



**HAL**  
open science

# Toxicité des AINS pour les patients MICI : mythe ou réalité ?

Amélie Perrone

► **To cite this version:**

Amélie Perrone. Toxicité des AINS pour les patients MICI : mythe ou réalité ?. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01074778

**HAL Id: dumas-01074778**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074778>**

Submitted on 15 Oct 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année 2014

N°

**Toxicité des AINS pour les patients MICI :  
mythe ou réalité ?**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE

**DIPLÔME D'ETAT**

PERRONE Amélie

Née le 14/05/1989 à ETAMPES

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 29 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

M. le Pr Christophe RIBUOT, Professeur de Physiologie et Pharmacologie, Directeur de l'UFR de Pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble

Membres :

Mme le Dr Magalie BAUDRANT-BOGA, Praticien Hospitalier, pôle Pharmacie et Digidune, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble

M. le Pr Bruno BONAZ, PUPH, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalo-Universitaire de Grenoble & UFR de Médecine, Université Joseph Fourier

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DPT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Abcène	D3	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM - UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1 juillet 2014

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S UMR 5075 CNRS
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
AHU	FILIOI (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaële	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emerite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX -TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	iRTSV UMR 5249 CEACNRSUJF
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi-TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »  
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »  
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »  
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »  
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »  
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1juillet 2014

MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emerite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	IAB-CR INSERM / UJF U823
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

AGIM : Age – Imagerie – Modélisation

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

IAB : Institut Albert Bonniot

IBS : Institut de Biologie Structurale

CEA : Centre Energie Atomique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRJ : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse

EAM : équipe d'accueil mixte

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

IRTSV : Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour la Vivant

JR : Jean Rogot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmacologiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SIS : Santé-Individu-Société

SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation

StEMBi : Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimétiques et Biotechnologies

THEMAS : Epidémiologie et méthodologie de la recherche clinique

THEREX : Thérapeutique Recombinante Expérimentale

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

\*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1 juillet 2014

## **Remerciements**

**Au Professeur Christophe RIBUOT,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

**Au Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA,**

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail. Merci pour vos conseils, votre implication et le temps que vous avez consacré à l'élaboration de cette thèse.

**Au Professeur Bruno BONAZ,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et pour votre présence dans ce jury.

**A mes parents, Isabelle et Pascal,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui !

**A ma sœur, Adèle,**

Tu a toujours su m'encourager, j'espère pouvoir t'apporter autant que ce que tu m'apportes chaque jour. Tu es la meilleure des sœurs !

**A mon beau-frère, Arthur,**

Pour me supporter quand je « squatte encore » chez vous !

**A mes grands-parents, Bernadette et Jean, ainsi qu'à ma mamie, Elise,**

Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté, votre présence a toujours été une source de bonheur et de stabilité pour moi.

**A mes oncles et tantes et bien sûr à mes cousins :** Lucile, Adrien, Mélissa, Clément, Clara, Flore, Julia, Anaëlle, Apolline, Louise et Charlotte. Merci pour vos encouragements et pour le bonheur que vous m'apportez dès que l'on se retrouve tous ensemble !

**A mes amis,**

Alice, Audrey M, Audrey R et Romain, Bé ,Camille et sa famille, Claudie, Estelle, Geoffrey, Guillaume, Fanny, Flavie et Gab, Joanne, Maroa A, Maroi M, Vanessa et tous les autres ! Déjà plein de souvenirs ensemble... le meilleur reste à venir !

**A mes collègues de la pharmacie,**

Audrey, Cécile, Chris, Isa, Elodie, Eloïse, Héloïse, Juliette, Sylvie A et Sylvie B. Merci pour votre soutien pendant ces derniers mois de vie étudiante !



# Table des matières

<b>Liste des principales abréviations .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>Partie 1 : Généralités sur les MICI .....</b>	<b>14</b>
1. Définition.....	14
2. Epidémiologie.....	15
3. Etiologie.....	15
3.1. Facteurs génétiques .....	15
3.2. Facteurs environnementaux.....	16
4. Physiopathologie .....	17
4.1. Signes cliniques.....	18
4.2. Manifestations extra-digestives.....	19
4.3. Complications des MICI .....	22
5. Anato-pathologie des MICI.....	24
5.1. Topographie des lésions .....	24
5.2. Aspects macroscopiques et microscopiques des lésions .....	25
6. Diagnostic .....	25
7. Traitement des MICI .....	26
7.1. Prise en charge diététique et nutritionnelle .....	26
7.2. Traitement médical (14).....	27
7.3. Traitement chirurgical .....	32
7.4. L'utilisation des AINS par les patients MICI.....	33

<b>Partie 2 : Pharmacologie des AINS.....</b>	<b>34</b>
1. Introduction .....	34
2. Métabolisme des eicosanoïdes.....	35
2.1. Définition .....	35
2.2. La biosynthèse des eicosanoïdes .....	35
3. Mécanisme d'action des AINS .....	39
3.1. Mécanisme d'action .....	39
3.2. Propriétés des AINS .....	40
4. Classification des AINS.....	41
5. Indications thérapeutiques .....	44
4.1. Indications de l'acide acétylsalicylique.....	44
4.2. Indications des AINS .....	44
6. Pharmacocinétique des AINS .....	45
6.1. Absorption.....	45
6.2. Distribution.....	46
6.3. Métabolisme .....	46
6.4. Elimination .....	46
8. Effets indésirables.....	47
7. Contre-indications .....	48
8. Toxicité des AINS sur le tube digestif.....	49
8.1. Introduction .....	49
8.2. Facteurs de risque de complications digestives.....	49
8.3. Toxicité œsophagienne des AINS non sélectifs.....	49
8.4. Toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs.....	50
8.5. Toxicité intestinale des AINS non sélectifs .....	51
8.6. Toxicité colo-rectale des AINS non sélectifs.....	55
9. Toxicité digestive des coxibs.....	56

9.1. Toxicité gastroduodénale .....	57
9.2. Toxicité intestinale .....	57
<b>Partie 3 : Rôle des AINS dans l'initiation des MICI et/ou dans le déclenchement des poussées.....</b>	<b>58</b>
1. Introduction .....	58
2. Méthodologie : recherche bibliographique.....	58
3. Résultats : relations entre AINS & MICI .....	60
3.1. Articles traitant de l'effet des AINS non sélectifs sur les MICI : 5 articles sélectionnés .....	61
3.2. Articles traitant de l'effet des coxibs sur les MICI : 4 articles sélectionnés .....	68
<b>Partie 4 : Discussion .....</b>	<b>72</b>
1. Analyse des études.....	72
1.1. Articles relatifs aux AINS non sélectifs .....	72
1.2. Articles relatifs aux coxibs .....	74
1.3. Articles de synthèse.....	75
2. En pratique.....	76
3. Information des professionnels de santé.....	77
4. Information des patients .....	78
5. Informations disponibles sur l'AFA .....	79
5.1. Les fiches pratiques sur le site de l'AFA .....	79
5.2. L'application « AFAMICI » .....	79
6. Proposition d'une fiche pratique.....	80
<b>Conclusion .....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>86</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>96</b>

## Liste des principales abréviations

AFA : Association François Aupetit

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

COX : Cyclooxygénase

DCI : Dénomination commune internationale

IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton

LOX : Lipooxygénase

LP : libération prolongée

LT : Leucotriène

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

MC : Maladie de Crohn

OTC : Over-the-counter

PG : Prostaglandine

RCUH : Rectocolite ulcéro-hémorragique

TNF : Tumor necrosis factor

TX : Thromboxane

## Liste des figures

Figure 1 : Etiologie des MICI (15) .....	18
Figure 2 : Les arthropathies périphériques (21).....	20
Figure 3 : Agents infectieux à l'origine de colites.....	26
Figure 4 : Structure de l'acide arachidonique .....	35
Figure 5 : Biosynthèse des eicosanoïdes : la voie des COX et LOX (62) (54) .....	36
Figure 6 : Mécanisme d'action des AINS (65) .....	39
Figure 7 : Sélectivité relative des AINS (71) .....	40
Figure 8 : Mécanismes possibles pour expliquer la toxicité intestinale des AINS non sélectifs (91) .....	52
Figure 9 : Le cycle entéro-hépatique des AINS et ses effets (92) .....	54

## Liste des tableaux

Tableau 1: Critères de sévérité de Truelove et Witts.....	19
Tableau 2 : Aspects macroscopiques et microscopiques.....	25
Tableau 3 : Les aminosalicylés.....	28
Tableau 4 : Les corticoïdes.....	29
Tableau 5 : Les immunosuppresseurs.....	30
Tableau 6 : Les anti-TNF $\alpha$ .....	31
Tableau 7 : Les antibiotiques.....	32
Tableau 8 : Effets physiologiques des principaux eicosanoïdes (62) (66) .....	38
Tableau 9 : Classification chimique des AINS administrés par orale .....	41
Tableau 10 : Classification chimique des AINS administrés par voie injectable.....	43
Tableau 11 : Classification chimique des AINS administrés par voie rectale.....	43
Tableau 12 : Classification chimique des AINS administrés par voie cutanée .....	43
Tableau 13 : Classification chimique des AINS administrés par voie ophtalmique .....	44
Tableau 14 : Passage systémique des AINS par voie topique (73) .....	46
Tableau 15 : Demi-vie des AINS (55).....	47
Tableau 16 : Récapitulatif de la toxicité des AINS non sélectifs sur le tube digestif .....	56

## Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont des pathologies digestives qui affectent principalement les sujets jeunes et concernent actuellement près de 2.5 millions de personnes en Europe. La clinique est majoritairement digestive et l'évolution de ces maladies se fait par période de poussées. Leur étiologie reste inconnue mais implique l'interaction entre différents facteurs : une susceptibilité génétique individuelle, un environnement extérieur particulier, la flore intestinale microbienne et une réponse immunitaire inappropriée. Ainsi des facteurs environnementaux tels que le tabac, une appendicectomie, le stress ou encore la prise d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) peuvent jouer un rôle dans leur apparition.

En plus de la symptomatologie digestive, liée à l'inflammation chronique de la muqueuse digestive, des manifestations extra-intestinales peuvent être retrouvées chez ces patients. Les manifestations ostéoarticulaires sont les plus fréquentes et peuvent être responsables, en plus des douleurs liées à l'inflammation intestinale, de la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoires notamment d'AINS prescrits et/ou utilisés en automédication.

Les AINS sont la classe thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans le monde de par leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégante. Ils sont néanmoins responsables d'une toxicité digestive qui limite leur utilisation. Cette toxicité touche l'estomac mais également les intestins, le côlon ainsi que le rectum. De nombreuses études ont suggéré l'existence d'un lien entre l'utilisation d'AINS et l'apparition d'une poussée de MICI.

En s'appuyant sur des données bibliographiques, ce travail, après un rappel sur les MICI et les AINS, décrit la physiopathologie et la clinique de la toxicité digestive des AINS puis, fait le point des données de la littérature disponibles sur le rôle des AINS dans la survenue des MICI ainsi que dans l'apparition de poussées afin de proposer une action de communication auprès des patients, de leur entourage et des professionnels de santé.

# Partie 1 : Généralités sur les MICI

## 1. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et les colites indéterminées. Elles sont caractérisées par une inflammation chronique du tube digestif, dont la localisation est différente : pour la MC l'inflammation pourra toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus alors que pour la RCUH, l'inflammation sera localisée au niveau du côlon et du rectum. Les MICI sont des maladies qui évoluent durant toute la vie, avec des phases d'intensité variables : des périodes de poussées, de fréquence et de durée variables, entrecoupées de période de rémission. La clinique est majoritairement dominée par des manifestations digestives, de types douleurs abdominales, diarrhées, associée à une baisse de l'état général. Les MICI peuvent s'accompagner de manifestations extradigestives, c'est-à-dire qui impliquent des organes autres que ceux du système digestif et qui seront à l'origine d'atteintes ostéoarticulaires, cutanées, ophtalmologiques ou hépatiques. La MC, comme la RCUH, affectent préférentiellement les sujets jeunes de 20 à 30 ans mais elles peuvent apparaître à tout âge y compris chez l'enfant et la personne âgée.

Les MICI constituent un problème de santé publique considérant leur fréquence, leur évolution chronique et leur sévérité potentielle. Actuellement elles concernent plus de 200 000 patients en France et 2.5 millions en Europe, selon l'AFA (1). Elles font partie des affections de longue durée prises en charge à 100 % par l'assurance maladie dans leur formes évolutives.

Des interventions chirurgicales sont souvent nécessaires dans la prise en charge de ces maladies : durant les trente dernières années, 40 % à 50 % des patients atteints de MC ont nécessité une intervention chirurgicale majeure dans les 10 ans suivant le diagnostic (2). Le risque d'être opéré au cours d'une RCUH est de l'ordre de 25 % au bout de 25 ans d'évolution (3).

Les MICI sont également un facteur de risque de développer un cancer colorectal, qui représente un sixième des décès liés à la RCUH d'où l'importance de stabiliser la maladie et de réaliser une surveillance régulière (4).



Les MICI sont des maladies chroniques qui peuvent altérer la qualité de vie du patient en touchant à la fois des dimensions physiques, psychologiques, familiales et sociales (5).

## **2. Epidémiologie**

La répartition des MICI est inégale dans le monde : elles sont plus fréquentes dans les pays de l'hémisphère Nord que dans les pays de l'hémisphère Sud, excepté la Nouvelle-Zélande et l'Australie. Les MICI sont plus fréquemment retrouvées dans les pays industrialisés. Il existe à l'échelle mondiale un gradient de fréquence Nord-Sud, la fréquence augmentant quand on se rapproche du Nord. Ce gradient est retrouvé au niveau de l'Europe où les MICI sont moins fréquentes dans les pays autour de la méditerranée que dans les pays plus au nord (6).

L'incidence est variable selon les pays. En France, l'incidence de la MC est de 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an alors qu'elle est de 4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an pour la RCUH. La prévalence est estimée à environ 1/ 1000 habitants (3). Les MICI peuvent débuter à tout âge et sont souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans. Les enfants représentent 15 % des cas de MICI (1).

Les femmes et les hommes ont quasiment la même probabilité de développer une MC ou une RCUH. En se basant sur les données statistiques fournies par l'assurance maladie concernant les ALD en 2012 : 55.8 % de femmes contre 44.2 % d'hommes sont atteints de MICI, avec une moyenne d'âge de 47 ans (7).

## **3. Etiologie**

L'étiologie des MICI reste inconnue et implique l'interaction entre différents facteurs : une susceptibilité génétique individuelle, un environnement extérieur particulier (comme le tabac, le stress...), la flore intestinale microbienne et une réponse immune inappropriée.

### **3.1. Facteurs génétiques**

Les MICI ne sont pas des maladies héréditaires, mais des facteurs génétiques interviennent dans leur apparition. Des individus ayant un ou plusieurs membres de leur famille souffrant de MICI ont plus de risque de voir apparaître la maladie. Ainsi la fréquence des formes familiales de MICI varie entre 8 et 40 % selon les études et est plus importante pour la MC que pour la RCUH (8).

Une prédisposition génétique aux MICI serait liée à l'altération d'un ou plusieurs gènes, portés sur des chromosomes différents. Notamment le gène NOD2 ou CARD15, porté par le chromosome 16, qui est un gène de susceptibilité, retrouvé chez certains patients ayant une MC. Ce gène est impliqué dans l'immunité innée : il code pour une protéine transmembranaire de l'épithélium digestif capable de reconnaître les composants bactériens et de moduler la réponse immunitaire (9). Des études récentes ont identifié plus de 160 gènes de susceptibilité associés aux MICI notamment les gènes *ATG16L1* et *IRGM* qui sont des gènes ayant un rôle dans l'autophagie (10).

### **3.2. Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la survenue et l'évolution des MICI. Certains de ces facteurs sont considérés comme des facteurs de risque de déclencher une maladie ou de favoriser des poussées.

#### **➤ *Le tabac***

C'est le facteur environnemental le mieux identifié. Dans le cadre de la MC, il a été démontré qu'un tabagisme actif augmente le risque de voir apparaître la maladie, à l'inverse le tabac serait un facteur protecteur de la RCUH (11). Il a également un rôle dans l'évolution de la maladie, en effet pour la MC, il augmente le risque de ré-intervention après chirurgie et la fréquence de recours aux traitements immunosuppresseurs. A l'inverse, pour la RCUH, le tabagisme diminue le risque d'apparition de la maladie (12).

#### **➤ *L'appendicectomie***

Un antécédent d'appendicectomie, avant l'âge de 20 ans, est associé à un faible risque de développer une RCUH, alors qu'il ne modifie pas le risque de développer une MC (11).

#### **➤ *L'alimentation***

Les MICI sont plus fréquemment retrouvées dans les pays industrialisés où l'alimentation est globalement plus riche en sucres et appauvrie en fibres. L'alimentation riche en sucres, en glucides raffinés, en acides gras  $\omega 6$  et pauvre en fruits et légumes augmente le risque de développer une MICI, en particulier une MC (6).

#### **➤ *La vitamine D***

Les personnes atteintes de MICI ont généralement des carences en vitamine D. La vitamine D a un rôle dans le métabolisme du calcium mais aussi dans l'immunité. En effet, des

études suggèrent qu'elle aurait un rôle immunologique et qu'un déficit en vitamine D pourrait contribuer à un risque de déclencher une MICI (10) (13).

➤ ***Les agents infectieux***

L'activation du système immunitaire pourrait faire intervenir différents facteurs microbiens, qui seraient impliqués dans l'initiation et/ou la persistance des lésions. Ainsi *Escherichia coli*, le virus de la rougeole, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* pourraient jouer un rôle dans la l'apparition des MICI, mais cela n'a pas encore été démontré (3).

➤ ***Les facteurs psychologiques***

Le stress est considéré comme un facteur aggravant, comme les états d'anxiété ou de dépression, il peut favoriser l'exacerbation des symptômes et l'apparition de poussées (14).

➤ ***Les traitements***

Une association positive a été démontrée entre les utilisatrices de contraceptifs oraux et le risque de développer une MICI. Ce risque serait modéré et semble être lié à l'exposition et au dosage du contraceptif (6). L'effet des contraceptifs oraux dans le risque de voir apparaître une MICI serait lié aux lésions thrombotiques vasculaires gastroduodénales ainsi qu'à l'action pro-inflammatoire des estrogènes. Ceux-ci agissent comme des activateurs de l'immunité et augmentent la production de TNF par les macrophages.

Les AINS pourraient également jouer un rôle dans l'apparition des MICI. La plus part des publications évaluent les AINS comme des facteurs déclencheurs de ces maladies ou déclencheurs des poussées, mais d'autres études trouvent des résultats plus controversés.

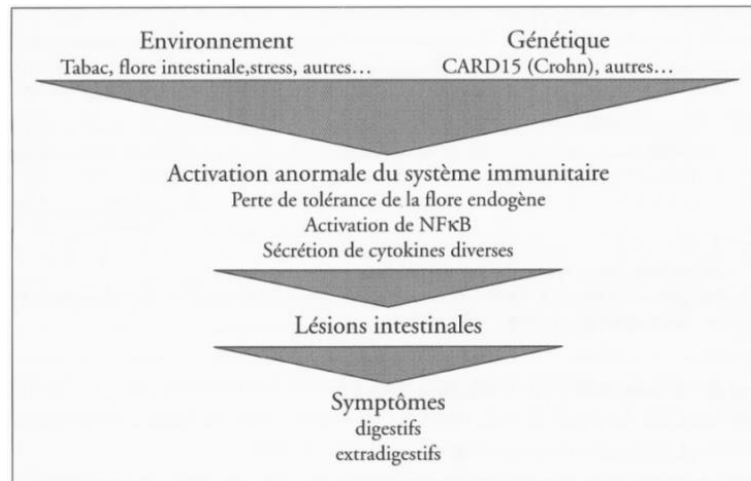
Ce travail se propose donc d'approfondir les données existantes sur ce sujet afin de mieux comprendre par quel mécanisme les AINS pourraient déclencher une MC et/ou une RCUH ou des poussées de ces maladies, d'envisager l'impact de la dose, de la durée ...et de proposer une conduite à tenir pour les professionnels de santé et les patients.

