

Une clé qui n'ouvre pas toutes les portes

COVID-19 et diarrhées récidivantes

Dr méd. Lucia Bedatsova^a; Corinne Planchamp^b, PhD; Lucien Roulet^b, PhD; Dr méd. Lila Saiah^a

^a Centre de traitements et de réadaptation, Hôpital de Chamblon, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Chamblon; ^b Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois et de la Broye, Hôpital d'Yverdon, Yverdon-les Bains

Description du cas

Une patiente de 90 ans, connue pour une sténose aortique, une maladie thromboembolique veineuse anticoagulée par apixaban et une hypertension artérielle, sous traitement d'olmésartan, amlodipine et hydrochlorothiazide, se présente aux urgences à l'automne 2020 en raison de diarrhées profuses, nausées et vomissements depuis cinq jours. Le bilan biologique est sans particularité et la PCR SARS-CoV-2 revient positive.

Initialement, des diarrhées dans le contexte d'une infection à SARS-CoV-2 sont retenues. La patiente est hospitalisée et l'évolution est favorable sous lopéramide. Une semaine après le retour à domicile, la patiente présente une récurrence des symptômes digestifs nécessitant un nouveau séjour hospitalier.

Cette fois-ci, l'examen clinique est sans particularité. Le bilan biologique met en évidence une anémie normocytaire, normochrome à 95 g/l, une hypoalbuminémie à 30 g/l, un syndrome inflammatoire avec une protéine C-réactive (CRP) à 33 mg/l sans leucocytose et une insuffisance rénale aiguë de stade KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes») I d'origine prérénale sans trouble électrolytique. La patiente bénéficie d'une hydratation intraveineuse avec mise en suspens de son traitement antihypertenseur et l'évolution est favorable. Son traitement habituel d'olmésartan 20 mg est repris à la sortie.

La patiente est hospitalisée à nouveau après sa sortie d'hôpital pour des plaintes similaires. À son arrivée, elle est hypotendue, normocarde et afebrile. Le statut gastro-intestinal est dans la norme. Un syndrome inflammatoire avec une CRP à 156 mg/l sans leucocy-

tose est mis en évidence, avec une créatininémie à 186 µmol/l.

Question 1

Quel examen de laboratoire est préconisé en premier lieu?

- a) Une coproculture
- b) Un dosage de la calprotectine fécale
- c) Un dosage de l'élastase fécale
- d) Un dosage des anticorps anti-transglutaminase IgA
- e) Toutes les réponses ci-dessus

Une coproculture à la recherche de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia*, des protozoaires, du norovirus et du *Clostridioides difficile* revient négative.

La calprotectine fécale permet de discriminer la présence de lésions muqueuses du tube digestif d'un syndrome fonctionnel. Son élévation doit faire envisager d'autres investigations, notamment endoscopiques [1]. Dans notre cas, elle est dans la norme. Le taux d'élastase fécale est normal, ce qui exclut une insuffisance pancréatique. Les anticorps anti-transglutaminase à la recherche d'une maladie cœliaque sont non significatifs. Tous les examens sont donc nécessaires afin d'exclure les causes les plus fréquentes des diarrhées.

Au vu d'une évolution favorable et des résultats négatifs, l'étiologie la plus probable reste l'infection à SARS-CoV-2. Deux jours après la sortie, les symptômes récidivent avec cette fois-ci un choc hypovolémique et un état fébrile. Au total, la patiente a nécessité quatre hospitalisations pour le même motif entre fin 2020 et début 2021 et elle rapporte une perte de poids de 7 kg (77–70 kg).

Question 2

Dans notre cas, quelle est la prochaine étape du diagnostic la plus pertinente?

- a) Une colonoscopie avec biopsie
- b) Un angio-CT abdominal
- c) Une tomographie par émission de positons (TEP)
- d) Un lavement baryté
- e) Une reprise d'anamnèse avec revue du traitement

Une colonoscopie sur un côlon calmé est effectuée et révèle une diverticulose colique et un dolichocôlon n'expliquant pas la symptomatologie. Les biopsies reviennent dans les limites de la norme, sans argument pour une colite microscopique ou une colite chronique idiopathique. Un angio-CT abdominal ne montre pas d'ischémie mésentérique. Les symptômes étant uniquement digestifs, une TEP n'est pas une imagerie de choix. Un lavement baryté n'est pas proposé, puisque la sensibilité de la colonoscopie est supérieure. Une anamnèse alimentaire et un suivi diététique sont mis en place. Il n'y a pas d'intolérance ni d'allergie alimentaire mise en évidence selon l'anamnèse avec la patiente. La revue du traitement habituel est faite par un pharmacien clinicien. À chaque hospitalisation, le traitement antihypertenseur d'olmésartan est suspendu et relayé par irbésartan durant le séjour. Le traitement habituel d'olmésartan est repris lors de la sortie. À noter que l'olmésartan a été introduit en 2014, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide encore auparavant et l'apixaban à l'automne 2020.

