

Olmésartan et entéropathies

Hélène Géniaux

Vigimed, 13 avril 2015

Olmésartan

- Seul : OLMETEC®, ALTEIS®
 - AMM 2003
- Associé
 - hydrochlorothiazide: COOLMETEC®, ALTEIS DUO®
 - AMM 2006 et 2010 (selon dosages)
 - amlodipine : SEVIKAR®, AXELER®
 - AMM 2008

SMR important

ASMR : pas amélioration/autres sartans

FDA (juillet 2013)

- Cas graves d'entéropathies liés à un traitement par olmésartan
- Modification des RCP des spécialités contenant de l'olmésartan

FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil

[View and print full Drug Safety Communication \(PDF - 54KB\)](#)

[en Español](#)

Safety Announcement

Facts about Olmesartan

Additional Information for Patients

Additional Information for Health Care Professionals

Data Summary

References

Safety Announcement

[7-3-2013] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the blood pressure drug olmesartan medoxomil (marketed as Benicar, Benicar HCT, Azor, Tribenzor, and generics) can cause intestinal problems known as sprue-like enteropathy. FDA has approved changes to the labels of these drugs to include this concern.

Symptoms of sprue-like enteropathy include severe, chronic diarrhea with substantial weight loss.

Olmésartan et entéropathie

- Cas typiques
 - Traitement **± récent** (de quelques semaines à plusieurs années)
 - **Diarrhée** (± profuse), **amaigrissement** (± important)
 - **Signes de gravité** : déshydratation, hypotension artérielle sévère/collapsus, insuffisance rénale, hypokaliémie, acidose métabolique
 - Biopsie : **atrophie villositaire**, colite microscopique (lymphocytaire)
 - Régression des troubles à l'arrêt de l'olmésartan (en quelques jours à semaines)
 - Réintroduction de l'olmésartan : réapparition des troubles
- Délais diagnostic longs ; parfois \neq ttt correcteurs non efficaces

Données françaises

- 84 cas dans BNPV 47 F vs 37 H
 - depuis la commercialisation jusqu'au 25 mars 2014
 - âge moyen : 69 ans (42-91 ans); 42% > 75 ans
 - 33 cas « entéropathie confirmée/biopsie »
 - atrophie villositaire (n=26)
 - colite microscopique (n=7)
 - 51 cas « entéropathie » avec diarrhée, chronique, perte de poids, (+/- déshydratation, IR)
 - perte de poids dans 43 % des cas (12 kg en moyenne) (2-40 kg)

Données françaises

- signes de gravité
 - Déshydratation (n=24) +/- IRA (31)
 - Hypokaliémie (16), acidose métabolique (9), dénutrition (8), collapsus (4), *etc.*
- délai moyen de survenue : 19 mois
- ré-administration positive dans 1/4 cas, parfois plusieurs !
- délais diagnostic longs ; parfois \neq ttt correcteurs non efficaces
- évolution : favorable dans 86 % des cas après l'arrêt de l'olmesartan

12 juillet 2014



Point d'Information

Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil

L'olmésartan (Alteis, Alteisduo, Axeler, Olmetec, CoOlmetec, Sevikar) appartient à la famille des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle seul ou en association avec d'autres traitements antihypertenseurs.

L'Agence de santé américaine (FDA) a publié en juillet 2013 une information de sécurité faisant état de cas graves d'entéropathies (atteintes de l'intestin) liés à un traitement par olmésartan et a modifié les résumés des caractéristiques des produits (RCP) contenant de l'olmésartan en conséquence.

Au regard de cette information, et de la description récente de cas similaires en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande qu'un avis soit pris auprès d'un gastro-entérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment). Si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique, l'olmésartan devra être arrêté et remplacé par un autre anti-hypertenseur.

L'Agence va continuer d'évaluer la sécurité de l'olmésartan. L'information relative à ce médicament pourrait donc être amenée à être modifiée en conséquence.

L'Agence de santé américaine (FDA) a publié le 3 juillet 2013 une information relative aux modifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP) contenant de l'olmésartan. Cette modification est liée au fait que ce médicament peut entraîner des entéropathies sévères se traduisant par une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids pouvant parfois entraîner une hospitalisation prolongée. D'autres symptômes peuvent aussi être observés comme des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique¹. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement. Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie coeliaque². Une atteinte colique et gastrique est également possible.

Et les autres ?

- 2013 : étude réalisée à partir des données du SNIIRAM appariées à celles du PMSI
- **sur-risque de malabsorption intestinale chez les patients traités par olmésartan/à ceux traités par IEC**

Document Cnamts/DSES/DESP du 31 juillet 2013. Entéropathies associées à la prise d'Olmésartan
Basson M, Mezzarobba et al. Severe malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide cohort study. Communication orale acceptée pour la Digestive Disease Week 2014 du 3 au 6 mai 2014 à Chicago.