#### **4. Physiopathologie**

Les MICI sont caractérisées par une inflammation chronique de la muqueuse intestinale, due à l'activation prolongée et inappropriée du système immunitaire. La cause exacte de cette activation est, à ce jour, inconnue mais elle serait probablement due à une modification de la barrière épithéliale notamment une augmentation de la perméabilité intestinale, qui entrainerait le passage d'antigènes contenus dans la lumière du tube

digestif. L'activation des cellules intestinales qui sont impliquées dans la réponse immunitaire entraîne la production, en grande quantité, de cytokines inflammatoires notamment le TNF $\alpha$  ou *tumor necrosis factor* et l'interleukine 8 (IL-8), qui vont être impliquées dans les lésions intestinales des patients.

**Figure 1 : Etiologie des MICI (15)**



#### 4.1. Signes cliniques

Les signes cliniques des MICI sont variés et dépendent de la localisation, du type de lésions et de l'activité de la maladie. Ils seront essentiellement d'ordre digestifs mais des signes généraux, communs à la MC et à la RCUH, seront présents : amaigrissement, asthénie et/ou retard statu-pondéral chez l'enfant.

##### 4.1.1 Signes cliniques de la MC

Pour la MC, qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, les lésions sont dites transmursales car elles vont concerner l'ensemble de la paroi. La topographie des lésions va déterminer l'expression clinique de la maladie. La diarrhée est la manifestation clinique principale, plusieurs mécanismes peuvent être impliqués : atteinte intestinale et/ou colique étendue, résection intestinale, malabsorption des acides biliaires et/ou colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle. Les diarrhées peuvent s'accompagner d'émissions de sang ou de glaires. Les douleurs abdominales sont fréquentes, de type et d'intensité variables. La MC se caractérise également par la présence d'atteintes péri-anales, qui donne lieu à des ulcérations, fissures, fistules et/ou abcès. Elles s'observent à n'importe quel stade de la maladie.

#### 4.1.2 Signes cliniques RCUH

Pour la RCUH, l'atteinte de la paroi reste limitée à la muqueuse et sous muqueuse. Les signes cliniques dépendent de l'étendue des lésions et associent diarrhées, rectorragies, émissions glaireuses, douleurs abdominales, principalement localisées au niveau de l'hypochondre droit et en péri ombilical. Un syndrome rectal, qui associe faux besoins, impériosité et ténésmes, peut être observé notamment chez les patients atteints de rectite.

#### 4.1.3 Indices d'activités des MICI

Plusieurs types de scores ont été développés afin d'évaluer la sévérité, l'évolutivité des MICI et d'apprécier l'efficacité des traitements (8). Le score de Truelove et Witts par exemple reflète l'activité de la maladie et permet de déterminer si le patient est en poussée légère, moyenne ou sévère pour la RCUH (16).

**Tableau 1: Critères de sévérité de Truelove et Witts**

Sévérité de la poussée	Sévère	Modérée	Légère
Nombre d'évacuations sanglantes /jour	≤ 4	entre 4 et 5	≥ 6
Température vespérale	>37,5 °C 4j/4 >37,8 °C 2 j/4	fièvre légère et inconstante	absence de fièvre
Fréquence cardiaque	≥ 90 /mn	entre 60 et 90 /mn	absence de tachycardie
Taux d'hémoglobine	≤ 75% de la normale	> 75% de la normale	normale
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	≥ 30 mm	entre 20 et 29 mm	< 20 mm

Concernant la MC, l'indice d'activité le plus connu est le CDAI ou Crohn's Disease Activity Index (annexe 1). C'est un score essentiellement basé sur une évaluation clinique qui est utilisé dans la majorité des grands essais cliniques (16). Il permet de définir si la MC est inactive, active ou sévère (8).

#### 4.2. Manifestations extra-digestives

Les manifestations extra-digestives sont relativement fréquentes, elles concernent 21 à 41 % des patients selon les études (17). On distingue les manifestations ostéoarticulaires, cutanéomuqueuses, oculaires et hépatobiliaires.

La recherche de la présence de manifestations ostéoarticulaires potentielles sera d'autant plus justifiée qu'elles peuvent être à l'origine d'une utilisation d'AINS sur prescription et/ou en automédication.

#### 4.2.1 Manifestations ostéoarticulaires

Les atteintes ostéoarticulaires sont les manifestations les plus fréquentes. Elles sont retrouvées chez 10 à 35 % des patients, majoritairement chez ceux atteints de MC (18). On peut distinguer deux types (19) :

- Les arthropathies périphériques, qui peuvent concerner toutes les articulations, mais qui sont généralement localisées au niveau des chevilles, poignets, genoux, coudes et articulations métacarpo-phalangiennes. Les symptômes vont précéder les poussées digestives, évoluer en même temps ou être postérieurs. Les atteintes articulaires peuvent être associées à d'autres manifestations extra-digestives en particulier l'érythème noueux et l'uvéite. L'arthrite de type 1 dite pauci-articulaire se différencie de l'arthrite de type 2 dite poly-articulaire essentiellement par un profil d'évolution différent (20).

**Figure 2 : Les arthropathies périphériques (21)**

	Type 1 : arthrites Pauci-articulaire	Type 2 : arthrites Poly-articulaire
Nombres d'articulations	< 5	> 5
Type	Atteinte asymétrique des grosses articulations (genoux, chevilles)	Atteinte symétrique de petites articulations
Durée	Semaines	Mois à années
Activité de la MICI	Evolution contemporaines de poussées de la maladie	Evolution vers la chronicité, indépendante de l'atteinte digestive
Gènes de susceptibilité	HLA-B27 HLA-B35	HLA-B44
Association	Erythème noueux, uvéite	Uvéite

- Les arthropathies axiales, touchent la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques. Elles évoluent de façon indépendante de la MICI. La sacro-illite est une forme typique de rhumatisme axial. Elle est asymétrique et se caractérise par une douleur lombaire ou fessière. Généralement asymptomatique, elle touche

néanmoins 25 à 50 % des patients ayant une MC (22). Elle n'est pas associée au HLA-B27, à la différence de la spondylarthrite ankylosante, une arthropathie axiale fréquemment associée à la présence cet antigène (23). La spondylarthrite ankylosante se manifeste par des douleurs rachidiennes accompagnées d'une raideur au niveau du dos et d'une réduction de la mobilité.

Une ostéopénie est présente chez près de 50 % des patients atteints de MICI et un stade d'ostéoporose observé dans 15 % des cas (22). La cause de la déminéralisation chez ces patients est vraisemblablement multifactorielle : dénutrition (carences), inflammation chronique et/ou corticothérapie.

La prise en charge de ce type de complications fait appel à des médicaments antalgiques dont les AINS qui sont particulièrement efficaces dans l'arthropathie axiale (24). Malgré les « recommandations » des experts mentionnant d'éviter l'utilisation des AINS chez les patients MICI, cette alternative thérapeutique reste proposée (21,23).

#### **4.2.2 Manifestations cutanéomuqueuses**

L'érythème noueux, le *Pyoderma gangrenosum* et les aphtes sont les manifestations cutanéomuqueuses les plus retrouvées au cours des MICI (25). Elles sont habituellement liées à l'activité de la maladie mais peuvent cependant évoluer de façon indépendante.

- L'érythème noueux correspond à un nodule douloureux de 1 à 5 cm situé sur la face antérieure des jambes, ou plus rarement sur le tronc ou la face. C'est la manifestation cutanée la plus associée aux MICI, elle touche environ 2 à 20 % des patients (22). Les femmes sont souvent plus affectées que les hommes. L'érythème noueux est typiquement associé à des poussées de MICI mais n'a pas de lien avec leur sévérité ou leur extension (18).
- Le *Pyoderma Gangrenosum* est une dermatose inflammatoire caractérisée par une ulcération douloureuse. La lésion initiale est une pustule qui s'étend progressivement pour former une ulcération indolore. Elle est située le plus souvent au niveau des membres inférieurs mais peut affecter n'importe quelle partie du corps.

- L'aphtose buccale concerne jusqu'à 20 % des patients atteints de MICI et répond généralement bien au traitement (18).

#### **4.2.3 Manifestations ophtalmologiques**

- L'uvéïte est l'atteinte la plus fréquente, souvent associée à des manifestations articulaires ou cutanéomuqueuses. Elle se caractérise par un œil rouge et douloureux associé à une baisse de l'acuité visuelle (22).

- L'épisclérite est une inflammation de l'épisclère qui n'affecte pas l'acuité visuelle, généralement associée à une démangeaison oculaire.

#### **4.2.4 Manifestations hépatobiliaires**

- La cholangite sclérosante primitive est une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatique. Elle est associée à une MICI dans 80 % des cas (26). L'évolution se fera de manière indépendante de l'atteinte digestive. Cette maladie hépatobiliaire reste rare chez les patients MICI mais peut se compliquer d'un cholangiocarcinome et augmente le risque de cancer colorectal (27).

- La stéatose est une atteinte hépatique observée chez 40 % des patients atteints de MICI. Elle reflète en général la sévérité de la maladie (22).

#### **4.2.5 Autres manifestations**

Des manifestations hématologiques de type anémie peuvent être également observées. L'anémie est souvent multifactorielle : malabsorption, saignements chroniques et/ou inflammation. Elle touche entre 40 et 70 % des patients (22).

Les manifestations thromboemboliques notamment la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont fréquentes dans les populations MICI. Les patients MICI ont trois fois plus de risque de développer une thromboembolie veineuse que la population générale (18). Le risque est maximal en période de poussée mais reste néanmoins présent en l'absence de symptomatologie intestinale (22).

### **4.3. Complications des MICI**

Lors de l'évolution de la maladie, suite à l'alternance de phases de poussée et de phases de rémission, des complications digestives peuvent apparaître :



#### **4.3.1 Complications digestives de la MC**

- Les sténoses résultent d'une inflammation chronique entraînant un excès de fibrose via l'activation des cellules musculaires lisses et des fibroblastes (28). Elles peuvent conduire à des tableaux d'occlusions aiguës ou chroniques (26).
- Les fistules sont des lésions qui vont relier deux segments de l'intestin ou l'intestin avec un autre organe à proximité. Ainsi les fistules peuvent être entéro-entérique, entéro-cutanée, entéro-vésicale, entéro-colique ou entéro-vaginale. Elles affectent 25 % des patients atteints de MC et vont être à l'origine d'infections et/ou d'abcès (29).

La MC est caractérisée lors de son diagnostic par son phénotype selon trois catégories:

- Le phénotype sténosant caractérisé par la formation de sténose notamment au niveau de l'intestin grêle (environ 17 %).
- Le phénotype fistulisant caractérisé par la présence de fistules.
- Le phénotype inflammatoire (non sténosant-non fistulisant) qui correspond au phénotype le plus fréquemment retrouvé (environ 70 %).

Cependant, la majorité des patients atteints de MC développe une complication de type sténose et/ou fistule, même si ce n'était pas le phénotype initial (30).

#### **4.3.2 Complications digestives de la RCH**

Le mégacôlon toxique (dilatation du côlon supérieure à 6 cm) est une complication qui traduit un état pré-perforatif et constitue une urgence chirurgicale (31). L'apparition de sténoses est une complication rare au cours des RCUH (entre 3 et 11 %) et doit faire rechercher un cancer (32).

#### **4.3.3 Dénutrition et carences**

Les manifestations de dénutrition et carences sont fréquentes chez les patients MICI : environ 75 % des patients hospitalisés pour une MC sont dénutris (33). Plusieurs facteurs sont en cause : une diminution des apports alimentaires, en lien avec la présence de nausées, de douleurs abdominales ou de l'inappétence ; une malabsorption, notamment au niveau de l'intestin grêle pour la MC ; des modifications du métabolisme dont, par exemple, une augmentation du métabolisme énergétique ; ou encore des pertes digestives dues aux diarrhées, aux saignements et aux entéropathies exsudatives (34).

Ces manifestations sont directement liées au degré d'atteinte ainsi qu'à la localisation : elles seront plus fréquentes en cas d'atteinte de l'intestin grêle qui est le principal site d'absorption des nutriments et oligoéléments (14).

#### ***4.3.4 Risque de cancer colorectal***

Le cancer colorectal représente 15 % des causes de décès au cours des MICI (35). Le risque de développer un tel cancer dépendra de l'étendue de l'atteinte colique, de l'évolution de la maladie et de l'existence d'une cholangite sclérosante associée (26).

## **5. Anatomopathologie des MICI**

Les caractéristiques lésionnelles vont être utilisées pour différencier une MC d'une RCH.

### **5.1. Topographie des lésions**

Pour la MC, l'ensemble du tube digestif peut être atteint : de la bouche à l'anus. Les localisations les plus fréquemment retrouvées sont :

- L'atteinte isolée de l'iléon : partie terminale de l'intestin grêle (25 %).
- L'atteinte isolée du côlon (35 %).
- L'atteinte iléo-colique : atteinte contiguë de l'iléon et de la première partie du côlon (25 %).

Pour la RCH, l'atteinte concernera tout ou une partie du côlon et du rectum. Au moment du diagnostic, l'atteinte concerne :

- Le rectum, plus ou moins le côlon sigmoïde pour 1/3 des patients.
- La partie gauche du côlon pour 1/3 également des patients.
- La quasi-totalité du côlon pour 1/3 des patients.

## 5.2. Aspects macroscopiques et microscopiques des lésions

**Tableau 2 : Aspects macroscopiques et microscopiques**

	MC	RCH
Atteinte de la paroi	Continue ou intermittente, avec intervalle de muqueuse saine	Continue à partir du rectum, sans intervalle de paroi saine
<b>Au niveau macroscopique</b>		
Ulcération de la muqueuse	Ulcération aphtoïdes : petites ulcérations superficielles siégeant sur une muqueuse saine	Aspect inflammatoire continu, parsemé d'ulcération de profondeur variée
Fistules	Oui	Jamais spontanées
sténoses	Oui	-
Graisse mésentérique	Hypertrophie	-
Epaississement pariétal	Normale ou augmenté	Normale ou diminué
Pseudopolypes	Oui	Oui
<b>Au niveau microscopique</b>		
Lésions / inflammation	Transmurale	limitées à la muqueuse et sous muqueuse
Granulomes épithéloïdes	Oui (30 à 50% des cas)	-

## 6. Diagnostic

Le diagnostic d'une MICI se fera majoritairement au cours d'une poussée de la maladie. Il va reposer sur un ensemble de critères cliniques comme les diarrhées ou encore les douleurs abdominales ; biologiques (syndrome inflammatoire, carences nutritionnelles éventuelles, sérologies, calprotectine fécale...); endoscopiques, histologiques et radiologiques. Dans 5 à 15 % des cas, le diagnostic différentiel n'est pas réalisable : on parle alors de colite indéterminée.

Parmi les examens biologiques, la recherche de marqueurs sérologiques spécifiques peut être utilisée pour différencier la MC de la RCUH : les pANCA ou anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des ASCA ou anticorps anti-*Saccharomyces Cerevisiae* sont les marqueurs sérologiques les plus utilisés pour étudier les MICI (36).

En effet, la présence de pANCA est plus fréquente au cours de la RCH avec une prévalence qui varie entre 40 % et 80 % dans le sérum des patients ayant une RCUH. Cette prévalence est moindre pour la MC (5 à 25 % selon les études). Inversement les ASCA sont plus fréquemment retrouvés au cours de la MC (50 à 80 %) comparé à la RCUH (2 à 14 %) (37).

Il convient, bien sûr, d'éliminer les autres causes potentielles de colites :

- Causes infectieuses (38) :

**Figure 3 : Agents infectieux à l'origine de colites**

Bactéries	Virus	Parasites	Levures
Salmonella	CMV	Entamoeba histolytica histolytica	Histoplasma
Clostridium difficile	Herpès	Ballantidium Coli	Candida
Campylobacter jejuni	Adénovirus	Strongyloïdes stercoralis	Aspergillus
Shigella		Schistosoma	
Klebsiella oxytoca			
E. Coli (EHEC et EIEC)			
Yersinia Enterocolitica			
BK			

- Causes non infectieuses : médicaments notamment les AINS, colite ischémiques, cause diverticulaire, maladie de Behcet, lymphomes.

## **7. Traitement des MICI**

Les traitements des MICI permettent actuellement un contrôle plus ou moins durable de la maladie qui devient chronique sans guérison complète. Dans ce contexte, les principaux objectifs sont de traiter les poussées de la maladie (traitement d'attaque), de prévenir les rechutes et les complications (traitement d'entretien) afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

### **7.1. Prise en charge diététique et nutritionnelle**

#### **7.1.1 Mesures diététiques**

Le régime sans résidu peut être mis en place au cours des poussées de maladie afin de diminuer les diarrhées, les douleurs et le risque d'occlusion. Ce régime consiste à supprimer de l'alimentation les aliments riches en fibres (fruits, légumes, céréales...), ainsi que les laitages. Cette alimentation va permettre de diminuer le volume des selles, le transit

intestinal pour limiter les risques d'irritation de la muqueuse. En dehors des poussées, le patient ne doit pas faire de régime sans résidu car celui-ci est non seulement contraignant, manque de saveurs mais au long cours peut être à l'origine de carences.

### **7.1.2 Nutrition artificielle**

La nutrition artificielle par voie entérale ou parentérale possède une place essentielle dans la prise en charge des MICI, plus particulièrement dans le cadre de la MC pour son effet anti-inflammatoire alors qu'il n'est que nutritionnel dans le cadre de la RCUH (15). La nutrition artificielle représente un traitement des poussées et participe à la correction de la dénutrition. Elle permettrait également une normalisation de la perméabilité intestinale et une amélioration des ulcérations. La nutrition entérale et parentérale semblent d'efficacité voisine (39).

## **7.2. Traitement médical (14)**

Le choix du traitement dépend de la gravité de la maladie, de son évolution et de la localisation des lésions. Il repose essentiellement sur trois principales catégories de médicaments : les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les immuno-modulateurs (14).

Différentes stratégies peuvent être utilisées (40) :

- La stratégie ascendante classique ou « step-up » repose sur l'introduction des dérivés aminosalicylés oraux ou topiques, les corticoïdes lors des périodes de poussées, puis les immunosuppresseurs et/ou immuno-modulateurs pourront être proposés (3). Cette stratégie est progressive en fonction de l'évolution de la maladie.
- La stratégie descendante ou « top-down » consiste à utiliser d'emblée des anti-TNF +/- associé à l'azathioprine et notamment depuis l'étude SONIC l'infliximab + azathioprine(41).

### **7.2.1 Les anti-inflammatoires**

#### ➤ Les dérivés aminosalicylés

Les dérivés aminosalicylés sont des anti-inflammatoires intestinaux. Ils peuvent être administrés par voie orale et/ou voie locale sous forme de suppositoires ou lavements. Ils sont utilisés comme traitement de fond ou comme traitement d'attaque pour des poussées

minimes ou modérées. Ils sont surtout utilisés dans la RCH que dans la MC, où ils ont un rôle plus limité (42).

**Tableau 3 : Les aminosalicylés**

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologies
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE®	Comprimés 500 mg	Adulte : 4 à 6g/j (attaque), 2 g/j (entretien) Enfant : 100- 150 mg/kg/j (attaque), 50-75mg/kg/j (entretien)
Mésalazine	FIVASA®	comprimés 400 mg et 800 mg	Attaque : 1.6-.2g/j Entretien : 0.6-1.8g/j
		suppositoires 500 mg	RCUH : 1-1.5g/j, 4 semaines
	PENTASA®	comprimés 500 mg	Attaque : 2-4g/j Entretien : 0.75-1g/j
		sachets de granulés 1g, 2 g	
		solutions pour lavement	Poche 1g/100mL
		suppositoires 1 g	RCUH : 1g/j, 2 semaines
	ROWASA®	comprimés 250 mg et 500 mg	Attaque : 2-4g/j Entretien : 0.75-1g/j
		suppositoires 500 mg	RCUH : 1-1.5g/j, 4 semaines
Olsalazine	DIPENTUM®	Gélules 250mg	Attaque : 1.5-2g/j Entretien : 0.75-1g/j
		Comprimés 500mg	
Acide para-aminosalicylé	QUADRASA®	poudre pour solution rectale	Flacon 2g : lavement à préparer dans 20 à 120 mL de NaCl iso

### ➤ Les corticoïdes

Les corticoïdes vont moduler la production de médiateurs de la réponse inflammatoire et immunitaire. Ils constituent le traitement de référence des poussées de MICI d'intensité moyenne à sévère. Leur utilisation est limitée à de courtes périodes du fait de leurs effets indésirables et de la corticodépendance qui apparait dans 20 à 30 % des cas.

