</u>
10	54 M	Aigue (<u>sécrétoire</u>)	Propranolol	2 jours	Disparition de la D <u>sans</u> TS	R0	C2S2I2B3 Plausible	Contre-indication du Propranolol
11	50 M	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Mycophenolate Mofétil - Tacrolimus Prédnisone	1 semaine	Hospitalisation - Disparition de la D <u>après</u> changement de la FG des 3 médicaments	R0	C2S2I2B3 Plausible	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
12	46 M	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Lansoprazole	8 mois	Disparition de la D <u>sans</u> TS	R0	C2S3I3B2 Vraisemblable	Contre-indication du Lansoprazole
13	66 F	Chronique (<u>sécrétoire</u>)	Lévothyroxine Sodique	2ans	Disparition de la D après changement de la FG	R+	C3S2I3B3 Vraisemblable	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
14	19 M	Chronique (<u>osmotique</u>)	Lévothyroxine Sodique	-	Disparition de la D <u>après</u> changement de la FG	R0	C2S2I2B3 Plausible	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
15	75 F	Aigue (<u>sécrétoire</u>)	Amiodarone Captopril	-	Prolongation de l'hospitalisation Disparition de la D sans TS	R0	C2S2I2B3 Plausible	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium

16	76 F	Chronique (sécrétoire)	Lansoprazole	12 mois	Disparition de la D sans TS	R0	C2S3I3B2 Très vraisemblable	Contre-indication du Lansoprazole
17	63 M	Chronique (sécrétoire)	Lévothyroxine Sodique	2 ans	Disparition de la D après changement de la FG	R0	C1S2I1B3 Douteux	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
18	69 F	Chronique (sécrétoire)	Losartan – Lévodopa +benzérazide	3 mois	Hospitalisation Disparition de la D	R0	C2S2I2B3 Plausible	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
19	75 M	Aigue (sécrétoire)	Méthyl dopa Amlodipine Carbonate de calcium Acide folique	-	Prolongation de l'hospitalisation Non arrêté - pas de TS	R0	C1S2I1B3 Douteux	Eviter les médicaments contenant stéarate de Magnésium
20	50 M	Aigue (sécrétoire)	Lanzoprazole		Disparition de la D sans TS	R0	C1S2I1B3 Douteux	Contre-indication du Lansoprazole
21	50 M	Aigue (sécrétoire)	Taver	1 jour	Disparition de la D	R+	C3S2I3B3(R+) Vraisemblable	Contre-indiquer l'utilisation ultérieure de taver
22	61 M	Aigue (sécrétoire)	Vitacholine	Quelques jours	Aggravation de la D à la poursuite du médicament	R0	C2S2I2B3 Plausible	Ajustement de dose reste l'éventualité la plus probable
23	57 M	Aigue (sécrétoire)	Oprazole (Oméprazole)		Disparition de la D	R+	C3S2I3B3(R+) Vraisemblable	Eviter les médicaments contenant le stéarate de magnésium
24	22 M	Aigue (sécrétoire)	Dépakine Vaincor Temesta	D avant la prise du médicament			C0S1I0B2 Exclu	Une autre étiologie non médicamenteuse n'a pas été éliminée
25	65 M	Aigue (sécrétoire)	Rovamycine	3 jours	Disparition de la D sans TS	R0	C2S2I2B3 Plausible	Contre-indiquer la rovamycine

N : Numéro du patient ; R- : pas de récurrence ; R+ : récurrence ; R0 : réintroduction non faite ; - pas d'information ; M : sexe masculin ; F : sexe féminin ; D : Diarrhée ; TS : traitement symptomatique ; FG : forme galénique.

LES DIARRHEES MEDICAMENTEUSES

TABLEAU II : MEDICAMENTS INCRIMINES DANS LA GENESE DE LA DIARRHEE

Classe médicamenteuse	DCI	Nombre de cas
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine sodique	4
Inhibiteurs de la pompe à proton	Lansoprazole	4
	oméprazole	1
Antirétroviraux	Lopinavir	1
	Ritonavir	1
	Ténofavir	1
	Lamivudine	1
Antihypertenseurs	Propranolol	1
	Alpha méthyldopa	1
	Amlodipine	1
	Captopril	1
	Losartan	1
Antiépileptiques	Carbamazépine	2
Antiparkinsoniens	Lévodopa+benzérazide	1
Antithyroïdiens de synthèse	Benzylthiouracile	1
Vitamines	Acide folique	2
Antibiotiques	Cotrimoxazole	1
	Doxycycline	1
	Rovamycine	1
Immunosuppresseurs	Mycophenolate mefetil	2
	Tacrolimus	1
Chimiothérapie	Hydroxycarbamide	1
Corticoïdes	Prédnisone	1
Antiarythmique	Amiodarone	1
Minéraux	Carbonate de calcium	1
Anticholinesthérasiques	Rivastigmine	1

DCI ; Dénomination commune internationale.