Dans ce cas, la reprise de l'anamnèse est la clé du diagnostic.

Question 3

Quel est le diagnostic différentiel le moins probable?

- a) Une colite induite par l'infection à SARS-CoV-2
- b) Une néoplasie
- c) Des diarrhées médicamenteuses
- d) Une sprue coeliaque
- e) Des troubles fonctionnels intestinaux post-infectieux

Une revue systématique des symptômes gastro-intestinaux présents lors d'une infection à SARS-CoV-2 montre une prévalence globale de diarrhées entre 5 et 10%, bien que les taux varient d'une étude à l'autre. Des études de cohorte rapportent des taux de prévalence entre 20 et 30% [2]. La plupart des études décrivent des symptômes gastro-intestinaux pouvant durer jusqu'à dix jours.

Lors de la troisième hospitalisation, un bilan large est effectué, avec dosages de la chromogranine A, de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) et du taux sérique du peptide vasoactif intestinal (VIP), le tout revenant inférieur au seuil et parlant en défaveur d'une origine oncologique. Une translocation bactérienne est dans ce cas probable.

Le tableau clinique de la maladie coeliaque est vaste. Même si son diagnostic se base sur une biopsie de duodénum, les tests sérologiques sont importants pour le dépistage. Celui-ci se fait par dosage des anticorps IgA et IgG contre la transglutaminase tissulaire (tTG) et contre le peptide désaminé de la gliadine. Cependant, seuls les IgA sont considérés comme hautement sensibles et spécifiques pour la maladie coeliaque. Le dosage IgG est à évoquer chez les patientes et patients avec déficit en IgA [3]. Chez notre patiente, le dosage d'anti-tTG revient inférieur au seuil. De plus, un régime sans gluten a été testé chez la patiente en vain.

Un trouble fonctionnel intestinal peut survenir dans les mois qui suivent une gastro-entérite. La microscopie montre une muqueuse digestive normale et les examens plus approfondis peuvent démontrer un degré discrètement anormal de lymphocytose intra-épithéliale. Ce diagnostic est évoqué chez notre patiente mais la symptomatologie s'arrête lors de chaque hospitalisation, rendant cette hypothèse moins probable [4].

Après avoir exclu la majorité de causes des diarrhées dans les pays industrialisés et après une colonoscopie sans particularité, une diarrhée médicamenteuse est évoquée. En 2012, une étude publiée dans la revue Mayo Clinic avait suggéré une possible association entre l'olmésartan et la survenue d'entéropathie. Celle-ci imite la maladie coeliaque

sur les plans clinique et histologique, mais sans élévation des anti-tTG [5]. Dans ce contexte, un essai de tolérance est réalisé. La patiente reçoit un comprimé d'olmésartan et, une heure plus tard, elle présente des vomissements, des diarrhées ainsi qu'une hypotension avec tachycardie et état fébrile. Le bilan biologique montre une leucocytose à 19,4 G/l avec une CRP à 94,3 mg/l. La patiente est admise aux soins continus en raison d'un choc hypovolémique.

Question 4

Laquelle des informations mentionnées ci-dessous reste inexpliquée?

- a) Les délais d'apparition de diarrhées après les retours à domicile
- b) L'hypoalbuminémie
- c) L'absence d'agent infectieux identifié
- d) La normalité de l'élastase
- e) L'anémie normochrome normocytaire

L'hétéroanamnèse nous rapporte que la patiente possédait quelques comprimés d'irbésartan au domicile, ce qui nous explique les délais entre la prise de l'olmésartan et l'apparition des symptômes digestifs. Une revue systématique de la littérature réalisée par Ianiro G et al. qui analyse onze publications avec 54 patientes et patients sous olmésartan, décrit une anémie normocytaire normochrome avec une hypoalbuminémie chez la plupart des personnes participantes. La durée du traitement par olmésartan était entre six mois et sept ans chez les personnes présentant cette entéropathie. Après l'arrêt de l'olmésartan, tous les patientes et patients présentaient une résolution des symptômes [6].

Discussion

Nous présentons ici le cas d'une réaction digestive sévère, observée après plus de six ans de prise d'olmésartan 20 mg dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2. Le test de provocation a permis de déclencher la même symptomatologie et, depuis l'éviction, il n'y a pas de récurrence de trouble digestif.

Question 5

Quelle affirmation concernant cette entéropathie accompagnée d'un choc hypovolémique est correcte?