Le budénoside est une préparation à libération iléocolique droite, qui est préféré à la prednisone en cas d'atteinte iléale ou iléocolique droite. Les corticoïdes par voie rectale sont utilisés principalement pour la RCUH (43).

**Tableau 4 : Les corticoïdes**

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologies
<b>Corticoïdes par voie générale</b>			
Prednisone	CORTANCYL®	comprimés 1, 5 et 20 mg	10-30 mg/j en deux prises
Prednisolone	SOLUPRED®	comprimés 5 mg et 20 mg	10-30 mg/j en deux prises
Méthylprednisolone	MÉDROL®	Suspension injectable	1-2 mL (40-80 mg), lavement à préparer dans 20-120 mL de NaCl iso
Budénoïde	ENTOCORT	Gélules gastro-résistantes	3mg-9mg/j en dose unique pendant 8 semaines le matin
<b>Corticoïdes par voie rectale</b>			
Bétaméthasone	BETNÉSOL®	Soluté rectal	Poche pour lavement 5mg/100mL
Hydrocortisone	COLOFOAM®	Mousse rectale 10%	Flacon pressurisé de 20g avec applicateur doseur, 1 application par jour

### 7.2.2 Les immunosuppresseurs

L'azathioprine et son métabolite la 6-mercaptopurine (6-MP) sont des immunosuppresseurs utilisés comme traitement d'entretien en cas de corticodépendance, corticorésistance ou en cas de poussées fréquentes. Leur utilisation dans la prise en charge aiguë des poussées n'est pas justifiée étant donné leur délai d'action long, compris entre 3 et 6 mois (44). Ils sont administrés par voie orale en une prise quotidienne (45).

Le méthotrexate peut être utilisé dans la MC. Son utilisation est moins fréquente du fait entre autre de son profil de tolérance (pneumopathie interstitielle, toxicité hématologique, tératogénicité (47). Lui aussi a un effet retardé, son délai d'action étant d'environ 2 mois (44) et ne sera donc pas utilisé dans le cadre d'une poussée (14). Son utilisation se fait par voie injectable en intramusculaire 1 fois par semaine en association avec de l'acide folique entre les prises afin d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique (46), (47).

La ciclosporine est employée dans les poussées sévères de RCUH sous forme IV puis en relais par VO. Son efficacité est moins bien démontrée dans la MC au cours de laquelle elle n'est utilisée que dans des cas rares lorsque les autres traitements ont échoué (48).

**Tableau 5 : Les immunosuppresseurs**

DCI	Spécialités	Formes galéniques	posologies
Azathioprine	IMUREL®	Comprimés à 25mg et 50 mg	1-3 mg/kg/j
		injectable	
6-MP	PURINETHOL®	Comprimés à 50 mg	2.5 mg/kg/j
méthotrexate	METOJECT®	Seringue préremplie 10 mg/mL	15 à 25 mg par semaine
ciclosporine	NEORAL®	Capsules molles 10, 25, 50, 100 mg	15 à 15 mg/kg/j à adapter selon ciclosporinémie (100-300ng/mL)
	SANDIMMUN®	50 mg/mL solution pour perfusion	

### 7.2.3 Les biothérapies

Le TNF $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire dont la synthèse est augmentée au cours des MICI. Il a été démontré que les médicaments aux propriétés anti-TNF $\alpha$  permettent de diminuer le recours à la chirurgie, de réduire le nombre d'hospitalisations, d'avoir une cicatrisation de la muqueuse endoscopique ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients (40). En 2014, trois anticorps anti-TNF $\alpha$  ont une AMM en France dans les MICI : l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab (uniquement dans la RCUH) (49).

L'infliximab, un anticorps chimérique humain/murin, administrable en perfusion et uniquement disponible en milieu hospitalier. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la MC dès 2000. Depuis l'AMM a été étendue pour la RCUH et correspond à quatre situations : les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la MC ou de la RCUH non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, les patients ayant une fistule compliquant la MC, ainsi que les enfants ayant une poussée sévère de MC non contrôlée et également les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, ayant une poussée sévère de RCUH (50).

L'adalimumab est un anticorps humanisé. Il a obtenu l'AMM pour la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes ainsi que pour le traitement de la RCUH active, modérée à sévère chez les patients adultes également. Il est administré par voie sous-cutanée (SC) (51).



Le golimumab est un anticorps humanisé, administré par voie SC, qui a obtenu l'AMM chez l'adulte dans le traitement de la RCUH active, modérée à sévère, réfractaire aux traitements conventionnels comprenant les corticoïdes, la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (49).

Le certolizumab pégylé est un fragment d'anticorps humanisé, administré par voie sous-cutanée, qui a été disponible en France sous le statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative mais qui a actuellement l'AMM en Europe uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde d'où une utilisation en France Hors AMM limitée à des cas en impasse thérapeutique.

**Tableau 6 : Les anti-TNF $\alpha$**

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Posologies
Infliximab	REMICADE®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion	5 mg/kg perfusion IV de 2 heures, renouvelée à 2 et 6 semaines puis toutes les 8 semaines
Adalimumab	HUMIRA®	Seringue préremplie	40-160 mg SC suivi de 80 mg semaine 2 puis 40 mg toutes les 2 semaines
Golimumba	SIMPONI®	Injections sous-cutanée	200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 100 mg toutes les 4 semaines
Certolizumab pégol	CIMZIA®	Injection sous-cutanée	200 mg - 400 mg semaine 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines

Des traitements ciblant d'autres médiateurs de l'inflammation et/ou des protéines participant au processus inflammatoire sont mis à disposition des patients ou en cours d'études : des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-11), des anti-intégrines bloquant l'adhésion des lymphocytes aux cellules intestinales et empêchant leur migration vers le tissu inflammatoire (vedolizumab, Entyvio® qui a eu l'AMM européenne en Mai 2014 et est disponible en France sans ATU de cohorte depuis le 15 septembre 2014 dans la MC et la RCUH en alternative aux anti-TNF), ou des inhibiteurs de la région CD3 lymphocytaire (14).

### 7.2.4 Les antibiotiques

Le métronidazole et la ciprofloxacine peuvent être utilisés, pour la MC, dans le traitement des abcès et manifestations ano-périnéales.

**Tableau 7 : Les antibiotiques**

DCI	Spécialités	Formes galéniques	posologies
Métronidazole	FLAGYL®	Comprimés 250 et 500 mg	0.75-1.5g/j
		Solution injectable	Poche IV 500mg/100mL, 2g/j
Ciprofloxacine	CIFLOX ®	Comprimés 220, 500, 750 mg	1g/j en 2 prises

## 7.3. Traitement chirurgical

### 7.3.1 Cas de la RCUH

Une opération chirurgicale est indiquée en cas d'échec du traitement médical face à une poussée grave, lors de la survenue de complications aiguës graves de types colectasie, hémorragie ou perforation et en cas de cancer du côlon ou du rectum.

Plus la maladie est étendue, plus le risque d'être opéré est important. Plusieurs techniques peuvent être utilisées en particulier la colo-proctomie totale avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir iléal. Un traitement médicamenteux post-opératoire est nécessaire afin d'éviter la réapparition de la maladie inflammatoire au niveau du réservoir iléal nommée pouchite (3). L'autre type d'intervention souvent réalisée est une colectomie avec anastomose iléo-rectale (conservation du rectum). De même, un traitement médicamenteux post-opératoire est nécessaire afin de diminuer le risque de rectite ou d'évolution vers une cancérisation (26).

### 7.3.2 Cas de la MC

La chirurgie proposée vise à traiter les complications ou les formes résistantes au traitement. Les récurrences sont fréquentes, notamment au niveau de l'anastomose : le taux de récurrence clinique nécessitant une nouvelle intervention après une première chirurgie d'exérèse se situe entre 25 et 65 % à 10 ans (52). Les interventions seront de type résections segmentaires de l'intestin grêle ou du côlon afin d'ôter les segments les plus lésés. La chirurgie est également nécessaire pour traiter les abcès et les fistules au niveau périnéal où des procédés de drainage prolongé (sétons) sont utilisés (26).

#### **7.4. L'utilisation des AINS par les patients MICI**

Les patients MICI peuvent décrire des manifestations extradigestives de type ostéoarticulaires. Ces manifestations sont en pratique clinique souvent à l'origine de prescriptions d'antalgiques (paracétamol), d'antispasmodiques (phloroglucinol) et d'anti-inflammatoires comme les AINS et/ou de prises en automédication de ces mêmes traitements (comme par exemple l'ibuprofène en accès libre en officine) pour pallier à la douleur (53). De façon générale, cette population de patients jeunes semble à risque de s'automédiquer régulièrement avec des AINS dans leur vie quotidienne.

Devant ce constat, ce travail a eu comme objectif dans un premier temps de synthétiser des éléments de compréhension du mode d'action des AINS, des mécanismes de la toxicité digestive afin d'appréhender dans un premier temps sur le plan pharmacologique (conceptuel) puis dans un deuxième temps sur le plan des données cliniques l'impact de ces médicaments chez des patients atteints de MICI.

## Partie 2 : Pharmacologie des AINS

### 1. Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent la classe pharmacologique la plus fréquemment utilisée dans le monde, dans le cadre d'une prescription médicale ou en automédication (54). Chaque année en France 25 à 30 millions de prescriptions comportent au moins un AINS, ce qui représente environ 8 % des prescriptions des généralistes (55).

En France, l'ibuprofène occupe la deuxième place, après le paracétamol, parmi les trente substances actives les plus vendues (avec et sans prescription) en ville en 2013 selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM (56). Le diclofénac est quant à lui en douzième position. Ces deux molécules sont disponibles sur prescription médicale mais également en vente libre. La consommation des AINS est de plus en plus fréquente notamment pour l'ibuprofène dont la consommation a pratiquement doublé de 1998 à 2008 (57).

Ils sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et inhibitrices de l'agrégation plaquettaire pour certaines molécules. Les AINS ont un mécanisme d'action commun : ils interviennent au niveau de la synthèse des eicosanoïdes en inhibant les cyclo-oxygénases à l'origine des effets thérapeutiques mais aussi des effets indésirables.

Parmi eux, les effets indésirables d'ordre digestif sont les plus fréquents et affectent 10 à 25 % des patients traités (58). La toxicité digestive des AINS n'est pas limitée à l'estomac mais elle touche également l'intestin grêle, le côlon et le rectum. Selon l'étude publiée en 2004 par Pirmohamed M *et al*, 5 % des hospitalisations seraient dues à des effets indésirables médicamenteux, provoqués dans un tiers des cas par des AINS ou l'acide acétylsalicylique (59).

## 2. Métabolisme des eicosanoïdes

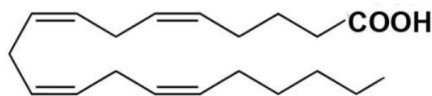
### 2.1. Définition

Les eicosanoïdes sont des médiateurs lipidiques impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques. Ils interviennent dans la réponse inflammatoire, les mécanismes de la douleur, de la fièvre, la régulation de la pression artérielle, l'induction de la coagulation sanguine, le contrôle de plusieurs fonctions de la reproduction comme le déclenchement de l'accouchement et ils jouent un rôle dans la régulation du cycle sommeil/éveil (60). Les eicosanoïdes sont des médiateurs à action locale en raison de leur courte durée de vie (61). Ils vont modifier les activités des cellules où ils sont synthétisés, ainsi que les activités des cellules voisines. Ils exercent leurs effets en se fixant à des récepteurs couplés aux protéines G et peuvent ainsi diminuer ou augmenter le taux cytosolique de second messager notamment d'AMPc ou de  $Ca^{2+}$ , activer une protéine kinase spécifique ou faire varier le potentiel membranaire de la cellule (62).

### 2.2. La biosynthèse des eicosanoïdes

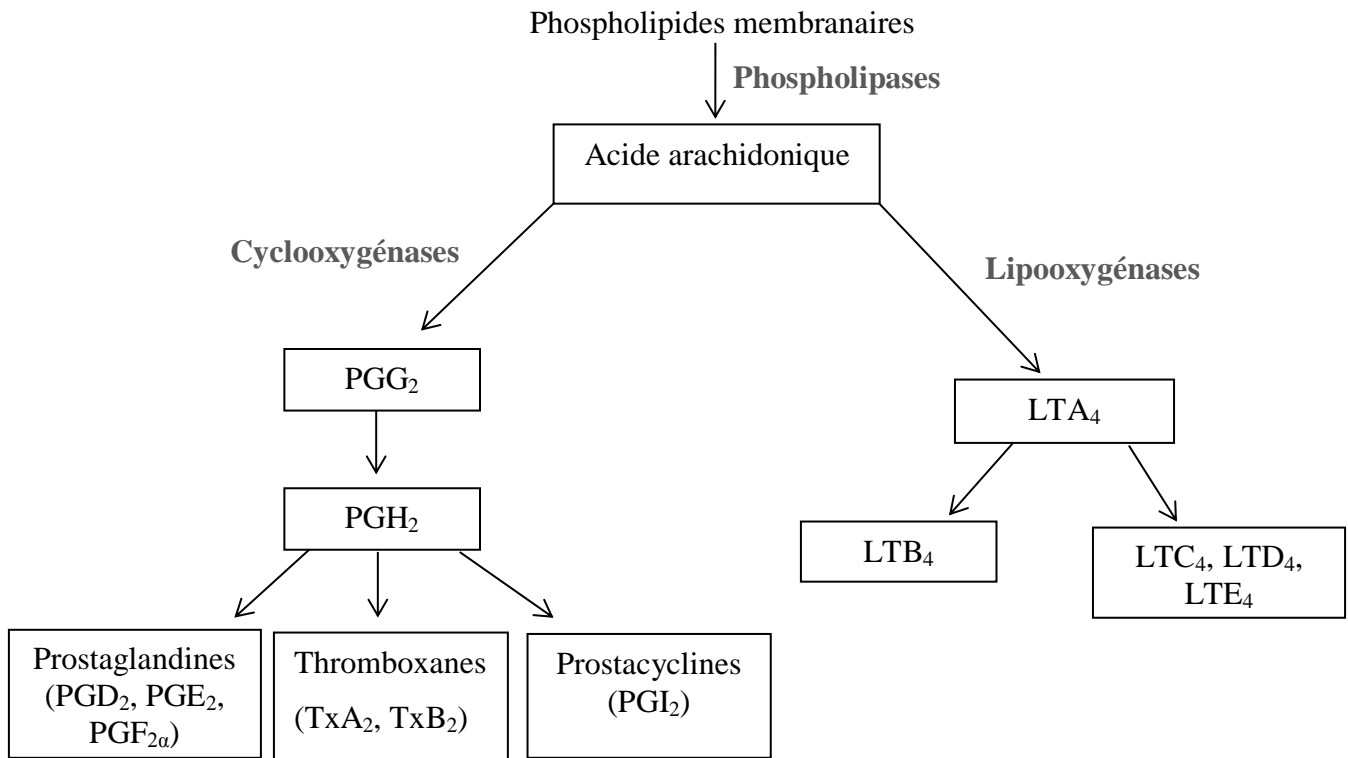
L'acide arachidonique ou acide eicosatétraoïque est un acide gras polyinsaturé à vingt atomes de carbones. C'est un constituant essentiel des membranes cellulaires qui est à l'origine de la plus part des eicosanoïdes (61).

**Figure 4 : Structure de l'acide arachidonique**



La biosynthèse des eicosanoïdes comporte deux phases. Dans un premier temps, l'acide arachidonique incorporé aux phospholipides membranaires va être libéré par la phospholipase A<sub>2</sub>. Une fois libéré, il peut être métabolisé par plusieurs voies oxydatives : la voie des cyclooxygénases (COX), des lipooxygénases (LOX), de l'époxygénase P450 ainsi que la voie de l'isoprostane (63). Le type de cellule, la nature de l'acide gras poly-insaturé précurseur ainsi que la manière dont la cellule est stimulée déterminent le type d'eicosanoïdes produit. Concernant la voie des COX et des LOX, selon la voie empruntée les eicosanoïdes peuvent être divisés en deux groupes : le groupe des prostanoides qui comportent les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes ; ainsi que le groupe des leucotriènes.

**Figure 5 : Biosynthèse des eicosanoïdes : la voie des COX et LOX (62) (54)**



### 2.2.1 La voie des COX (54)(64)

Les COX sont des enzymes qui vont être responsables de la formation des prostanoides. On distingue trois iso-enzymes :

- La COX-1, qui est dite constitutive, est exprimée en permanence dans la plus part des tissus. Aucune régulation n'est nécessaire. Elle est responsable de la formation d'eicosanoïdes exerçant des rôles physiologiques dans de nombreux organes tels que l'estomac, les reins ou encore les vaisseaux et niveau plaquettaire. COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines qui participent à la protection de la muqueuse gastroduodénale et à l'agrégation plaquettaire.
- La COX-2 est dite inductible car elle est essentiellement exprimée en réponse à une stimulation, par des cytokines ou facteurs de croissances, dans certains types cellulaires : les macrophages, les monocytes, les cellules endothéliales ou encore les chondrocytes. Son expression conduit à la formation d'eicosanoïdes impliqués dans l'inflammation, la douleur et la fièvre. Bien qu'elle soit exprimée majoritairement de façon inductible, COX-2 est aussi exprimée de

façon constitutionnelle dans certains organes comme le cerveau ou les reins. Elle joue alors un rôle dans certains processus physiologiques comme le métabolisme hydrosodé, le métabolisme osseux, la cicatrisation ou encore la reproduction (65). COX-2 est également impliqué dans la production de prostacyclines qui jouent un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

- La COX-3 est un variant de la COX-1, elle est exprimée majoritairement au niveau du système nerveux central. Elle aurait un rôle dans la transmission des processus douloureux (54).

L'oxydation de l'acide arachidonique par les COX donne la prostaglandine G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) puis une réaction de réduction donne la prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) qui va être à l'origine :

- Des prostaglandines : PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>.
- Des prostacyclines notamment PGI<sub>2</sub>.
- Du Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ainsi que du Thromboxane B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) qui est un produit de dégradation inactif du TxA<sub>2</sub>.

L'évolution de PGH<sub>2</sub> est dépendante des activités des enzymes des cellules dans lesquelles elle est synthétisée. Pour exemple les plaquettes contiennent la thromboxane synthase qui permet la formation de TxA<sub>2</sub>. Celui-ci est vasoconstricteur et stimule l'agrégation des plaquettes. Alors que les cellules de l'endothélium vasculaire contiennent la prostacycline synthase qui est à l'origine de la PGI<sub>2</sub>, une prostaglandine vasodilatatrice et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire. Ces deux prostanoides ont des effets antagonistes et assurent l'homéostasie du système vasculaire (60).

Les prostanoides interviennent dans plusieurs grandes fonctions physiologiques (65). Ils vont avoir une action sur le tube digestif notamment dans la protection de la muqueuse digestive. Ils sont également impliqués dans l'hémostase primaire et la régulation du tonus vasculaire, dans l'hémodynamique rénale, mais aussi dans le maintien de l'ouverture du canal artériel chez le fœtus, la nidation et la contraction du muscle utérin. Ils contribuent aux processus inflammatoires et douloureux ainsi qu'à différents aspects de la réponse immunitaire en régulant la production de cytokines, la formation d'anticorps et la prolifération cellulaire.