REFERENCES

- [1] Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf. janv 2000*;22(1):53-72.
- [2] Beaugerie L. La diarrhée médicamenteuse. *Post'U FMC-HGE. 2011*;271-277.
- [3] Morard I, Hadengue A. Diarrhée médicamenteuse. *Rev Med Suisse. 2008*;4:1867-1872.
- [4] Pariente A. Diarrhée chronique : du symptôme au diagnostic. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos. 2011*; 6(3), 1-4.
- [5] Chayé H, Bernard M, Tubéry M, Rousseau V, Ecoiffier M, Montastruc J-L, et al. Réhospitalisations d'origine médicamenteuse : étude pilote dans un service de post-urgences médicales d'un hôpital universitaire français. *Rev Médecine Interne. 2015*;36(7):450-456.
- [6] Danguomeau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets secondaires des médicaments. *Thérapie. 1978*, 33, 373-381.
- [7] Bégaud B, Evreux J C, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie. 1985 Mar*;40(2):111-118.
- [8] Beaugerie L. Épidémiologie des diarrhées aiguës en France. *Hépatogastro 2000*;7: 255-261.
- [9] Stockmann C, Pavia AT, Graham B, Vaughn M, Crisp R, Poritz MA, et al. Detection of 23 Gastrointestinal Pathogens Among Children Who Present With Diarrhea. *J Pediatr Infect Dis Soc. 1 sept 2017*;6(3):231-238.
- [10] DuPont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol. nov 1997*;92(11):1962-1975.
- [11] Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Constipation and diarrhoea - common adverse drug reactions? A cross sectional study in the general population. *BMC Clin Pharmacol. 18 févr 2011*;11:2.
- [12] Jain V, Pitchumoni CS. Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. *J Clin Gastroenterol. févr 2009*;43(2):103-110.
- [13] Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging. sept 1998*;13(3):245-253.
- [14] Cecile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques. *Rev Méd Interne. 2009*;30(5):393-400.
- [15] Kaufmann MJS. Drug-Induced Diarrhoea: A Far From Rare Adverse Event. *Drug Ther Perspect. 2001*;17(1): 53-110.
- [16] Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. *Am J Med 1999*; 106: 670-676.
- [17] Lee KJ. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res. oct 2015*;13(4):306-312.
- [18] Abraham B, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep. 1 oct 2007*;9(5):365-372.
- [19] Peters MF, Choy AL, Pin C, Leishman DJ, Moisan A, Ewart L, et al. Developing in vitro assays to transform gastrointestinal safety assessment: potential for microphysiological systems. *Lab Chip. 2020 Apr 7*;20(7):1177-1190.
- [20] Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol. nov 2002*;97(11):2908-2913.
- [21] Penson J, Puttemans M, Fourie E, Roussel SA. Safety of Lansoprazole in maintenance therapy for reflux oesophagitis. *Gut 1995*. :37(2): 163.
- [22] Amouri A, Medhioub M, Mnif L, Boudabbous M, Tahri N. Colite microscopique associée à la prise de Lansoprazole. *La revue de médecine interne. Juin 2011*;32(1): 139.
- [23] Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: Subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol 1995*;90:1394-1400.
- [24] Keszhelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LGJB, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther. nov 2010*;32(9):1124-1128.
- [25] Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med. 2009 Nov 17*;151(10):755-756.
- [26] Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin N Am. 2006*;35:663-686.
- [27] Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract. 2009*;1-7.
- [28] Raju GS, Dawson B, Bardhan KD. Bile acid malabsorption associated with Graves' disease. *J Clin Gastroenterol. juill 1994*;19(1):54-56.
- [29] Kim HG, Huh KC, Koo HS, Kim S-E, Kim J-O, Kim TI, et al. Sodium Picosulfate with Magnesium Citrate (SPMC) Plus Laxative Is a Good Alternative to Conventional Large Volume Polyethylene Glycol in Bowel Preparation: A Multicenter Randomized Single-Blinded Trial. *Gut Liver. juill 2015*;9(4):494-501.
- [30] Plass H, Charisius M, Wyskovsky W, et al. Class I antiarrhythmics inhibit Na⁺ absorption and Cl⁻ secretion in rabbit descending colon epithelium. *Arch Pharmacol 2005*; 371:492-499.
- [31] Fernandes Matos AR, Coelho E, Caridade S. Olmesartan-Induced Enteropathy: A Case of Recurrent Diarrhoea. *Eur J Case Rep Intern Med. 2020 May 15*;7(8):001614.
- [32] McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol. 21 mars 2016*;22(11):3078-3104.
- [33] Cheng VCC, Yam W-C, Tsang L-L, Yau MCY, Siu GKH, Wong SCY, et al. Epidemiology of Klebsiella oxytoca-Associated Diarrhea Detected by Simmons Citrate Agar Supplemented with Inositol, Tryptophan, and Bile Salts. *J Clin Microbiol. Mai 2012*;50(5):1571-1579.
- [34] Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium Difficile Infection. *Dtsch Arztebl Int. oct 2014*;111(43):723-731.
- [35] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. *N Engl J Med. 30 oct 2008*;359(18):1932-1940.
- [36] Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology. nov 1978*;75(5):778-782.
- [37] Nagamura T, Tanaka Y, Terayama T, Higashiyama D, Seno S, Isoi N, et al. Fulminant pseudomembranous enterocolitis caused by Klebsiella oxytoca: an autopsy case report. *Acute Med Surg. janv 2019*;6(1):78-82.
- [38] Vella S, Florida M. Antiviral therapy. In: Cohen J, Powderly WG, Berkley SF, et al. *Infectious diseases. New York, NY: Mosby; 2004*, pp. 1387-1394.

LES DIARRHEES MEDICAMENTEUSES

[39] Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, Labbe S, Saint-Hillier Y, Miguet J, et al. Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation* 1998; 66: 1115-1116.

[40] Golconda M, Valente J, Bejarano P, Gilinsky N. Mycophenolate mofetil-induced colonic ulceration in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 1999;31:272-273.

[41] Osterberg RE, See NA. Toxicity of excipients--a Food and Drug Administration perspective. *Int J Toxicol.* oct 2003;22(5):377-380.

[42] Schneider SM. Conduite pratique devant une diarrhée en nutrition entérale. *Nutr Clin Métabolisme.* 1 mars 2003;17(1):51-55.

[43] Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actual Pharm.* 2014;53(534):47-52.