Severe Malabsorption Associated With Olmesartan: A French Nationwide Cohort Study

Mickael Basson, Myriam Mezzarobba, Alain Weill, Philippe Ricordeau, Hubert Allemand, François Alla, Franck Carbonnel

Introduction: Several cases of severe sprue-like enteropathy have been reported in patients treated with Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker (ARB) approved for the treatment of hypertension. The association has been questioned: in the ROADMAP phase 3-trial, the rate of diarrhea was similar in patients who received olmesartan and placebo. The objective of this study was to assess in a large, nation-wide patient cohort, the risk of severe intestinal malabsorption associated with olmesartan, compared with ARBs other than olmesartan or ACEIs. Methods: We identified adult patients who started ARB or ACEI treatment between 2007 and 2012 from the claim database of the main insurance scheme of the French national health insurance (SNIIRAM), which covers approximately 80% of the 66 million inhabitants of France, and the French national hospital episode database (PMSI). Patients with a history (assessed over 12 months prior to treatment initiation) of hospitalization for intestinal malabsorption or celiac disease serology screening or gluten-free dietary product prescription were excluded. Severe intestinal malabsorption was defined by hospitalization with a discharge diagnosis of intestinal malabsorption (ICD-10 code K90). Rate ratios were estimated with a Poisson regression model adjusted for age and sex. Results: 4,546,680 patients summing up to 9,010,303 person-years were included. 218 events were observed. Compared with ACEI, the adjusted rate ratio of severe intestinal malabsorption associated with olmesartan was 2.27 (95% confidence interval 1.59-3.23, $p < 0.0001$). This adjusted rate ratio varied with treatment duration: less than 1 year $RR = 0.87$ (95% CI 0.47-1.6, $p = 0.64$), between 1 and 2 years $RR = 3.20$ (1.58-6.46, $p = 0.001$), 2 years or more $RR = 9.53$ (4.46-20.3, $p < 0.0001$). Compared with other ARBs, the rate ratio of severe intestinal malabsorption associated with olmesartan intake was 3.0 (95% CI 2.1-4.33, $p < 0.0001$). The risk of severe intestinal malabsorption was not significantly different between patients who were prescribed ARBs other than olmesartan and ACEIs. Conclusion: Olmesartan was associated with an increased risk of severe intestinal malabsorption. The increased risk appears after one year of treatment and reaches 9.53 after 2 years of olmesartan. ARBs other than olmesartan were not associated with an increased risk of severe intestinal malabsorption.

Et les autres individuellement ?

2014 : étude CNAM-TS

Objectif: évaluer le risque de malabsorption intestinale associé à **chaque sartan** comparativement aux IEC

| | Risque relatif | IC 95 % | p-value |
|--------------------|----------------|----------------------|------------------|
| Âge | | | |
| 18-39 ans | 1,90 | [0,98 ; 3,69] | 0,0584 |
| 40-49 ans | 1,38 | [0,85 ; 2,24] | 0,1893 |
| 50-59 ans | | | |
| 60-69 ans | 1,22 | [0,82 ; 1,81] | 0,3377 |
| 70-79 ans | 1,35 | [0,90 ; 2,03] | 0,1513 |
| 80 ans + | 1,12 | [0,70 ; 1,80] | 0,6393 |
| Sexe | | | |
| Homme | | | |
| Femme | 1,41 | [1,07 ; 1,85] | 0,0146 |
| Traitement* | | | |
| IEC | | | |
| Candésartan | 0,78 | [0,48 ; 1,27] | 0,3216 |
| Irbésartan | 0,84 | [0,54 ; 1,30] | 0,4312 |
| Losartan | 0,85 | [0,41 ; 1,76] | 0,6627 |
| Olmésartan | 2,27 | [1,59 ; 3,23] | <,0001 |
| Telmisartan | 0,92 | [0,49 ; 1,72] | 0,7864 |
| Valsartan | 0,55 | [0,33 ; 0,92] | 0,0225 |

Mécanisme

- Non élucidé
- Délais longs et génotype HLA-DQ2/DQ8
→ **réaction d'HS retardée localisée ou réaction immunitaire à médiation cellulaire...** mais cas avec délais courts existent
- TGF β : maintien de l'homéostasie intestinal; action serait inhibée par sartans **mais...pas d'effet de classe**

Références

Rubio-Tapia A et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc 2012 ; 87: 732-8

DeGaetani M et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. Am J Gastroenterol 2013 ; 108: 647-53

Nunge D et al. Entéropathie severe avec atrophie villositaire associée à la prise d'olmésartan médoxomil. Therapie 2013 ; 68 : 419-21

Théophile H et al. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. Dig Liver Dis 2014 ; 46 : 465-9

Entéropathies associées à la prise d'Olmésartan. Document Cnamts/DSES/DESP du 31 juillet 2013

Basson M et al. Severe malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide cohort study. Gastroenterology 2014 ; 146: S-1-S-1099

<http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2814%2960411-X/pdf>

Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies - Etude CNAMTS-DSES-DESP (18/03/2014) - Rapport (27/03/2014)

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/86df2a7de9076570e41b3a54b9e75085.pdf

Au total

- Signaux +++
- Données internationales concordantes
- Cas graves (patients âgés, hospitalisation)
- Alternatives : autres sartans

- En pratique, diarrhée (chronique) sans étiologie retrouvée chez un malade traité
 - Penser à **arrêter olmesartan !**
 - Déclaration de pharmacovigilance