**Tableau 8 : Effets physiologiques des principaux eicosanoïdes (62) (66)**

Organes ou cellules	Effets	Eicosanoïdes impliqués
Vaisseaux	Vasoconstriction Vasodilatation	PGF <sub>2</sub> , TXA <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> PGI <sub>2</sub> majoritairement, PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>
Plaquettes	Anti-agrégation Agréation plaquettaire	PGE <sub>1</sub> , PGI <sub>2</sub> TXA <sub>2</sub>
Bronches	Bronchoconstriction Bronchodilatation	PGF <sub>2α</sub> , TXA <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>
Intestins	Nausées, troubles digestifs Augmentation du transit intestinal	PGE <sub>1</sub> , PGF <sub>2α</sub>
Estomac	Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique Augmentation de la production de mucus	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>  PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub>
Utérus	Contraction	PGE <sub>2</sub>
reins	Augmentation du débit sanguin rénal et augmentation de l'excrétion hydrosodée	PGH <sub>2</sub> , PGE <sub>1</sub> , PGI <sub>2</sub>
Système nerveux central	Dérèglement du centre thermorégulateur	PGE <sub>2</sub>

### 2.2.2 La voie des LOX

La deuxième voie de l'acide arachidonique fait intervenir les LOX notamment la 5-LOX et la 12-LOX qui permettent la synthèse des leucotriènes. Ceux-ci sont essentiellement produits dans les leucocytes, les macrophages et les mastocytes. Les leucotriènes jouent un rôle prépondérant dans l'inflammation en particulier au niveau des bronches. Les leucotriènes sont des agents de l'inflammation et ont un effet particulièrement prononcé sur les bronches (67). Le leucotriène A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) est hydrolysé en leucotriène B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) ou conjugué avec un glutathion pour aboutir à la formation de leucotriène C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). Le LTC<sub>4</sub> est ensuite transformé en leucotriène D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) qui donnera à son tour le leucotriène E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) (68). Le LTB<sub>4</sub> est un agent chimiotactique qui est impliqué dans l'attraction des leucocytes au cours de la réaction inflammatoire. Il augmente également la perméabilité des vaisseaux entraînant une accumulation liquidienne qui contribue à la formation d'un œdème. Les LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub> vont entraîner une bronchoconstriction et ont donc un rôle dans la physiopathologie de l'asthme (60).

### 2.2.3 Applications pharmacologiques

Les eicosanoïdes sont utilisées en thérapeutiques pour leurs effets bénéfiques sous forme de dérivés de synthèse qui sont utilisés en néonatalogie, en gastro-entérologie ainsi qu'en obstétrique (66). Il est également possible d'inhiber la synthèse des eicosanoïdes afin de contrer les manifestations de la réaction inflammatoire : c'est le cas des anti-inflammatoires non stéroïdien.

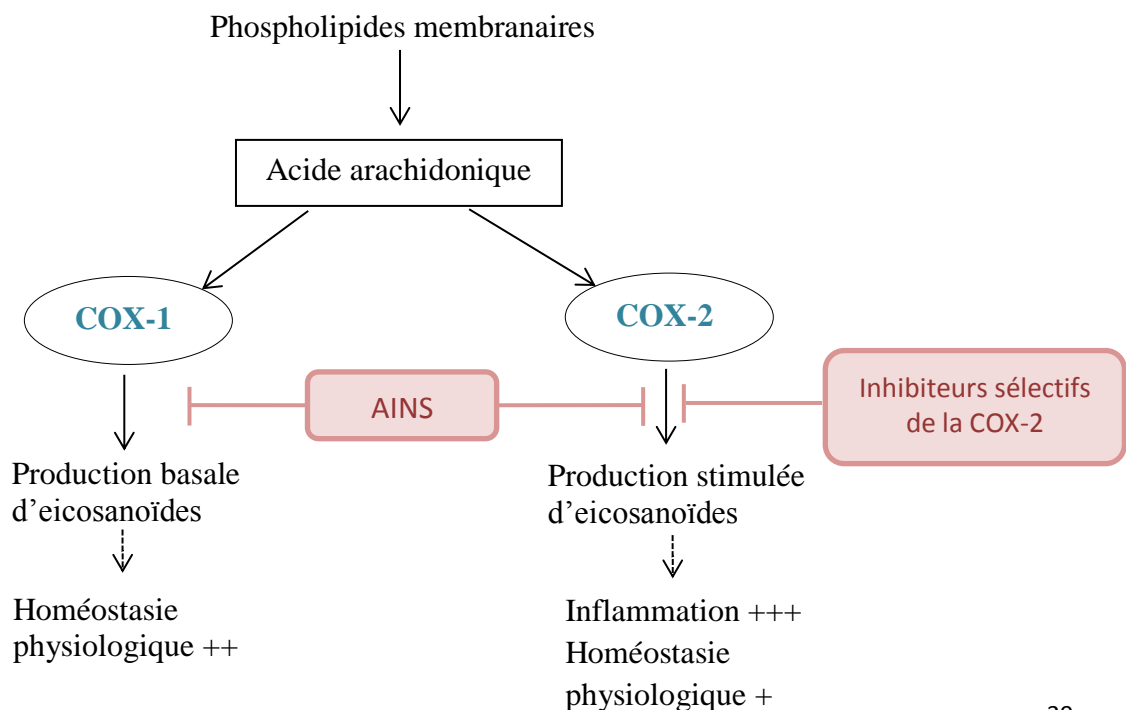


### 3. Mécanisme d'action des AINS

#### 3.1. Mécanisme d'action

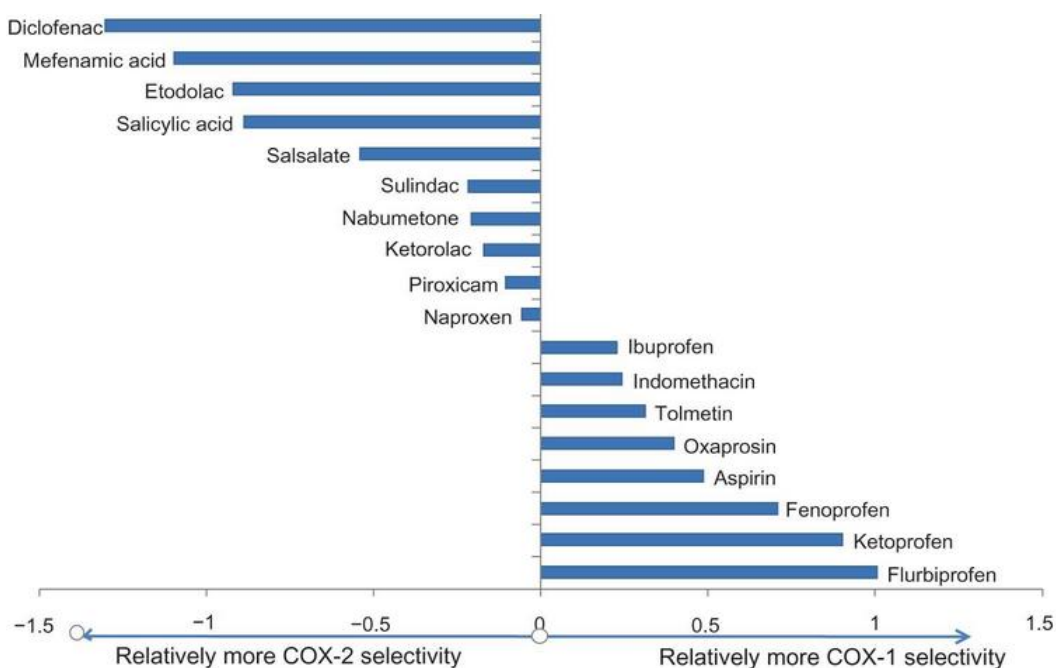
Les AINS ont un mécanisme d'action commun, ils vont diminuer la production de prostaglandines en inhibant la COX-1 et/ou la COX-2. Cette inhibition est réversible, contrairement à l'acide acétylsalicylique qui inhibe les deux enzymes de façon irréversible mais plus spécifiquement COX-1 à faible dose et les 2 doses plus élevées. Ainsi l'activité antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire apparaît pour une posologie  $\geq 500$  mg/j et l'action antiagrégant plaquettaire à posologie plus faible (47). Les AINS non sélectifs inhibent à la fois COX-1 et COX-2, l'inhibition de COX-1 entraîne, entre autre, une diminution de la production de prostaglandines protectrices au niveau du tube digestif, ce qui explique en partie les effets indésirables digestifs des AINS. Les coxibs ont été développés afin d'inhiber théoriquement de façon sélective la COX-2 induite au niveau des sites inflammatoires et ce, sans affecter l'action de COX-1. L'objectif était d'obtenir les mêmes effets thérapeutiques que les AINS non sélectifs et avec moins d'effets indésirables digestifs. Néanmoins, le retrait mondial du rofécoxib (VIOXX®) en 2004 a conduit à une réévaluation du risque des coxibs. Des études ont montré que leur utilisation expose potentiellement aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux que les AINS non sélectifs et qu'ils pourraient être associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) (69).

Figure 6 : Mécanisme d'action des AINS (65)



Les AINS sont plus ou moins sélectifs vis-à-vis d'une des deux iso-formes des COX. Cette sélectivité est due à des différences structurales au niveau des sites catalytiques entre les deux enzymes COX-1 et COX-2. Le rapport d'affinité pour l'une ou l'autre iso-forme de COX va déterminer le profil de sécurité d'emploi des AINS. En simplifiant, une action préférentielle au niveau de la COX-1 augmente le risque de complications gastro-intestinales ; alors qu'une action préférentielle au niveau de COX-2 augmente le risque cardio-vasculaire (70).

**Figure 7 : Sélectivité relative des AINS (71)**



### 3.2. Propriétés des AINS

Les effets des AINS s'expliquent en majorité par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (72). Ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires puisqu'ils vont permettre de diminuer l'œdème, la rougeur et la chaleur au niveau du foyer inflammatoire, en inhibant les prostaglandines responsables de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les AINS sont indiqués dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée. Ces propriétés antalgiques sont essentiellement dues à un mécanisme d'action périphérique au niveau du site inflammatoire.

L'activité antalgique est appréciable pour les douleurs dues à un excès de nociception où les prostaglandines jouent un rôle délétère : douleurs dentaires, dysménorrhées, douleurs post-opératoires ou encore colite néphrétique (58).

Les AINS sont antipyrétiques en grande partie par leur effet inhibiteur sur la synthèse de PGE<sub>2</sub> qui est un puissant agent pyrogène. Cependant ils ne diminuent pas la température quand celle-ci est normale (72).

L'ensemble des AINS qui ont une action inhibitrice sur COX-1 interfère avec les fonctions plaquettaires. L'effet antiagrégant de l'acide acétylsalicylique nécessite de faibles doses : 75 à 250 mg/jour et persiste environ une semaine (58). Les autres AINS, de par leur action inhibitrice de la synthèse du TXA<sub>2</sub>, ont à différents degrés des propriétés antiagrégantes plaquettaires. Excepté les coxibs qui ne sont pas antiagrégants plaquettaire aux doses thérapeutiques (72).

#### **4. Classification des AINS**

Plusieurs classifications peuvent être utilisées pour les AINS (65) : la classification liée à l'action des AINS qui les classe selon leur sélectivité respective pour l'une ou l'autre COX ; une classification générationnelle qui permet de ranger les AINS en quatre groupes de génération, la dernière étant celle des coxibs ; et la classification chimique qui reste la classification la plus utilisée (15) (73) (74) .

**Tableau 9 : Classification chimique des AINS administrés par orale**

Famille	DCI	Nom commercial
Salicylés	Acide acétylsalicylique	ASPEGIC®, KARDEGIC®, ASPISUCRE®, ASPIRINE DU RHÔNE®, ASPIRINE UPSA®, ASPRINE UPSA TAMPONNEE®, ASPIRINE PH8®, ASPRO®, ASPISUCRE®, ALKA SELTZER®, ASPIRINE PROTECT®, HUVANOF®
Arylcarboxyliques	Ibuprofène	ADVIL®, ADVILCAPS®, NUROFEN®, NUROFENFLASH®, NUROFENCAPS®, SPIFEN®, BRUFEN®, ANTARENE®, NUREFLEX®, SPEDIFEN®, IBUTABS®, EXPANFEN®, ERGIX®

	Kétoprofène	PROFENID®, PROFENID LP, KETUM®, BI-PROFENID®, PROFEMIGR®, TOPREC®
	Naproxène	APRANAX®, APRANAX LP®, NAPROSYNE®, ANTALOX®, ALEVETABS®
	Diclofénac	VOLTARENE®, VOLTARENE LP®, VOLDAL®, XENID®
	Acide tiaprofénique	SURGAM®, FLANID®
	Flurbiprofène	ANDATYS®, CÉBUTID®, CEBUTID LP®, STREFEN®
	Acéclofénac	CARTREX®
	Etodolac	LODINE®
	Alminoprofène	MINALFENE®
	Nabumétone	NABUCOX®
Oxicams	Piroxicam	FELDENE®, BREXIN®, CYCLADOL®, ZOFORA®
	Ténoxiam	TILCOTIL®
	Méloxiam	MOBIC®
Fénamates	Acide niflumique	NIFLURIL®
	Acide méfénamique	PONSTYL®
Indoliques	Indométacine	INDOCID®, CHRONO-INDOCID®
	Sulindac	ARTHROCINE®
Pyrazolés	Phénylbutazone	BUTAZOLIDINE®
Autres AINS	Nimésulide	NEXEN®
Coxibs	Célécoxib Etoricoxib	CELEBREX® ARCOXIA®

**Tableau 10 : Classification chimique des AINS administrés par voie injectable**

Famille	DCI	Nom commercial
Salicylés	Acide acétylsalicylique	ASPEGIC injectable®, KARDEGIC injectable®
Arylcarboxyliques	Ibuprofène	PEDEA injectable®
	Kétoprofène	PROFENID injectable®
	Diclofénac	VOLTARENE injectable®
Oxicams	Piroxicam	FELDENE injectable®
	Méloxicam	MOBIC injectable®
Coxibs	Parécoxib	DYNSTAT injectable®

**Tableau 11 : Classification chimique des AINS administrés par voie rectale**

Famille	DCI	Nom commercial
Arylcarboxyliques	Kétoprofène	PROFENID suppos®
	Diclofénac	VOLTARENE suppos®
	Naproxène	NAPROSYNE suppos®
Fénamates	Acide niflumique	NIFLURIL suppos®
Indoliques	Indométacine	INDOCID suppos®

**Tableau 12 : Classification chimique des AINS administrés par voie cutanée**

Famille	DCI	Nom commercial
Arylcarboxyliques	Ibuprofène	ADVILGEL 5% gel®, ANTARENE 5 % gel®, IBUFETUM 5 % gel®, NUROFEN 5 % gel®
	Diclofénac	FLECTOR®, VOLTARENEPLAST®, VOLTARENE ACTIGO®, VOLTARENE EMULGEL®, XENID 1 %®, SOLARAZE 3 % gel ®
	Kétoprofène	KETUM 2.5% gel®
Fénamates	Acide niflumique	NIFLUGEL 2.5 gel®
Oxicams	Piroxicam	GELDENE 0.5% gel®

**Tableau 13 : Classification chimique des AINS administrés par voie ophtalmique**

Famille	DCI	Nom commercial
Arylcarboxyliques	Diclofénac	VOLTARENOPHTA 0.1 % collyre®
	Flurbiprofène	OCUFEN 0.12mg/0.4ml collyre®
Indoliques	Indométacine	INDOCOLLYRE 0,1 % collyre®

## **5. Indications thérapeutiques**

Les AINS sont donc utilisés dans de nombreuses situations cliniques notamment en rhumatologie, en ORL et stomatologie, en neurologie, en gynécologie, en urologie, en cancérologie et en cardiovasculaire (58).

### **4.1. Indications de l'acide acétylsalicylique**

La posologie de l'acide acétylsalicylique varie de 75 mg/j à 3g/jour selon les indications (73) :

- accidents ischémiques myocardiques,
- accidents thromboemboliques artériels,
- accidents vasculaires cérébraux,
- affections rhumatismales,
- angioplasties coronaires,
- angors instables,
- douleurs d'intensité légère à intense,
- fièvre,
- infarctus du myocarde en phase aiguë.

### **4.2. Indications des AINS**

D'une molécule à l'autre, les indications ne seront pas strictement les mêmes, d'une façon générale les AINS sont indiqués en (13) (74) :

- Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques de type polyarthrite rhumatoïde ou spondylarthrite ankylosante et également de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.

- Traitement symptomatique de courte durée : des poussées aiguës d'affections rhumatismales, de pathologies rachidiennes de types lombalgies, cervicalgies ainsi qu'au cours de certaines poussées aiguës d'arthroses et dans les arthrites microcristalline de type goutte ; mais aussi en traumatologie, en urologie pour le cas des colites néphrétiques, en gynécologie notamment pour le traitement des dysménorrhées et en ORL pour des angines, otites et sinusites et pour finir en stomatologie.

## **6. Pharmacocinétique des AINS**

### **6.1. Absorption**

Les AINS sont des acides faibles qui ont une absorption digestive bonne et rapide : la  $C_{max}$  est atteinte entre 1 à 2 heures pour les formes orales classiques (75).

#### ***6.1.1 Cas de l'acide acétylsalicylique ou aspirine***

L'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le tube digestif. L'absorption est réalisée au niveau de l'estomac et dans la partie supérieure de l'intestin grêle (63). Dans l'estomac, la forme acide non ionisée prédomine car le pKa de l'acide acétylsalicylique, qui est de 3,5, est inférieur au pH de l'estomac qui lui est compris entre 1.5 et 2.5. Cette forme est liposoluble et ceci facilite l'absorption à travers la muqueuse de l'estomac. Certaines galéniques d'aspirine sont à l'origine d'une absorption intestinale, comme l'aspirine retard ou ASPIRINE pH8® du fait d'un enrobage gastro-résistant.

#### ***6.1.2 Cas des autres AINS***

Les AINS sont des acides faibles dont le pKa est compris entre de 3 à 5. Ils sont absorbés tout au long du tractus digestif, une petite partie sera absorbée par l'estomac puis l'essentiel de l'absorption sera au niveau de l'intestin grêle.

#### ***6.1.3 Biodisponibilité***

La biodisponibilité lors de l'administration d'un AINS par voie orale est de l'ordre de 70 à 80 %. Le passage systémique des AINS par voie topique n'est pas négligeable et il est compris entre 5 et 20 % (tableau 14). Des cas d'insuffisance rénale aiguë suite à l'utilisation d'AINS par voie topique ont été décrits. Le passage systémique sera d'autant plus important si l'application s'effectue sur une grande surface cutanée, si le patient utilise un pansement occlusif ou si l'administration est faite de manière répétée (76).

L'ensemble des voies d'administration expose donc aux effets indésirables des AINS du fait du passage systémique, plus ou moins important selon la voie utilisée.

**Tableau 14 : Passage systémique des AINS par voie topique (73)**

DCI	Passage systémique par rapport aux formes orales
Ibuprofène	5 à 7,4 %
Diclofénac	Environ 6 % après administration unique et 13,9 % après administration réitérée
Kétoprofène	Environ 5 %
Acide niflumique	Environ 20 %
Piroxicam	Environ 5 %

## 6.2. Distribution

Les AINS ont une bonne diffusion ce qui leur assure une distribution dans le liquide synovial, mais aussi un passage de la barrière hématoencéphalique, placentaire et dans le lait maternel (75). Les AINS ont une forte liaison aux protéines plasmatiques (supérieure à 98 %) notamment l'albumine (63). Ils vont s'accumuler au niveau des sites inflammatoires.

## 6.3. Métabolisme

Les AINS sont métabolisés par le foie en dérivés inactifs pour la plus part, excepté le sulindac qui est une pro-drogue pour laquelle le métabolite sera actif après une transformation hépatique (74).

## 6.4. Elimination

L'élimination est le plus souvent rénale mais presque tous les AINS subissent à des degrés variés un cycle entéro-hépatique (63). C'est-à-dire qu'il existe une excrétion biliaire après métabolisation hépatique suivie d'une réabsorption au niveau de la muqueuse intestinale. Le principal effet de ce cycle est de prolonger la durée d'action du médicament. Les AINS les plus à même d'entrer dans un cycle entero-hépatique sont l'indométacine, le diclofénac, le piroxicam, le sulindac, le flubiprofène, le méloxicam et l'ibuprofène (63).

La principale différence entre les AINS réside dans leur temps de demi-vie d'élimination qui varie selon les molécules et permet de les classer en trois groupes.



**Tableau 15 : Demi-vie des AINS (55)**

AINS à demi-vie courte $T_{1/2} < 10$ heures	AINS à demi-vie intermédiaire $10 < T_{1/2} < 18$ heures	AINS à demi-vie longue $T_{1/2} > 18$ heures
Arylcarboxyliques (sauf naproxène, nabumétone) Fénamates Indométacine Nimésulide	Naproxène Sulindac	Nabumétone Oxicams coxibs

## **8. Effets indésirables**

Les AINS ont en commun un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent s'expliquer en grande partie par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (72) (74) :

### **Effets digestifs**

Ils sont fréquents et affectent 10 à 25 % des patients traités (58). Ils peuvent se manifester sous la forme de simples nausées, épigastalgies et troubles du transit mais aussi, des complications plus graves (hémorragies, perforations digestives et sténoses) peuvent apparaître.