- a) Le mécanisme peut être expliqué par un angioœdème lié aux substances libérées par la dégranulation des mastocytes.
- b) Le mécanisme peut être expliqué par un angioœdème causé par la bradykinine
- c) Une prédisposition génétique existe chez certaines personnes.
- d) Le mécanisme reste incertain.
- e) Les réponses c et d sont correctes.

L'angioœdème est le résultat de la libération de médiateurs inflammatoires augmentant ainsi la perméabilité des capillaires et des veinules. Selon l'étiologie, on peut distinguer les angioœdèmes liés aux substances libérées par la dégranulation des mastocytes, qui sont typiquement associés à une urticaire, ce qui n'est pas le cas chez notre patiente. Leur origine est surtout allergique ou anaphylactoïde [7]. Les angioœdèmes induits par la bradykinine sont liés typiquement à la prise des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4).

Concernant la prédisposition génétique, dans l'étude de Rubio-Tapia et al., 72% des patientes et patients avaient un haplotype HLA-DQ2 ou DQ8 [5]. Toutefois, une prédisposition génétique n'est pas cruciale dans le mécanisme physiopathologique. Chez notre patiente, la recherche de l'haplotype revient significative.

Le mécanisme physiopathologique d'entéropathie sur olmésartan reste non élucidé. Une des théories proposées comporte l'action de l'angiotensine sur ses cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs, dont il existe deux types, AT1 et AT2.

Le récepteur AT1 est exprimé dans tout le tube digestif, tandis que le récepteur AT2 se trouve dans le duodénum et le jéjunum. L'angiotensine II favorise l'apoptose des entérocytes en se fixant au récepteur AT2 et par conséquent déclenche une régulation à la hausse d'une protéine pro-apoptotique. L'olmésartan montre une grande affinité pour le récepteur AT1. Quand ces récepteurs sont saturés par les molécules d'olmésartan, l'angiotensine II peut se lier uniquement aux récepteurs AT2, ce qui déclenche un effet pro-apoptotique expliquant l'atrophie villaire que nous retrouvons chez plus de 90% des patientes et patients présentant une entéropathie sur olmésartan [6].

Une autre hypothèse reste une réaction immunologique. Plusieurs études ont montré que l'infection à SARS-CoV-2 entraîne une production plus élevée de cytokines inflammatoires et peut ainsi induire une réponse auto-immune [8]. Dans notre cas, il peut s'agir d'une réaction immunitaire dirigée contre une molécule dérivée de l'olmésartan-medoxomil, qui pourrait déclencher une hypersensibilité envers ce traitement antihypertenseur. Ceci expliquerait que le traitement fût toléré jusqu'à l'infection à SARS-CoV-2.

En conclusion, après avoir exclu les causes les plus fréquentes des diarrhées, il convient d'évoquer des pathologies plus rares telles que l'entéropathie sur olmésartan. En effet, l'origine médicamenteuse est retenue, la symptomatologie s'amendant lors de l'arrêt du traitement

Quel est votre diagnostic?

d'olmesartan. Toutefois, le mécanisme physiopathologique reste incertain.

Réponses

Question 1: e. Question 2: e. Question 3: d.
Question 4: a. Question 5: e.

Correspondance

Dr méd. Lucia Bedatsova
Service des urgences
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[lucia.bedatsova\[at\]chuv.ch](mailto:lucia.bedatsova[at]chuv.ch)

Remerciements

Les auteures et l'auteur remercient la Dre Raboud, médecin assistante du Service de médecine interne des Établissements hospitaliers du Nord vaudois, et le Dr Luiggi, médecin adjoint du Service de réadaptation des Établissements hospitaliers du Nord vaudois, pour les conseils et la relecture de la version initiale.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteures et l'auteur ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Fraga M, Godat S, Nydegger A, Moradpour D, Schoepfer AM. Calprotectine fécale: outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Fecal calprotectin: a diagnostic tool for inflammatory bowel disease]. *Rev Med Suisse*. 2012;8(352):1669–70, 1672–3.
- 2 D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1663–72.
- 3 Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
- 4 de Saussure P, Bertolini D. Troubles fonctionnels intestinaux: apports et limites de la médecine basée sur les preuves [Functional bowel disorders: impact and limitations of evidence-based medicine]. *Rev Med Suisse*. 2006;2(77):1987–91.
- 5 Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(8):732–8.
- 6 Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropa-

thy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):16–23.

7 Petitpierre S, Bart PA, Spertini F, Leimgruber A. Multiples étiologies de l'angioedème [The multiple etiologies of angioedema]. *Rev Med Suisse*. 2008;4(154):1030–4, 1036–8.

8 Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):898–907.



Dr méd. Lucia Bedatsova

Centre de traitements et de réadaptation, Hôpital de Chamblon, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Chamblon