### **Effets rénaux**

Ces médicaments n'entraînent pas de modification de la fonction rénale normale mais une insuffisance rénale aiguë peut être retrouvée chez des patients à risques notamment les sujets déshydratés, âgés, les personnes suivant un régime pauvre en sel, sous traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou diurétique... (72).

### **Réactions cutanéomuqueuses**

Des réactions cutanées bénignes peuvent être observées : eczéma, urticaire mais également des réactions plus graves avec le syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson par exemple.

### **Effets cardiovasculaires**

Les effets cardiovasculaires sont retrouvés avec les coxibs et le diclofénac, principalement des complications sous forme de thromboses artérielles et infarctus du myocarde (74). Les AINS entraînent des rétentions hydrosodées qui peut majorer une hypertension artérielle et/ ou une insuffisance cardiaque (58).

## **Divers**

Les AINS peuvent provoquer des troubles du système nerveux (céphalées, vertiges, confusions essentiellement retrouvés avec les indoliques) (74), mais aussi plus rarement affecter une lignée cellulaire (thrombopénie, leucopénie...) (58) ou encore engendrer des troubles hépatiques (77).

## **7. Contre-indications**

L'ensemble des AINS sont contre-indiqués (70) (74) :

- En cas d'allergie aux AINS et substances apparentées.
- En cas d'ulcère gastroduodénal évolutif.
- En cas d'antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés).
- En cas d'antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS.
- En cas d'insuffisance cardiaque sévère.
- En cas d'insuffisance rénale sévère.
- En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Dès le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

Par contre, l'allaitement est possible et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) préconise l'utilisation de l'ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, flurbiprofène, célécoxib ainsi que de l'aspirine en dose unique (car la quantité ingérée par le lait reste très faible) (47).

De plus, certains AINS ont des contre-indications qui leurs sont spécifiques notamment les coxibs qui sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique ainsi que d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (69). L'étoricoxib est lui contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée. Les coxibs sont contre indiqués pendant toute la grossesse. Le diclofénac par voie systémique est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale (78).

Les effets indésirables et les contre-indications relatives aux AINS sont donc marqués par une prédominance digestive. Dans ce contexte, une compréhension précise de la

physiopathologie de cette toxicité sur le tube digestif et des manifestations cliniques induites permettrait d'évaluer au mieux l'impact de ces médicaments chez les patients MICI.

## **8. Toxicité des AINS sur le tube digestif**

### **8.1. Introduction**

Les troubles digestifs sont les effets indésirables des AINS le plus souvent à l'origine de l'arrêt du traitement. En effet 10 à 20 % des patients traités se plaignent de troubles fonctionnels de types gastralgies, nausées et dyspepsie (79). Les complications intestinales ont été longtemps sous-estimées par rapport aux complications gastroduodénales et représenteraient 10 à 40 % des complications digestives totales (80). Les effets indésirables digestifs surviennent avec toutes les formes systémiques d'AINS c'est-à-dire la voie orale, locale, rectale ou parentérale et ceci avec toutes les formulations galéniques (79) (26).

### **8.2. Facteurs de risque de complications digestives**

Des facteurs peuvent augmenter la toxicité digestive des AINS et favoriser la survenue de complications gastroduodénales (26). Parmi les facteurs de risque démontrés, on retrouve ceux liés au patient notamment un âge supérieur à 60-65 ans, des antécédents d'ulcères gastroduodénaux ou de complications ulcéreuses; puis ceux liés au traitement en particulier si l'AINS est utilisé avec une posologie élevée ou encore certaines associations d'AINS avec de l'aspirine, des corticoïdes ou des anticoagulants (81).

D'autres facteurs sont plus controversés, parmi eux l'existence de comorbidité avec le diabète, des maladies cardio-vasculaires et des rhumatismes inflammatoires qui favoriseraient la survenue de complications gastroduodénales (81). Le tabagisme, la consommation d'alcool ou encore la dénutrition sont aussi des facteurs mis en cause. Un des facteurs le plus discuté reste l'infection gastrique à *Helicobacter Pylori* (55).

### **8.3. Toxicité œsophagienne des AINS non sélectifs**

Il existe peu d'études relatant la toxicité des AINS sur la muqueuse œsophagienne. Leur effet sur l'œsophage est mal connu, des effets délétères comme protecteurs ont été publiés (82). Les AINS ne provoqueraient pas de reflux GO chez les patients sains mais

pourraient aggraver un reflux gastro œsophagien préexistant (26). Les AINS sont également considérés comme une des causes d'œsophagite médicamenteuse du fait d'une toxicité directe sur la muqueuse œsophagienne par contact prolongé. D'autres études mettent en évidence une association entre la consommation d'AINS et l'existence d'une sténose œsophagienne de type peptique (82).

#### **8.4. Toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs**

La toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs se manifeste par des troubles dyspeptiques, des lésions endoscopiques et des complications ulcéreuses gastroduodénales graves. Les troubles dyspeptiques altèrent la qualité de vie des patients et imposent l'arrêt de traitement une fois sur dix (26). Les lésions endoscopiques, présentes majoritairement au niveau gastrique, sont des lésions superficielles de type hémorragies intramuqueuses, érosions et/ou ulcérations. Leur prévalence lors de traitement au long cours varie entre 20 et 80 % selon les études (81). Les complications gastroduodénales graves (hémorragies, perforations et sténoses) ont une incidence annuelle évaluée entre 1 et 2 % (83).

##### **8.4.1 Pathogénie des lésions**

Deux principaux mécanismes peuvent expliquer la toxicité gastroduodénale :

- Inhibition de la synthèse des prostaglandines.

La capacité des AINS à causer des lésions gastroduodénales est liée à leur action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau de la muqueuse du tube digestif (84). La diminution de la synthèse des prostaglandines, due à l'inhibition des COX par les AINS, provoque une diminution de la production et de la sécrétion de mucus et de bicarbonates par l'épithélium ainsi qu'une réduction du flux sanguin muqueux gastrique (85). Il semblerait que l'inhibition de la voie des COX par les AINS mène à une activation simultanée de la voie des LOX (86). Ceci aurait pour conséquence une augmentation de la synthèse des leucotriènes ainsi que l'augmentation de la production de radicaux libres (83). Les leucotriènes, comme les radicaux libres peuvent avoir un impact direct dans la formation des lésions en effet ils sont responsables d'une inflammation de la muqueuse et d'une ischémie des tissus.

- Les mécanismes non liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Ce mécanisme implique une toxicité locale par contact direct des AINS avec la muqueuse. Cette toxicité se manifeste dans un premier temps par une augmentation de la perméabilité de la muqueuse, qui est suivie par une rétrodiffusion massive des ions H<sup>+</sup> à l'origine des lésions (83). La toxicité dépend des propriétés physicochimiques des différents AINS. Dans le suc gastrique les AINS, qui sont des acides faibles, sont sous forme non ionisés et soluble dans les lipides ; ils peuvent ainsi pénétrer librement dans le cytoplasme des cellules. Une fois dans les cellules, où le pH est neutre, ils vont être alors chargés négativement et n'ont plus la possibilité de traverser librement la membrane cellulaire. Les AINS vont alors s'accumuler dans les cellules ce qui entrainera les lésions. Cette théorie appelée « ion trapping » est particulièrement étudiée pour l'aspirine (annexe 2) (87). Des mécanismes biochimiques sont également mis en cause avec par exemple le blocage de la phosphorylation oxydative mitochondriale, ce mécanisme sera détaillé dans la partie 8.5.2.

#### **8.4.2 Cas particulier de l'aspirine à faibles doses**

L'aspirine, utilisée comme antiagrégant à faibles doses soit 75 à 325 mg/j, présente une toxicité digestive non négligeable (83). Une étude a évalué la tolérance digestive de l'aspirine administrée sur 3 mois à la dose de 10 mg/j, 81 mg/j et 325 mg/j (88). La dose de 10 mg/j était suffisante pour réduire le taux basal de prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique de presque 40 %. Les doses de 81 mg/j et 325 mg/j réduisaient également significativement le taux basal de prostaglandines au niveau de la muqueuse intestinale. Une autre étude publiée en 2003 a conclu que le risque gastro-intestinal débutait dès les plus faibles doses d'aspirine et semblait être dose-dépendant (89).

#### **8.5. Toxicité intestinale des AINS non sélectifs**

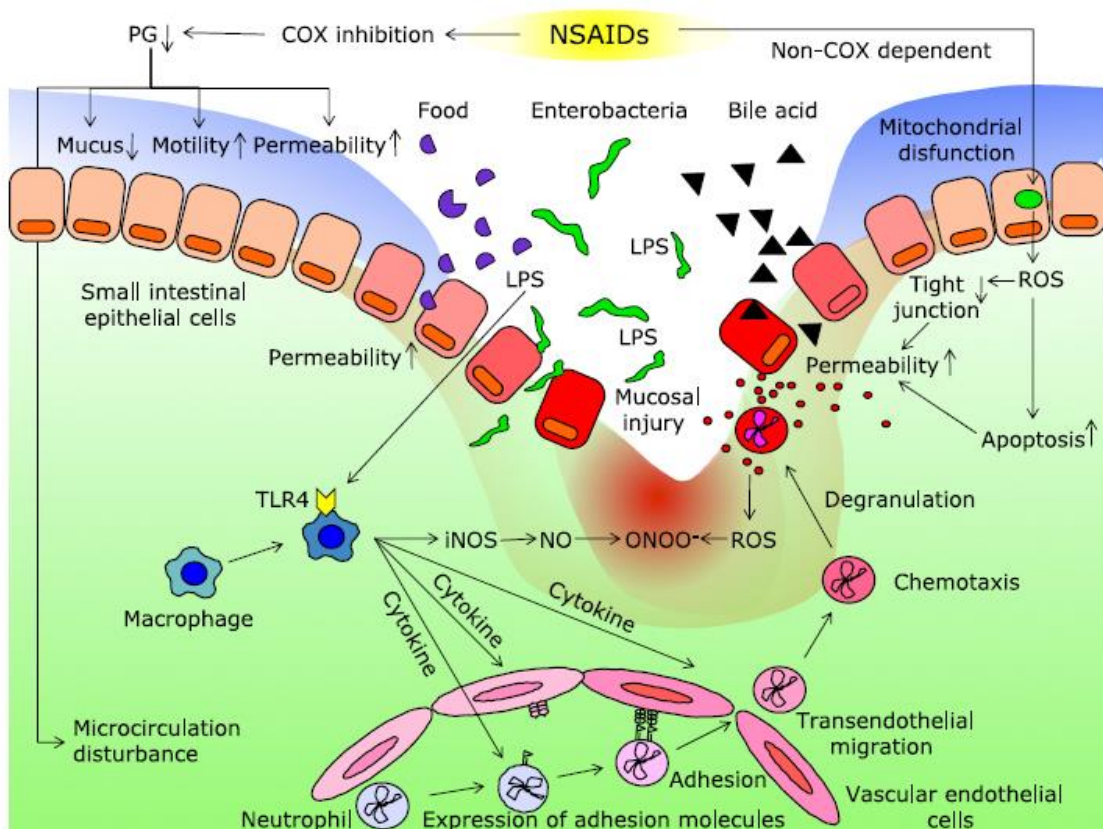
La toxicité intestinale des AINS non sélectifs a longtemps été sous-estimée par rapport à la toxicité gastroduodénale alors que ces complications représenteraient 10 à 40 % des complications digestives totales (80). Parmi les études épidémiologiques sur les complications intestinales associées à la prise d'AINS, l'étude de cohorte ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) (90) qui suivait des patients rhumatologiques aux Etats-Unis et au Canada a mis en évidence que les complications digestives intestinales représentaient 10 à 15 % de l'ensemble des hospitalisations pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et environ 30 % chez ceux atteints d'arthrose (80). La toxicité intestinale des AINS semble ainsi être liée à la

prise d'AINS en traitement chronique mais d'autres études ont mis en évidence cette toxicité même sur une courte période. Ainsi une étude portant sur 40 volontaires sains, ayant pris du diclofénac 75 mg LP deux fois par jour associé à une prise d'oméprazole 20mg pendant deux semaines, a mis en évidence des dommages au niveau de la muqueuse intestinale chez 68 % des sujets (91).

### 8.5.1 Pathogénie des lésions

Les mécanismes par lesquels les AINS induisent une toxicité intestinale sont multiples et pourront être classés en deux grandes catégories : le mécanisme COX-dépendant et le mécanisme COX-indépendant.

**Figure 8 : Mécanismes possibles pour expliquer la toxicité intestinale des AINS non sélectifs (92)**



#### ✓ Mécanisme COX-dépendant

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines qui, au niveau de l'intestin grêle, jouent un rôle dans la défense de la muqueuse, dans la microcirculation et la modulation de la réponse immune. L'inhibition de COX-1 entraîne une augmentation de la perméabilité, une augmentation de la synthèse de l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui est à l'origine du radical libre NO et une inhibition de la microcirculation au niveau de la muqueuse

intestinale (92). L'inhibition de COX-2 joue également un rôle dans l'apparition des lésions au niveau de la muqueuse intestinale car COX-2 est à l'origine de plusieurs fonctions physiologique dont la défense de la muqueuse (93).

✓ *Mécanisme COX-indépendant – action locale directe ou « topical effect »*

Les AINS ont un effet toxique direct sur les entérocytes. La formation de lésions au niveau de la muqueuse est un processus en plusieurs étapes (87).

Dans un premier temps, les AINS contenus dans la lumière intestinale vont interagir avec les phospholipides de la membrane et sont ensuite absorbés dans les entérocytes (92).

Après une accumulation au sein de l'entérocyte, les AINS vont bloquer, par découplage, la phosphorylation oxydative mitochondriale. Ceci a pour conséquence une diminution de l'ATP intracellulaire, une fuite des ions  $Ca^{2+}$  à l'extérieur de la mitochondrie et un déséquilibre osmotique de la cellule. Le déficit en ATP intracellulaire, à l'origine d'un dysfonctionnement des jonctions serrées, est le principal facteur de l'augmentation de la perméabilité intestinale.

L'augmentation de la perméabilité intestinale est à l'origine d'une réaction inflammatoire due au passage du contenu de la lumière intestinale vers la muqueuse notamment les sels biliaires et les bactéries. Les lipopolysaccharides (LPS) sont des composants majeurs de la surface externe des bactéries Gram négatives, qui vont pouvoir activer le récepteur TLR4 des macrophages, ce qui va activer le système immunitaire et entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF (94).

### **8.5.2 Rôle du cycle entéro-hépatique des AINS dans la toxicité intestinale**

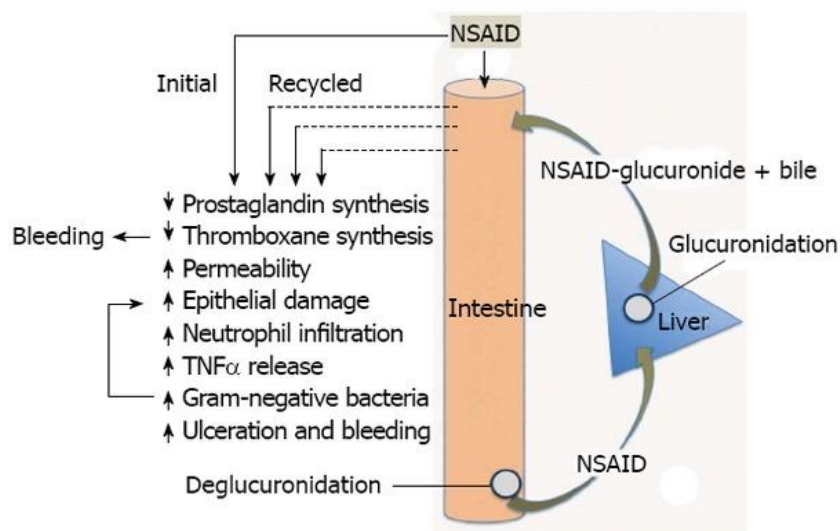
Des études ont montré que le cycle entéro-hépatique des AINS et la bile pourraient avoir un rôle dans la formation des lésions au niveau intestinal.

En effet, des études ont mis en avant le fait que les AINS ayant un cycle entéro-hépatique sont plus à même de provoquer des lésions intestinales (94). Les AINS concernés sont entre autre l'indométacine, le diclofénac. La toxicité est plus importante du fait de l'exposition prolongée et répétée des AINS et de leurs métabolites, au niveau de la muqueuse intestinale. La nabumétone, qui est active après métabolisation hépatique, ne subit pas de cycle entéro-hépatique et n'entraînerait donc pas ou peu de troubles de la perméabilité (95). Des études chez le rat, chez lequel le canal biliaire avait été ligaturé, ont montré que les AINS qui n'entraient pas dans un cycle entéro-hépatique ne causaient pas

de dommages intestinaux (93). Il semblerait donc que le cycle entéro-hépatique joue un rôle dans la pathogénie des lésions intestinales mais des études supplémentaires sont nécessaires car peu d'AINS ont effectivement été étudiés dans ces études chez l'animal, l'existence ou non d'un cycle entéro-hépatique n'est pas toujours connue pour tous les AINS et il manque des données cliniques d'impact chez l'homme.

Les dommages causés par les AINS au niveau de la muqueuse intestinale semblent également aggravés quand l'AINS ou ses métabolites sont combinés avec de la bile, qui est un facteur cytotoxique due à ses effets détergents (96). Des études ont montré que l'indométacine et d'autres AINS sécrétés dans la bile peuvent former des complexes en se liant, entre autre avec la phosphatidylcholine, ce qui forme des micelles ayant un effet toxique important (97) (98).

**Figure 9 : Le cycle entéro-hépatique des AINS et ses effets (93)**



### 8.5.3 Manifestations cliniques

Il est nécessaire de distinguer les lésions infra-cliniques qui sont présentes chez la majorité des patients traités au long cours par des AINS non sélectifs, des complications cliniques qui concernent une minorité des patients (26).

- L'entéropathie infraclinique comprend l'augmentation de la perméabilité intestinale qui expose alors la muqueuse au contenu luminal en particulier aux sels biliaries et aux bactéries et qui entraîne une inflammation de la muqueuse intestinale. Ce trouble de la perméabilité a été mis en évidence lors d'études portant sur des volontaires sains chez qui l'augmentation de la perméabilité apparaissait de façon



rapide c'est-à-dire 12 heures suivant la prise d'AINS et elle regréssait en 1 à 4 jours selon la durée de la prise (97).

- L'entéropathie compliquée peut se traduire par des saignements chroniques, une hypoalbuminémie, des complications hémorragiques aiguës et perforations ainsi que des sténoses, qui sont favorisées par une durée prolongée du traitement par AINS et l'utilisation de fortes doses.

#### **8.6. Toxicité colo-rectale des AINS non sélectifs**

La toxicité des AINS non sélectifs au niveau du côlon et du rectum est largement favorisée par les formes galéniques à libération prolongée (97). L'importance épidémiologique des lésions colorectales imputables uniquement aux AINS semble plus réduite que dans le cas de l'intestin grêle (80). La pathogénie s'explique en premier lieu par la toxicité systémique, entraînant une réduction prolongée de la teneur en prostaglandines au niveau de la muqueuse, à laquelle s'ajoute une toxicité locale par contact direct avec la muqueuse du côlon (80).

Les AINS non sélectifs vont pouvoir induire des lésions colorectales sur une muqueuse préalablement saine ou au contraire aggraver l'évolution d'une affection préalablement connue (26).

- La toxicité colorectale sur une muqueuse saine : les AINS peuvent entraîner des colites classiquement décrites par une diarrhée sanglante associées à des douleurs abdominales dans un contexte d'altération de l'état général, des ulcères au niveau du côlon qui peuvent se compliquer ensuite de perforations ou hémorragies. La toxicité des formes galéniques suppositoires est bien connue et retrouvée en cas de traitements trop fréquents ou prolongés. Des sténoses du côlon droit ont été décrites chez des patients traités par AINS au long cours (26).
- Les AINS vont pouvoir être tenus responsable d'une aggravation d'une pathologie existante au préalable. C'est le cas pour les diverticuloses coliques où les AINS aggravent le risque de complications de type perforations, fistules et/ou hémorragies.

**Tableau 16 : Récapitulatif de la toxicité des AINS non sélectifs sur le tube digestif**

Toxicité œsophagienne	
Aggravation d'un reflux gastro-œsophagien préexistant	
Aggravation du risque de sténose peptique	
Œsophagite médicamenteuse	
Toxicité gastroduodénale	
Dyspepsie	
Ulcérations	
Complications de type hémorragies, perforation	
Toxicité intestinale	
Entéropathie infra-clinique	Entéropathie compliquée
Augmentation de la perméabilité	Entéropathie exudative : hypoalbumémie
Inflammation	Ulcérations à l'origine d'hémorragies, perforations, sténoses en diaphragme
Malabsorption	Atrophie villositaire
Toxicité colo-rectale	
Toxicité sur une muqueuse saine	Aggravation d'une pathologie préexistante
Colite	Diverticulose colique
Ulcères	MICI ?
Rectite	
Sténose en diaphragme	

## 9. Toxicité digestive des coxibs

Les coxibs, inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ont été développés afin de diminuer les effets indésirables digestifs retrouvés avec les AINS non sélectifs. Mais la frontière entre les effets bénéfiques et délétères de l'inhibition de l'une ou l'autre COX est faible : il semble établi que la toxicité digestive des AINS serait due à une inhibition à la fois de COX-1 et de COX-2. En effet, la COX-2 est impliquée dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale : elle participe ainsi à la régulation de la synthèse des cytokines, favorise la prolifération intestinale et la cicatrisation de la muqueuse (99). Ceci explique que les coxibs, qui sont des inhibiteurs sélectifs de COX-2, ne soient pas totalement dépourvus d'effets indésirables digestifs.

### **9.1. Toxicité gastroduodénale**

La toxicité gastroduodénale des coxibs entraîne, comme les AINS non sélectifs, des troubles dyspeptiques mais ils ont néanmoins une meilleure tolérance digestive. Une méta-analyse d'essais randomisés a montré que l'incidence à 3 mois des arrêts des traitements liés aux effets indésirables d'ordre digestifs était 40 à 60 % inférieure sous célécoxib par rapport aux AINS non sélectifs (26).

Les coxibs semblent induire moins de complications ulcéreuses que les AINS : des études endoscopiques ont évalué la fréquence des ulcères gastroduodénaux (perte de substance  $\geq 3$  mm) lors de l'administration de coxib, après 3 mois de traitement à des posologies élevées, chez des sujets sans antécédent digestif notable. Le pourcentage d'ulcères gastroduodénaux obtenu était de 4.1 % pour le rofécoxib à 25mg/j, 7.3 % pour le rofécoxib à 50 mg/j et de 9.9 % pour le placebo (79).

### **9.2. Toxicité intestinale**

Il y a peu de données concernant la toxicité intestinale des coxibs. Les études de données épidémiologiques suggèrent que les coxibs réduisent de 50 à 60 % la fréquence des complications intestinales par rapport aux AINS non sélectifs (26).

Néanmoins l'avantage des coxibs sur les AINS sélectifs n'apparaît pas constant dans les différentes études et il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus à l'ensemble des AINS non sélectifs car il existe au sein du groupe des AINS non sélectifs des différences de toxicité digestive et ce risque est également dose-dépendant. D'une façon générale, le risque de complications digestives avec les coxibs est présent et semble plus élevé chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risque : âge avancé, prise concomitante d'un autre AINS ou même d'aspirine à faibles doses, antécédents de lésions gastro-intestinales (69).

## **Partie 3 : Rôle des AINS dans l'initiation des MICI et/ou dans le déclenchement des poussées**

### **1. Introduction**

Les AINS font partie des médicaments les plus prescrits au monde (65). Concernant les patients MICI, ils peuvent être amenés à utiliser des AINS pour soulager les douleurs liées aux atteintes extra-digestives ostéoarticulaires mais aussi dans le cadre de douleurs variées (entorses, céphalées, traumatismes...) de façon plus ou moins chronique. Cette utilisation peut se faire dans le cadre d'une prescription d'un médecin généraliste ou d'un médecin spécialiste mais aussi, pour certains AINS, directement à l'officine du fait de leur accessibilité sans ordonnance. Cependant, cette utilisation peut être limitée par l'apparition d'effets indésirables dont les plus fréquents sont d'ordre digestifs. En effet, les AINS peuvent endommager l'ensemble de tube digestif et environ 1 à 2 % des patients les utilisant ont une complication gastro-intestinale grave durant le traitement (100). Cette toxicité digestive est responsable du développement de colites non spécifiques, d'ulcères, d'érosions. Le rôle des AINS a, de plus, été suggéré dans l'aggravation de maladies préexistantes dont les MICI et comme facteur d'initiation d'une MC ou RCUH dans de nombreuses études cas-témoins.

Les objectifs de cette partie sont, donc, dans un premier temps, de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'impact de l'utilisation d'AINS chez les patients MICI et dans un deuxième temps, de proposer une stratégie d'action d'informations et une mise à disposition d'outils pour les patients et les professionnels de santé intégrés au parcours de soins des patients MICI.

### **2. Méthodologie : recherche bibliographique**

La revue de littérature a été réalisée à partir des bases de données Pubmed et The Cochrane Library à partir des mots clés suivant : « inflammatory bowel disease » - « ulcerative colitis » - « crohn's disease » - « non-steroidal anti-inflammatory drugs » - « selective cyclooxygenase-2 inhibitors ». Afin d'envisager une revue exhaustive de la littérature, les références citées dans les articles ont été croisées avec celles de l'ensemble des articles identifiés.

Après analyse des titres et résumés, une 60aine d'articles potentiellement pertinents et répondant précisément à la thématique recherchée ont été identifiés. Une majorité de ces articles a été publiée entre 2004 et 2006, puis à partir de 2011 où notamment un grand nombre d'études concernant les facteurs environnementaux des MICI ont été retrouvées (101) (102) (103) (104) (105)(101). Les premiers rapports concernant l'apparition de poussées chez les patients MICI après l'utilisation d'AINS datent des années 1980' (106) (107). Des études animales ont ensuite été réalisées dans les années 1990' et correspondent essentiellement à des recherches expérimentales sur la perméabilité intestinale chez des rats traités par des AINS (108) (109).

Après lecture, certains articles n'ont pas été retenus : des éditoriaux (110) (111) (112) et deux résumés d'articles publiés dans le journal *Inflammatory Bowel Disease* car ils correspondaient à des articles ou études déjà pris en compte dans l'analyse, cinq revues ont été utilisées pour approfondir la discussion de l'analyse des articles de synthèses mais non décrites dans les résultats (tableaux) car elles reprenaient elles-mêmes certains des articles sectionnés et manquaient de détails, des articles relatifs aux facteurs déclencheurs de MICI (qui citaient les AINS en se référant aux articles déjà sélectionnés dans l'analyse), des articles relatifs aux manifestations extra-intestinales notamment ostéoarticulaires des MICI et ceux traitant du management de la douleur chez les patients MICI (113) (114).

Ainsi seulement les études cliniques évaluant l'impact de la prise d'AINS chez les patients MICI ont été retenues : 14 ont été retrouvées et 9 ont été analysées. En effet, les 5 autres ont été publiées il y a plus de 10 ans avec des données retrouvées dans les 9 études plus récentes (115) (116) (117) (118) (119). Ces 5 études, bien que non décrites précisément dans les résultats, ont néanmoins été prises en compte dans l'analyse.

Peu d'études cliniques sont consacrées à l'implication des AINS dans la survenue des MICI (apparition initiale). Les articles retrouvés sont plutôt récents (2011 et 2012) et concernent majoritairement l'aspirine. Les articles consacrés au rôle des AINS dans la survenue des poussées sont, quant à elles, des études de cohorte rétrospectives basées sur des registres qui ne spécifient pas si l'utilisation des AINS par les patients est réalisée à partir d'une prescription ou en automédication. Les seules études disponibles en double aveugle contre placebo sont consacrées aux coxibs.

### **3. Résultats : relations entre AINS & MICI**

Cette partie présente les différents articles retenus en séparant ceux décrivant les effets des AINS non sélectifs sur les MICI et ceux relatant les effets des coxibs.

Parmi les 9 études sélectionnées pour l'analyse : 2 études correspondent à des études randomisées double aveugle et 7 à des études de cohorte.

Les études identifiées sont présentées de manière synthétique sous forme d'un tableau indiquant le titre de l'article, le journal de publication, les auteurs, la date de publication, la localisation et la durée de l'étude, le type et le ou les objectifs de l'étude, le profil des patients inclus (critères d'inclusion et d'exclusion), les types d'AINS utilisés, la méthodologie employée, les résultats principaux à retenir et la conclusion des auteurs. Les articles sont classés par date de publication, du plus récent au plus ancien publié.

### 3.1. Articles traitant de l'effet des AINS non sélectifs sur les MICI : 5 articles sélectionnés

Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug use, and risk for Crohn Disease Ulcerative colitis : a cohort study (120)	
Journal	Annals of Internal Medicine
Auteurs	Ananthakrishnan <i>et al.</i>
Date	Mars 2012
Localisation	États-Unis
Type d'étude	Etude de cohorte prospective
Type de MICI	MC et RCUH
Objectifs de l'étude	Evaluer l'association entre l'utilisation des AINS et l'incidence des MC et RCUH
Participants	76795 femmes infirmières dont la moyenne d'âge est de 57 ans
Critères d'inclusion	Non précisés
Critères d'exclusion	Femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrite psoriasique
Durée de l'étude	Entre 1990 et 2008
Types d'AINS	Aspirine et autres AINS non sélectifs
Méthode	Des questionnaires sont envoyés deux fois par an aux participantes, qui le remplissent-elles même. Ces questionnaires vont évaluer l'état de santé général ainsi que l'utilisation d'AINS, aspirine et acétaminophène : le nombre de comprimés ou gélules pris par semaine est reporté. Lorsque les participantes reportaient un nouveau diagnostic de MC ou RCUH, un second questionnaire leur été envoyé afin d'obtenir plus de détails (symptômes, tests utilisés pour le diagnostic, traitements) ainsi que la permission d'examiner leurs dossier médicaux.
Résultats	123 cas de MC et 117 cas de RCUH sont retrouvés chez 1 295 317 des femmes suivies durant les 18 années de suivi de l'étude. Les femmes qui en utilisent <b>au moins 15 jours par mois</b> semblent avoir un risque de développer une MC et une RCUH de 6 cas de MC par an pour 100 000 personnes et 7 cas de RCUH par an pour 100 000. Il n'y a pas d'association claire entre l'utilisation d'aspirine et la survenue d'une MICI.
Conclusion	L'utilisation fréquente d'AINS (aspirine non incluse), au moins 15 jours par mois, semble être associée à une augmentation de l'incidence des MICI. L'incidence des cas étant faible, il est peu probable que la balance bénéfice/ risque de l'utilisation des AINS soit modifiée.
Commentaires	Etude réalisée sur des femmes uniquement d'âge moyen 57 ans (une étude sur une population plus jeune aurait peut-être eu comme résultats des taux d'incidence de MICI plus élevés ?), le fait qu'elles soient infirmières rend la prise d'informations potentiellement plus précise, manque d'informations à propos du types d'AINS utilisés (bien que la plupart des femmes ont déclaré utiliser de l'ibuprofène), pas de notion de dose.

Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study (121)	
Journal	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Auteurs	Chan <i>et al.</i>
Date	Septembre 2011
Localisation	Cinq régions dans différents pays : Danemark, Allemagne et Royaume-Uni
Type d'étude	Etude de cohorte prospective
Type de MICI	MC et RCUH
Objectif de l'étude	Evaluer si l'utilisation régulière d'aspirine est associée au développement de la MICI
Participants	135 780 hommes et femmes âgés de 30 à 74 ans
Critères d'inclusion	Pas de MICI
Critères d'exclusion	Patients ayant déjà une MICI au recrutement ou diagnostiquée moins de 18 mois après le recrutement
Durée de l'étude	Entre 1993 et 1997
Types d'AINS	Aspirine
Méthode	Des questionnaires remplis par les participants eux-mêmes. Les informations demandées concernaient : âge, sexe, consommation de tabac et l'utilisation régulière d'aspirine. Le terme « utilisation régulière » d'aspirine variait d'un centre à l'autre. La cohorte a ensuite été suivie après le recrutement afin d'identifier les patients qui ont développé des MICI, les méthodes d'identification comprenaient des registres nationaux et locaux de MICI, des questionnaires de suivi, des bases de données et dossiers de patients. L'ensemble des informations médicales furent ensuite passé en revue afin de confirmer le diagnostic de MICI et d'évaluer l'extension de la maladie par des informations endoscopiques, radiologiques et/ou chirurgicales.
Résultat	35 participants ont développés une MC et 84 une RCUH. Les participants qui fument et utilisent régulièrement de l'aspirine semblent être protégés contre la MC (pas d'augmentation du risque de MC) : effets de la cigarette peuvent diminuer l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine ? L'interaction entre tabac et aspirine reste à investiguer.
Conclusion	Association positive entre utilisation régulière d'aspirine et MC mais pas avec RCH. Les raisons de cette différence sont inconnues et restent à investiguer.
Commentaires	Les doses d'aspirine utilisées ne sont pas spécifiées : doses antiagrégante et anti-inflammatoire confondues. Questionnaires d'utilisation d'aspirine variables d'un centre à l'autre (biais d'information). Pas de notion de prise d'autres AINS excepté l'aspirine



Prevalence and Mechanism of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug- induced Clinical relapse in Patients with inflammatory bowel disease (122)	
Journal	Clinical gastroenterology and hepatology
Auteurs	Takeuchi <i>et al.</i>
Date de publication	Février 2006
Type d'étude	Etude prospective
Type de MICI	MC et RCUH
Objectifs de l'étude	Evaluer l'effet des AINS (coxibs compris) chez des patients atteints de MICI. <u>1<sup>ère</sup> partie de l'étude</u> : déterminer si l'utilisation d'AINS sur 4 semaines favorise l'apparition de poussées <u>2<sup>ième</sup> partie de l'étude</u> : étudier le mécanisme possible pour expliquer ces poussées
Participants	1 <sup>ère</sup> partie de l'étude : 109 patients 2 <sup>ième</sup> partie de l'étude : 100 patients
Critères d'inclusion	Patient en rémission clinique, n'ayant pas eu de poussée nécessitant un traitement depuis les 6 dernières semaines
Critères d'exclusion	- Patients ayant des maladies graves psychiatrique, cardio-vasculaire, respiratoire, rénal, hépatique et maladies du système nerveux central ainsi que les femmes avec un risque de grossesse ou encore patients abusant de l'alcool. - Patients ayant un historique d'intolérance aux AINS - Patients ayant subi une chirurgie importante (colectomie, colostomie, iléostomie, résection de l'intestin grêle de plus de 40 cm, bypass ou chirurgie de dérivation) - Patients recevant plus de 10mg de prednisone par jour, patients recevant un anticorps anti TNF ou ayant une chirurgie les 6 mois précédant l'étude
Durée	1 <sup>ère</sup> partie : 4 semaines, 2 <sup>ième</sup> partie : 4 semaines
Types d'AINS et autres médicaments	Naproxène, diclofénac, indométacine, Nabumétone, Nimésulide (arrêt commercialisation en 2013), Aspirine, acétaminophène
Méthode	<u>1<sup>ère</sup> partie</u> : - 32 patients sous Naproxène : 500 mg deux fois par jour - 29 patients sous diclofénac : 75 mg deux fois par jour - 22 patients sous indométacine : 75 mg deux fois par jour - 26 patients sous acétaminophène (groupe contrôle) : 1g trois fois par jour Le traitement est continué pendant un mois ou arrêté si le score d'activité de la maladie montre une poussée. Le score utilisé pour évaluer l'activité de la maladie était celui de Harvey-Bradshaw.
	<u>2<sup>ième</sup> partie</u> : Cinq groupes de 20 patients :

	<table border="1"> <tr> <td>Groupe 1</td> <td>Acétaminophène (contrôle)</td> <td>1g trois fois par jour</td> <td>pas d'effet sur les COX + pas de « topical effect »</td> </tr> <tr> <td>Groupe 2</td> <td>Naproxène (AINS)</td> <td>500 mg deux fois par jour</td> <td>inhibition de COX-1 et COX-2 + « topical effect »</td> </tr> <tr> <td>Groupe 3</td> <td>Nabumétone (AINS)</td> <td>1g deux fois par jour</td> <td>inhibition de COX-1 et COX-2 + pas de « topical effect »</td> </tr> <tr> <td>Groupe 4</td> <td>Nimésulide (AINS)</td> <td>100 mg fois par jour</td> <td>inhibiteur préférentiel de COX-2 + pas de « topical effect »</td> </tr> <tr> <td>Groupe 5</td> <td>Aspirine (AINS)</td> <td>75 mg une fois par jour</td> <td>inhibiteur de COX-1 (faible dose)</td> </tr> </table> <p>L'estimation de l'inflammation intestinale est faite par la mesure de la calprotectine fécale, réalisée après une et quatre semaines de traitement avec ces médicaments.</p>	Groupe 1	Acétaminophène (contrôle)	1g trois fois par jour	pas d'effet sur les COX + pas de « topical effect »	Groupe 2	Naproxène (AINS)	500 mg deux fois par jour	inhibition de COX-1 et COX-2 + « topical effect »	Groupe 3	Nabumétone (AINS)	1g deux fois par jour	inhibition de COX-1 et COX-2 + pas de « topical effect »	Groupe 4	Nimésulide (AINS)	100 mg fois par jour	inhibiteur préférentiel de COX-2 + pas de « topical effect »	Groupe 5	Aspirine (AINS)	75 mg une fois par jour	inhibiteur de COX-1 (faible dose)
Groupe 1	Acétaminophène (contrôle)	1g trois fois par jour	pas d'effet sur les COX + pas de « topical effect »																		
Groupe 2	Naproxène (AINS)	500 mg deux fois par jour	inhibition de COX-1 et COX-2 + « topical effect »																		
Groupe 3	Nabumétone (AINS)	1g deux fois par jour	inhibition de COX-1 et COX-2 + pas de « topical effect »																		
Groupe 4	Nimésulide (AINS)	100 mg fois par jour	inhibiteur préférentiel de COX-2 + pas de « topical effect »																		
Groupe 5	Aspirine (AINS)	75 mg une fois par jour	inhibiteur de COX-1 (faible dose)																		
Résultat	<p><u>1<sup>ère</sup> partie :</u> 17 à 28 % des patients traités par AINS ont eu une poussée pendant les quatre semaines de traitement. Les taux des poussées sous AINS, comparé à celui sous acétaminophène, sont statistiquement significatifs pour le naproxène et l'indométacine : 9 des 32 patients sous Naproxène (P= 0.01) et 5 des 22 patients traités par indométacine ont eu une poussée (P= 0.04), contre aucune poussée dans le groupe de patients traités par acétaminophène. Les poussées ont été observées 2 à 9 jours après le début de l'administration. Le taux de poussées chez les patients atteints de MC est comparable à celui obtenu pour les patients atteints de RCUH.</p> <p><u>2<sup>ème</sup> partie :</u> 10 poussées de MICI ont été observées dans la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude : 1chacun pour les patients traités par acétaminophène et nimésulide et 4 chacun pour les groupes traités par nabumétone, naproxène. Le nombre de patients ayant eu une poussée traités par naproxène et nabumétone diffère significativement (P&lt;0.01) de ceux traités par acétaminophène, nimésulide. De plus, les poussées sous Naproxène et nabumétone sont apparues 2 à 7 jours après le début du traitement alors que pour les autres médicaments, les poussées sont apparues après 22 et 29 jours de traitement.</p>																				
Conclusion	<p>Les AINS peuvent déclencher des poussées après quelques jours d'utilisation chez 17 à 28 % de patients MICI asymptomatiques. Ceux qui tolèrent les AINS après une semaine ne semblent pas avoir de risque important d'aggravation clinique de leur maladie.</p> <p>Concernant le mécanisme possible pour expliquer ces poussées, cette étude suggère le besoin de l'addition des 2 inhibitions de COX-1 et COX-2 pour déclencher une poussée car l'acétaminophène (pas d'action sur COX1 et 2), l'aspirine (sélectif COX-1 à faible dose) et le nimésulide (sélectif COX-2) ne semblent pas entraîner de poussées, ni d'augmentation significative de l'inflammation intestinale.</p>																				
Commentaires	<p>Etude intéressante car méthodologie permet de comparer plusieurs AINS, critères d'inclusions et d'exclusions détaillés, mesures de l'activité clinique sont corrélées à celle de l'inflammation intestinale. Cependant pas de données sur la prise éventuelle d'AINS en automédication par les participants.</p>																				
Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory bowel drugs (123)																					

Journal	Digestive diseases and sciences
Auteurs	Meyer <i>et al.</i>
Date	Janvier 2006
Localisation	Non précisé
Type d'étude	Etude de cohorte rétrospective
Type de MICI	MICI (MC, RCUH et colites indéterminées)
Objectifs de l'étude	Déterminer s'il existe un lien entre les poussées de MICI et l'utilisation d'AINS
Participants	60
Critères d'inclusion	Patients ayant une MICI, sans changement de leur traitement le mois suivant leur dernière visite (patients en rémission) ou suivant le moins précédant la poussées (groupe ayant eu une poussée)
Critères d'exclusion	Lors de la dernière visite : -Patients dont la poussée peut être due à une diminution des corticoïdes le mois avant -Patients qui avaient eu une poussée le mois précédent Patients dont la colite était de cause infectieuse
Durée	Non précisée
Types d'AINS	AINS (coxibs et aspirine compris)
Méthode	Des dossiers de patients MICI d'un centre de soin ambulatoire ont été examinés de juillet 2000 à novembre 2001. Durant la dernière visite du patient, les données concernant l'âge, le sexe, la consommation de tabac, le type de MICI, activité de la maladie et sa localisation, l'année du diagnostic, les AINS utilisés ainsi que leur type et dose, le type et la dose du traitement d'entretien. La consommation de tabac n'est finalement pas utilisée pour les résultats car les informations ont été incomplètes pour les 60 patients. L'utilisation d'AINS est définie comme au moins une prise par jour de n'importe quel inhibiteur des COX le mois avant la poussée ou le mois avant la dernière visite (pour les patients en rémission). Cette étude tient compte des AINS pris sans ordonnance si ceux-ci ont été spécifiés dans le dossier du patient.
Résultat	Sur les 60 patients inclus, 22 ont eu une poussée. Parmi les patients ayant eu une poussées : neuf ont eu ces poussées après l'utilisation d'AINS : 4 utilisaient de l'ibuprofène, 2 utilisaient du rofécoxib et les trois autres utilisaient de l'aspirine seule, du rofécoxib et aspirine et enfin du célécoxib. 9/22 (41%) ont une poussée avec l'utilisation d'AINS
Conclusion	L'utilisation d'AINS chez les patients MICI est associée à des poussées
Commentaires	La consommation de tabac non incluse dans l'analyse (biais lié aux mesures : données incomplètes pour 15 % des participants), la consommation d'AINS en automédication est incluse seulement si précisée dans le dossier médical du patient (pas de demande spécifique à ce sujet). Biais d'interprétation des résultats : nécessité de définir précisément une poussée clinique (utilisation d'un index clinique ?)

A long-term cohort of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease (124)							
Journal	Inflammatory bowel disease						
Auteurs	Bonner <i>et al.</i>						
Date de publication	Novembre 2004						
Localisation	Non précisée						
Type d'étude	Etude de cohorte rétrospective						
Type de MICI	MC et RCUH						
Objectifs de l'étude	Examiner si l'utilisation d'AINS chez des patients MICI est associée à l'augmentation de l'activité de la maladie						
Participants	629 patients dont 426 MC et 203 RCUH						
Critères d'inclusion	Non précisés						
Critères d'exclusion	Patients ayant une MC avec une stomie et chez qui on ne pouvait donc pas calculer le score d'activité de la maladie avec le MHB ou Modified Harvey Bradshaw.						
Durée	-						
Types d'AINS	MC et RCUH						
Méthode	<p>Les participants sont questionnés à chaque visite sur leur consommation d'AINS à la fois ceux obtenus par prescription mais aussi ceux sans ordonnance (OTC). Un questionnaire est utilisé et les ordonnances sont récupérées. Un seul gastroentérologue suit les participants.</p> <p>Suivant leur utilisation d'AINS, les patients sont classés en 3 groupes :</p> <table border="1" data-bbox="548 922 1912 1161"> <thead> <tr> <th>Groupe A</th> <th>Groupe B</th> <th>Groupe C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pas d'AINS</td> <td>faible dose (aspirine <math>\leq</math> 325mg/jour, ibuprofène <math>\leq</math> 200 mg/jour, naproxène <math>&lt;</math> 200 mg/jour ou AINS prescrit moins d'une fois par jour)</td> <td>forte dose (tous les autres dosages d'aspirine, ibuprofène ou naproxène ou prescription d'AINS quotidienne)</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'activité de la maladie est calculée à chaque visite : pour les patients atteints de MC, l'index MHB est utilisé et pour ceux atteints de RCUH, l'index de Lichtiger est utilisé. La majorité des patients sont vus au moins deux fois. Les poussées étant définies comme un MHB <math>\geq</math> 7 ou un score de Lichtiger <math>\geq</math> 8.</p>	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Pas d'AINS	faible dose (aspirine $\leq$ 325mg/jour, ibuprofène $\leq$ 200 mg/jour, naproxène $<$ 200 mg/jour ou AINS prescrit moins d'une fois par jour)	forte dose (tous les autres dosages d'aspirine, ibuprofène ou naproxène ou prescription d'AINS quotidienne)
Groupe A	Groupe B	Groupe C					
Pas d'AINS	faible dose (aspirine $\leq$ 325mg/jour, ibuprofène $\leq$ 200 mg/jour, naproxène $<$ 200 mg/jour ou AINS prescrit moins d'une fois par jour)	forte dose (tous les autres dosages d'aspirine, ibuprofène ou naproxène ou prescription d'AINS quotidienne)					
Résultats	<p>Moyenne des scores d'activité en relation avec les différentes catégories d'utilisation d'AINS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les patients atteints de MC, une augmentation significative est retrouvée avec les patients utilisant de fortes</li> </ul>						

	<p>doses (P=0.0072).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concernant la RCUH les résultats ne sont pas significativement différent.</li> </ul> <p>Localisation de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour la MC : l'augmentation de l'activité de la maladie, associée avec des fortes doses d'AINS, est limitée aux patients ayant une atteinte colique ou iléocolique.</li> <li>- Pour la RCUH : une pancolite est retrouvée lors de la présence des plus hauts niveaux d'activité de la maladie chez les patients utilisant des fortes doses d'AINS mais les résultats ne sont pas significatifs.</li> </ul>
Conclusion	<p>L'utilisation de faible dose d'AINS n'est pas associée à une augmentation de l'activité de la maladie. Alors que l'utilisation de forte dose d'AINS est associée à une augmentation du score d'activité de la maladie parmi les patients atteints de MC. Cependant pas de lien établi entre AINS et poussée de MICI car pas augmentation significative des poussées.</p>
Commentaires	<p>Etude observationnelle (pas de randomisation ni double-aveugle) qui classe les participants selon des notions de doses mais biais de sélection (critères d'inclusion non spécifiés), avis d'un seul gastroentérologue pour définir activité de la maladie et apparition de poussées.</p>

### 3.2. Articles traitant de l'effet des coxibs sur les MICI : 4 articles sélectionnés

The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases (125)	
Journal	American journal of gastroenterology – the Cochrane library
Auteurs	El Miedany <i>et al.</i>
Date	Février 2006
Localisation	3 centres rhumatologiques en Egypte et Arabie saoudite
Type d'étude	Etude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo
Type de MICI	MC et RCUH
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sûreté de l'étoricoxib chez des patients atteints de MICI
Participants	Les participants sont âgés de 18 à 65 ans : 76 dans le groupe d'étude (RCUH n = 38 et MC n = 38) et 70 dans le groupe contrôle (RCUH n = 35 et MC n = 35)
Critères d'inclusion	Patients ayant une MICI et des manifestations extra-intestinales de type rhumatologique : arthrite, arthralgie et/ou rhumatismes des tissus mous (tendinite...)
Critères d'exclusion	Femme enceinte, fumeur actuel ou ancien fumeur de moins d'un an, patient sous antibiotique
Durée	12 semaines
Types d'AINS	Etoricoxib
Méthode	L'étoricoxib a été administré au groupe d'étude pendant 3 mois avec des doses allant de 60 à 120 mg/jour selon les indications rhumatologiques des patients. Le groupe contrôle recevait un comprimé de taille et d'apparence similaire à l'étoricoxib. Le score d'activité de la maladie a été mesuré avant l'introduction du traitement pour les deux groupes en utilisant un score classant les patients comme ayant une maladie « inactive », « pas sévère », « modérée » et/ou « sévère ». A la fin de l'étude le changement de l'activité de la maladie a été évalué comme « amélioré », « pas de changement » et/ou « aggravation d'un, deux ou trois degrés ». L'efficacité du traitement anti-inflammatoire a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique pour la douleur.
Résultat	Après 3 mois de traitement par étoricoxib, 10.53 % des patients ont eu une aggravation de la maladie et ont dû stopper le traitement contre 11.43 % dans le groupe contrôle. La moyenne de l'index de l'activité de la maladie n'est pas significativement différente entre avant le traitement par étoricoxib et après le traitement.
Conclusion	L'utilisation d'étoricoxib n'a pas entraîné d'aggravation de la maladie pour la majorité des patients MICI (environ 90%). Ce traitement n'est pas associé à une exacerbation de la maladie.
Commentaires	Qualité de l'étude satisfaisante : durée d'étude intéressante donnant une idée de l'impact du traitement à moyen terme, peu de différence entre le groupe choisit pour l'étude et celui pour le contrôle, les données collectées sont les mêmes au début de l'étude et à la fin, un faible nombre de participants n'ont pas terminé l'étude (15 pour le groupe contrôle et 14 pour le groupe d'étude).

Safety of Celecoxib in Patients With Ulcerative Colitis in Remission: A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study (126)	
Journal	Clinical gastroenterology and hepatology
Auteurs	Sandborn <i>et al.</i>
Date	Février 2006
Localisation	34 centres médicaux en Argentine, Canada, Croatie, Danemark, Russie, Suède, Turquie et États-Unis
Type d'étude	Etude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo
Type de MICI	RCUH
Objectifs de l'étude	Evaluer la sureté du célécoxib chez des patients atteints de RCUH en rémission
Participants	222 patients atteints de RCUH - Moyenne d'âge entre 18 et 75 ans
Critères d'inclusion	Patients en rémission Clinique, avec de l'arthrite ou un antécédent d'arthrite ou autre condition nécessitant un traitement par AINS
Critères d'exclusion	RCUH active, antécédent d'ulcère gastroduodénale de moins d'un mois, patients recevant un AINS ou traitement antiulcéreux ou antiacide depuis 2 semaines, recevant des corticoïdes depuis 1 mois, nécessitant des antibiotiques, analgésique ou corticostéroïdes pendant l'étude, patients ayant un antécédent connu d'allergie et/ ou d'hypersensibilité aux coxibs
Durée	14 jours
Types d'AINS	Célécoxib
Méthode	112 patients ont reçu 200 mg de célécoxib deux fois par jour pendant 14 jours et 110 patients ont reçu le placebo. A chaque visite, l'activité de la maladie était évaluée par le score Mayo, qui tient compte des signes cliniques et endoscopiques. Les effets indésirables du traitement étaient également collectés. L'évaluation histologique de l'inflammation était obtenue par le score de Geobs <i>et al.</i> L'expression de COX-2 dans la lamina propria et l'épithélium a été déterminée par immunohistochimie chez 109 patients de l'étude. L'exacerbation de la RCUH a été définie par un score clinique Mayo total d'au moins 5 points et par une augmentation du sous-score endoscopique d'au moins 1 point.
Résultat	Les taux de poussées des RCUH sont similaires pour les 2 groupes : 3 % des patients du groupe recevant le célécoxib ont eu une poussée contre 4 % des patients recevant le placebo. De plus, 7 % des patients traités par célécoxib ont arrêté l'étude avant la fin contre 3 % pour le groupe placebo. La moyenne du score Mayo au début de l'étude et 14 jours après est similaire chez les patients des deux groupes. La fréquence des effets indésirables est similaire dans les deux groupes : 11 % des patients des deux groupes ont eu des effets indésirables de type gastro-intestinaux. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'expression de COX-2 au début de l'étude ou 14 jours après.
Conclusion	Le traitement par célécoxib n'entraîne pas un taux de poussées supérieur au placebo chez des patients RCHU en rémission.
Commentaires	Qualité de l'étude satisfaisante cependant cette étude porte uniquement sur des patients RCUH en rémission, les patients sont sous traitement (effet du traitement sur les poussées ?), pas d'idée de l'effet du traitement à moyen et long terme car durée de l'étude relativement faible (14 jours). Pas d'informations sur l'utilisation d'AINS non sélectifs (et leurs effets sur les poussées) avant l'étude. Pas de notion d'efficacité du coxib sur les manifestations ostéoarticulaires.

Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial (127)	
Journal	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Auteurs	Biancone <i>et al.</i>
Date	Avril 2004
Localisation	Italie, unité de gastroentérologie de l'université « Tor Vergata » à Rome
Type d'étude	Etude prospective ouverte
Type de MICI	MC et RCUH
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sûreté du rofécoxib chez des patients atteints de MICI et chez des patients dyspeptiques (groupe contrôle)
Participants	- Groupe d'étude est composé de 45 patients atteints de MICI dont 25 MC et 20 RCUH - Groupe contrôle est composé de 30 patients de la même unité, présents pour des symptômes dyspeptiques qui ne sont pas en relation avec une MICI et qui n'ont pas d'antécédents familiaux de MICI
Critères d'inclusion	<u>Groupe d'étude</u> : patients régulièrement suivis pour une MICI diagnostiquée (peu importe la localisation de la maladie et son extension), pas de changement thérapeutique dans les 3 derniers mois, la MICI doit être inactive depuis plus de 6 mois, les symptômes d'arthralgie persistent depuis au moins 3 mois <u>Groupe contrôle</u> : symptômes dyspeptiques qui nécessitent un suivi dans la même unité, arthralgie depuis au moins 3 mois
Critères d'exclusion	Patients âgés de moins de 18 ans ou plus de 80 ans, utilisation concomitante d'AINS, ulcère peptique actif, patients utilisant au préalable des coxibs
Durée	3 mois
Types d'AINS	Rofécoxib (retiré du marché mondial en septembre 2004)
Méthode	Le groupe d'étude et le groupe témoin sont traités par du rofécoxib à 12.5 mg/j administré par voie orale pendant une période de 3 jours à 3 mois. Le traitement pouvait être arrêté à n'importe quel moment de l'étude à cause des effets indésirables ou du manque d'efficacité. L'activité clinique de la maladie des patients MICI est évaluée à l'entrée dans l'étude, à la fin de l'étude et éventuellement au moment où le patient présente des effets indésirables avec le score Mayo. Les caractéristiques de l'arthralgie sont notées pour la première visite et à la fin du traitement. Pas de changement de du traitement de la MICI n'a été autorisé pendant la durée de l'étude.
Résultat	20 % des patients MICI ont dû arrêter le rofécoxib à cause d'effets indésirables digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, brûlures d'estomac) qui ont conduit à une poussée. Ce pourcentage est comparable pour la MC et la RCUH et est plus important que pour le groupe contrôle où 3 % seulement des patients ont dû arrêter le traitement ( $P < 0.001$ ). L'efficacité partielle ou complète du traitement a été reportée chez 71 % du groupe d'étude, avec un résultat similaire pour le groupe contrôle (70 %).
Conclusion	Les deux tiers des participants montrent une amélioration de l'arthralgie suite au traitement, cependant des cas de poussées sont observés.
Commentaires	Etude non contrôlée ne donnant pas d'information sur la consommation au préalable en AINS non sélectifs des participants, ni la consommation d'AINS en OTC pendant l'étude. Manque d'informations concernant l'évaluation de l'efficacité du traitement chez les participants. Choix du groupe contrôle pertinent ?



The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease (128)	
Journal	Inflammatory bowel disease
Auteurs	Matuk <i>et al.</i>
Date	Juillet 2004
Localisation	Cedars-sinai IBD Center, États-Unis
Type d'étude	Questionnaire d'utilisation d'AINS
Type de MICI	MC et RCUH
Objectif de l'étude	Evaluer la toxicité et la sécurité associée à l'utilisation de coxibs chez des patients atteints de MICI.
Participants	33 patients (MC n = 26, RCUH n = 6, Colite indéterminée n = 1)
Critères d'inclusion	Non précisés
Critères d'exclusion	Non précisés
Durée	Entre 1999 et 2002
Types d'AINS	Célécoxib et rofécoxib (retiré du marché mondial en septembre 2004)
Méthode	Les patients suivis au centre Cedars-Sinai IBD remplissent un questionnaire général qui inclut l'utilisation d'AINS (dont les coxibs). Parmi les 750 patients qui ont remplis ce questionnaire entre 1999 et 2002 : 4.4 % ont eu des prescriptions de coxibs. Parmi ces patients : 21 ont reçus du célécoxib, 10 ont reçus du rofécoxib et 2 patients ont reçus les deux traitements à différents moments. Les données de ces patients sont alors étudiées : âge, sexe, type de MICI, durée de la maladie, utilisation d'AINS, le traitement donné pendant l'utilisation des coxibs. L'activité de la maladie est déterminée comme « améliorée », « inchangée » ou « aggravée » selon les critères définis par Mahadevan <i>et al</i> (117).
Résultat	39 % des patients traités par des coxibs ont eu une aggravation de leur maladie alors que pour 61 % des patients l'activité de la maladie est restée inchangée. Parmi ces 13 patients, seul 1 avait une maladie active avant l'administration du traitement par un coxib. La durée du traitement avant la poussée est de 1 semaine à 6 semaines pour les patients prenant du rofécoxib et 3 jours à 4 semaines pour ceux traités par célécoxib. 18 % des patients ont développé des complications gastro-intestinales (non associées à leur MICI) de type douleur abdominale, ulcère duodéal.
Conclusion	Un traitement par coxib est associé à une incidence importante des poussées de MICI ainsi qu'à des complications gastro-intestinales.
Commentaires	Etude dont la méthodologie repose sur un questionnaire général rempli par les patient-eux-mêmes. Cette étude porte sur un faible nombre de participant (seulement 6 RCUH) dont les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas précisés. Pas de notion de d'AINS non sélectifs utilisés et/ou prescrits.

## Partie 4 : Discussion

### 1. Analyse des études

#### 1.1. Articles relatifs aux AINS non sélectifs

##### 1.1.1 *L'effet des AINS non sélectifs dans la survenue des MICI*

Deux articles traitants de l'effet des AINS sur la survenue des MICI sont des études de cohorte prospectives publiées récemment : l'étude de Chan *et al*, publiée en 2011, investigate le lien entre l'utilisation régulière d'aspirine et la survenue d'une MICI. Cette étude a montré une association positive entre l'utilisation régulière d'aspirine et MC mais pas avec la RCUH. Même si cette étude de cohorte a été réalisée sur un grand nombre de participants, des biais peuvent être relevés notamment le fait que cette étude ne précise pas la dose d'aspirine utilisée. L'étude d'Ananthakrishnan *et al*, publiée en 2012, étudie le lien entre les AINS et les MICI et porte sur plus de 76 000 femmes aux États-Unis. Les participantes devaient compter le nombre de comprimés d'AINS, coxibs non inclus, qu'elles utilisaient par semaine puis année en utilisant un questionnaire. Cette étude n'a pas démontré d'association significative entre l'utilisation d'aspirine et la survenue de MICI, mais une consommation importante d'AINS, c'est-à-dire une **utilisation quotidienne pendant au moins 15 jours** semble augmenter le risque de développer une MC et une RCUH. Néanmoins de nombreux biais sont présents dans cette étude, tout d'abord un biais de sélection car les participants sont exclusivement des femmes infirmières, mais aussi un biais d'interprétation car le dosage et les formes galéniques des AINS ne sont pas précisés dans cette étude.

##### 1.1.2 *L'effet des AINS non sélectifs sur les poussées de MICI*

De nombreux cas-témoins semblent indiquer que les AINS jouent un rôle dans la survenue des poussées de MICI. Par exemple, l'étude de Felder *et al*. Peut être citée. Elle montre, sur un suivi de patients hospitalisés (66 patients MICI et 62 patients avec un syndrome de l'intestin irritable correspondant au groupe contrôle), une corrélation entre l'utilisation d'AINS et l'activité de la MICI chez 31 % des patients suivis (contre 2 % par rapport au groupe contrôle). Les auteurs concluent que les AINS provoquent une augmentation de l'activité de la maladie pour la MC et la RCUH (115). Une autre étude

cas témoins, de Evans *et al.* publiée en 1997, conclue que les AINS sont associés à un risque accru d'hospitalisations pour des colites sévères chez des patients MICI (129).

Les études rétrospectives retrouvées semblent indiquer que les AINS participent à l'apparition des poussées chez les patients atteints de MICI. Ainsi l'étude de Takeuchi *et al.* a démontré, en utilisant une évaluation clinique des participants et des mesures de la calprotectine fécale, que les AINS non sélectifs sont associés à **17 à 28 %** de taux de poussées pendant les quatre semaines de traitement. Cette étude est intéressante dans le sens où elle fait une comparaison entre différents AINS et un groupe contrôle (acétaminophène) et fait une proposition d'explication du mécanisme (inhibition de COX-1 et de COX-2 responsable des effets sur les poussées). Cependant, cette étude comparative n'est ni randomisée et ni effectuée en double aveugle. L'étude de Meyer *et al.*, publiée en 2006, est une étude de suivi de dossiers de patients MICI d'un centre de soin ambulatoire. Sur les 22 patients qui ont eu une poussée, **41 %** ont utilisé des AINS. Les auteurs concluent donc que l'utilisation d'AINS est associée à l'apparition de poussées chez les patients MICI. Cette étude présente des limites méthodologiques notamment un biais d'interprétation des résultats car les poussées cliniques ne sont pas clairement définies et nécessiteraient l'utilisation d'un index clinique.

La majorité des études, cas-témoins et études de cohorte semblent être en faveur des AINS dans le déclenchement des poussées de MICI, néanmoins deux études trouvent des résultats plus nuancés. L'étude de Bonner *et al.* publiée en 2004, étudie l'utilisation des AINS chez des patients MICI en évaluant la consommation d'AINS obtenus par prescription et sans ordonnance en parallèle avec l'activité de la maladie des patients. Les auteurs trouvent ainsi qu'une faible dose d'AINS c'est-à-dire de l'aspirine  $\leq 325$ mg/jour, de l'ibuprofène  $\leq 200$  mg/jour, du naproxène  $< 200$  mg/jour ou un AINS prescrit moins d'une fois par jour, n'est pas associée à une augmentation de l'activité de la maladie. Alors qu'une utilisation de fortes doses augmente le score d'activité de la maladie chez les patients atteints de MC mais pas chez les patients atteints de RCUH où les résultats retrouvés ne sont pas significativement différents. Malgré l'augmentation du score d'activité à fortes doses, les auteurs ne décrivent pas de lien entre AINS et poussées de MICI car ils n'ont pas observé d'augmentation significative des poussées.

Une autre étude de Bonner *et al.*, publiée en 2000, basée sur le suivi de patients MICI d'un seul gastro-entérologue, conclue que l'utilisation d'AINS n'est pas associée

avec une augmentation du risque d'avoir une MICI active. Cette étude rétrospective n'a cependant pas impliqué l'utilisation d'un index de score d'activité des MICI, celle-ci était catégorisée en maladie « active » ou « inactive » selon l'avis du seul gastroentérologue de cette étude, qui se basait essentiellement sur la clinique, les symptômes de diarrhées et les douleurs abdominales ainsi que l'imagerie (endoscopie et radiographie) lorsqu'elle était disponible.

## **1.2. Articles relatifs aux coxibs**

Deux études randomisées multicentriques en double aveugle contre placebo ont été réalisées pour évaluer l'effet de 2 coxibs chez les patients MICI. L'étude d'El Miedany *et al*, publiée en 2006, évalue l'utilisation de l'étoricoxib chez des patients ayant des manifestations extra-intestinales de types rhumatologiques. Les taux de poussées retrouvés sont de 10.5 % dans le groupe traité par le coxib et de 11.4 % dans le groupe placebo. Les auteurs démontrent ainsi que l'utilisation d'étoricoxib n'entraîne pas d'aggravation de la MICI. L'étude de Sandborn *et al*, publiée en 2006, trouve les résultats suivant : le taux de poussées est de 3 % pour le groupe traité par le célécoxib et de 4 % pour le groupe placebo. Les auteurs concluent ainsi que le traitement par célécoxib n'est pas associé à une augmentation du taux de poussées.

Une méta-analyse, publiée en 2008, a analysé les différentes études disponibles sur les coxibs afin de déterminer si leur utilisation augmentait le risque de poussée chez les patients MICI (130). L'étude d'El Miedany *et al* et celle de Sandborn *et al* sont les seules retenues dans cette méta-analyse. Parmi les études sélectionnées, 12 n'ont pas été retenues : 8 ont été exclues car elles correspondaient à des cas rapportés et 4 car elles correspondaient à des études ouvertes.

Les auteurs concluent que les résultats disponibles sont insuffisants pour déterminer l'impact des coxibs sur les poussées des MICI. L'effet à court terme semble intéressant mais les bénéfices sur un traitement à long terme restent méconnus. Les auteurs précisent également que d'autres études avec une méthodologie plus rigoureuse (incluant une définition précise d'une poussée symptomatique de MICI, mais aussi précisant le moment de l'administration du médicament) et des tailles d'échantillon plus importantes sont nécessaires pour évaluer la tolérance des inhibiteurs COX-2 dans le traitement des MICI.

Les études Biancone *et al.* ainsi que celle de Matuk *et al.* n'ont pas été retenues dans cette méta-analyse. Les résultats de ces études contrastent avec l'évaluation généralement positive de la tolérance des coxibs chez les patients MICI. En effet, ces deux études montrent que les coxibs peuvent augmenter le taux de poussées chez les patients MICI. Néanmoins les résultats de ces deux études sont difficilement interprétables car elles ne sont pas contrôlées et présentent certains biais : pour l'étude de Matuk *et al.*, les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas précisés, l'étude porte sur un faible nombre de participants (n = 33), concernant celle de Biancone *et al.*, il manque des informations sur la consommation au préalable en AINS non sélectifs des participants.

L'ensemble des études montrent ainsi des résultats controversés mais une majorité concluent que les AINS non sélectifs peuvent déclencher des poussées chez les patients MICI. De nombreuses études évaluant les facteurs déclencheurs de MICI se positionnent également en faveur des AINS non sélectifs comme facteurs environnementaux des MICI. Concernant les coxibs, une méta-analyse a sélectionné deux études contrôlées versus placebo portant sur le célécoxib et l'étoricoxib qui semblent montrer une moindre toxicité mais ces études présentent néanmoins des limites méthodologiques et certaines études non retenues rapportent néanmoins des augmentations de la fréquence des poussées avec ces traitements.

### **1.3. Articles de synthèse**

Un revue publiée en 2009 dans *The American Journal of Gastroenterology*, étudie le rôle des AINS, antibiotiques, infections ou du stress comme facteurs déclencheurs des poussées de MICI. Les auteurs concluent qu'il existe des limites méthodologiques ce qui limite la capacité d'établir des conclusions fermes pour l'ensemble des facteurs, notamment les AINS pour lesquels les données ne sont pas suffisantes (131).

Les auteurs d'une autre revue publiée en 2009, considèrent que les données permettant de dire si les coxibs sont plus sûrs que les AINS non sélectifs sont insuffisantes. Les auteurs précisent que si en pratique clinique les AINS doivent être administrés, cette prescription doit être associée à un suivi rapproché des patients MICI, principalement les premiers jours de la mise en place du traitement afin d'arrêter celui-ci si une aggravation de la maladie apparaît ou si le patient fait une poussée (99).

Une revue publiée en 2010 explique que les AINS peuvent clairement avoir des effets toxiques sur le tractus gastro-intestinal et qu'il semble plausible qu'ils puissent entraîner des poussées chez les patients MICI. Les auteurs ajoutent également qu'une étude contrôlée et randomisée comparant l'acétaminophène aux AINS chez les patients MICI serait nécessaire (132). Une autre revue publiée également en 2010 conclue que l'utilisation d'AINS ou coxibs chez des patients MICI nécessite une attention particulière due à l'augmentation du risque cardiovasculaire et de la toxicité digestive liée à leur utilisation. Les auteurs ajoutent également que des études et essais cliniques contrôlés sont nécessaires afin de clarifier ce sujet (133).

Des études complémentaires, avec une méthodologie plus rigoureuse, sont nécessaires, car l'ensemble de ces études présentent certains biais : rôle du traitement en cours du patient MICI pendant l'étude dont celui dans l'apparition d'une éventuelle poussée (cas des corticoïdes par exemple), importance d'intégrer les facteurs environnementaux des MICI notamment le tabac, manque d'information concernant le type et/ou la dose d'AINS utilisé afin d'évaluer le potentiel effet dose qui a été identifié dans l'étude Bonner *et al...* Il semble de plus exister un profil de patients plus sensibles à cette toxicité (donnée suggérée par l'étude de Takeuchi *et al* montrant des patients qui lorsqu'ils tolèrent les AINS les premiers jours ne semblent pas être à risque de déclencher des poussées liées à l'utilisation d'AINS). Il serait également nécessaire de définir précisément une poussée de MICI en se basant sur des scores d'activité et non sur une évaluation unique d'un expert (cas de l'étude de Meyer *et al.*).

## **2. En pratique**

Les données actuelles incitent donc à éviter les AINS (non sélectifs et Coxibs) chez les patients MICI. En effet, ils présentent une toxicité digestive touchant à la fois l'estomac, les intestins, le côlon et le rectum. Ils peuvent être responsables de l'apparition d'ulcération, de sténoses, de perforations et d'hémorragies. Toutes les formes galéniques d'AINS sont concernées par cette toxicité. Concernant les patients MICI souffrant de manifestations articulaires pour lesquelles un traitement anti-inflammatoire semble incontournable, l'utilisation de coxibs pour une durée la plus courte possible ainsi qu'à la dose minimale efficace semble pouvoir être proposé avec un test quant à la tolérance digestive les premières semaines et une attention particulière aux comorbidités.

Ces données sur la toxicité potentielle des AINS chez les patients MICI ne sont pas ou peu connues des professionnels de santé non spécialistes. Ceci pouvant être due au manque de communication, de sensibilisation sur ce sujet en lien possiblement avec la difficulté d'obtenir une information faisant consensus du fait du peu d'études possédant des faiblesses méthodologiques et de leurs résultats controversés.

De même, cette information est aussi peu connue des patients. Ce sujet alimente régulièrement les échanges au sein des forums sur internet et des groupes de paroles au sein de l'association de patients François Aupetit (AFA).

Ce constat met en évidence le besoin d'un outil de sensibilisation à destination des professionnels de santé mais aussi des patients et des représentants d'association de patients afin d'harmoniser le discours et de minimiser les risques de poussées par la prise de ces médicaments.

### **3. Information des professionnels de santé**

Les professionnels de santé étant en contact avec des patients MICI sont multiples, (médecin généraliste, le pharmacien, le dentiste, le rhumatologue, le dermatologue, le chirurgien...) et ne sont pas particulièrement formés, spécialisés à la prise en charge des patients MICI en dehors des médecins gastroentérologues.

Actuellement les supports d'informations sur la toxicité des AINS sont **peu nombreux**. L'ANSM diffuse par exemple des lettres d'informations aux professionnels de la santé. En juillet 2013, elle a publié une lettre d'information concernant le rappel des règles de bon usage des AINS indiquant que « Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) » (70). De plus, des fiches d'aide à l'automédication sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Elles concernent le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine (53) et décrivent des conseils relatifs à la prise, aux doses et certaines contre-indications sont expliqués. Cependant, les fiches consacrées à l'ibuprofène et à l'aspirine ne contiennent pas d'informations spécifiques ciblant les patients atteints de RCUH ou MC. L'assurance maladie met à disposition en ligne sur le site ameli.fr des documents à télécharger intitulés « les mémo de bonne pratique » qui sont des supports d'aide à la prescription (134). Pour exemple, il existe un mémo consacré aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou encore sur les antalgiques mais pas sur les AINS. La presse médicale,

selon l'étude IPSOS publiée en 2005, serait la source d'informations la plus utilisée par les médecins généralistes car citée par 93 % d'entre eux dans cette étude. De plus, 72 % des médecins utilisent internet pour trouver des informations médicales dont 73 % correspondent à des recherches sur les médicaments (135). Pour les pharmaciens, le Moniteur des Pharmacies édite des cahiers de formation qui peuvent être une source de synthèse d'informations pour le bon usage des médicaments. Pour exemple, il existe un cahier de formation consacré aux MICI (136). De plus, la revue Prescrire est une source d'informations pour les pharmaciens sur les médicaments, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Les informations tirées du Vidal sont également une référence officielle pour les professionnels de santé.

Au comptoir, le pharmacien d'officine devra poser les bonnes questions afin de sécuriser la prescription et les comportements de prises médicamenteuses ou autres produits sans ordonnances associés. L'ensemble de l'équipe officinale devra être sensibilisée à cette toxicité des AINS pour les patients MICI. L'organisation de formations régulières au sein de l'équipe officinale et/ou la mise à disposition de supports d'informations adaptés peut permettre l'actualisation des connaissances sur ce sujet

#### **4. Information des patients**

Les sources d'informations sur les médicaments pour les patients correspondent aux informations données par le médecin et les autres professionnels de santé dont le pharmacien, la lecture des notices et la recherche sur internet (137). Internet reste un vecteur d'informations facile d'accès mais dont la pertinence des informations trouvées restent en lien avec la qualité des sites d'hébergement et le patient parfois s'y perd sans aide à « l'analyse critique » des différents sites sur les médicaments (138). Les forums peuvent aussi être une source plébiscitée par les patients qui peuvent poser des questions et échanger avec d'autres patients. De nombreux forums reprennent la question de l'utilisation des AINS chez les patients MICI. Des discussions entre patient sur ce sujet peuvent être retrouvées actuellement ce qui montre l'actualité de cette question pour les patients et leur besoin d'informations.

Le pharmacien d'officine possède une position de choix pour transmettre cette information car il se trouve à l'interface entre les différentes prescriptions émanant des spécialistes, généralistes, dentistes ou autres professionnels de santé habilités à prescrire. Il peut aussi investiguer le comportement d'automédication du patient afin de déceler des prises



potentielles d'AINS parfois en plus de celles prescrites. Le pharmacien est aidé par l'informatisation des dispensations qui lui permet d'accéder à l'historique médicamenteux des patients. Il peut ainsi se rendre compte de l'existence d'une prescription ou d'une prise d'AINS chez un patient MICI. Le rôle du pharmacien est alors capital dans l'action d'information du patient, du médecin généraliste et/ou autres professionnels de santé prescripteurs. Cette harmonisation du discours d'informations entre professionnels de santé est primordiale pour une prise en charge optimisée des patients MICI. En effet, des informations discordantes entre professionnels de santé envers le patient sont à l'origine de comportements non adaptés des patients.

## **5. Informations disponibles sur l'AFA**

### **5.1. Les fiches pratiques sur le site de l'AFA**

L'AFA ou Association François Aupetit est la seule organisation française, reconnue d'utilité publique, à se consacrer aux MICI. Fondée en 1982, cette association a plusieurs missions dont une mission d'information des malades et de leurs proches via un réseau de professionnels et bénévoles répartis dans 22 régions mais aussi grâce aux outils internet. Cette mission d'information concerne également les professionnels de santé afin d'améliorer la connaissance et la prise en charge de ces maladies (1). Un des objectifs de l'AFA est « d'inciter les professionnels de santé à mieux se structurer, à utiliser les relais d'information et les outils existants, à échanger leurs pratiques pour une meilleure prise en charge » mais aussi aux « malades et proches de se tenir plus informés, de se reconnaître véritables acteurs dans la prise en charge et d'instaurer le dialogue avec l'équipe soignante » (139).

Des fiches pratiques d'informations existent sur le site internet (<http://www.afa.asso.fr/> : onglet « médiathèque » → « A télécharger » → « fiches pratiques sur les MICI »), intitulées « oser en parler avec son médecin », « la chirurgie », « le tabac et la maladie de Crohn » et « prévention du cancer colorectal ».

### **5.2. L'application « AFAMICI »**

Une application pour Smartphone « AFAMICI » est disponible au téléchargement depuis le 1er mars 2012. Cette application permet de suivre les actualités de l'AFA, de trouver via une géolocalisation des services : les toilettes les plus proches mais aussi un réseau de

professionnels de santé de proximité (gastro-entérologues, tabacologues, diététiciennes...), d'accéder au forum de l'AFA et également d'obtenir des informations sur les événements de l'AFA des différentes régions (1).

Les supports accessibles aux professionnels de santé (revues médicales et pharmaceutiques, informations émanant d'institutions sanitaires...) et aux patients (association de patients AFA, documents des institutions sanitaires, Vidal patients...), ne pointent pas la toxicité digestive des AINS spécifiquement pour les patients MICI.

## **6. Proposition d'une fiche pratique**

Devant ce manque de supports facilement accessibles et concis pour être percutant à destination des patients et des professionnels de santé, une nouvelle proposition peut être envisagée sur la forme d'un livret à distribuer aux patients. Ce livret permettrait la sensibilisation des patients MICI à cette problématique et serait un outil de médiation détenu par les patients qui le remettrait à leurs professionnels de santé et participeraient à leur sensibilisation concernant l'impact spécifique de la prise d'AINS pour les patients MICI.

Ce support d'informations doit posséder plusieurs critères pour répondre au mieux aux besoins et permettre l'adhésion des utilisateurs : lecture rapide, contenu synthétique et compréhensible, transportable facilement, accès facilité et mise à disposition large. La réalisation d'un triplicata format poche et disponible au téléchargement sur internet sur le site de l'AFA par exemple semble être une option intéressante.

Afin d'envisager le contenu de ce triplicata, un document utilisé au CHU de Grenoble a servi de base de travail. Cette fiche sous format A4 a été conçue afin de sensibiliser les patients MICI lors de leur hospitalisation à ce risque lié à la prise d'AINS et comme outils permettant aux patients d'identifier les médicaments qu'ils ont déjà pris sans savoir que c'était des AINS et ceci quel que soit la voie d'administration (annexe 3). Le contenu de cette fiche a été revu en mettant à jour la liste des AINS cités, la mention précisant que prendre si douleur a été conservée et a été rajouté une partie mentionnant que les AINS peuvent être toxiques sur tout le tube digestif avec quelques exemples et l'information sur l'impact des AINS sur l'initiation et la survenue de poussées chez les patients MICI.

Cette fiche pratique pourrait être mise à disposition au sein des salles d'attente des cabinets de médecins généralistes et/ou spécialistes, de dentistes, des unités hospitalières de gastro-entérologie (salle d'attente et offices médicaux et paramédicaux), des pharmacies d'officines afin de sensibiliser un maximum de patients et de professionnels de santé. De plus, pour augmenter l'accessibilité, l'utilisation de l'application « AFAMICI » pourrait être envisagée en rajoutant une fonctionnalité permettant d'accéder à cette fiche avec possibilité de la télécharger ainsi que la possibilité de taper directement dans ce module le nom du médicament que le patient souhaite prendre afin de vérifier si ce n'est pas un AINS. Si le médicament est reconnu comme un AINS, un message d'information pourrait s'afficher et indiquer au patient une formule de ce type : « attention ce médicament fait partie de la famille des AINS : il est toxique pour le tube digestif ! Pour vos douleurs préférer l'utilisation de paracétamol » « N'hésitez pas à demander à votre médecin et/ou votre pharmacien pour vous aider à trouver un traitement antalgique le plus adapté et non toxique pour votre tube digestif ».

**Les AINS peuvent toucher tous les niveaux du tube digestif : l'estomac, l'intestin grêle, le colon et le rectum.**

**Cette toxicité peut être à l'origine de saignements, perforations et/ou sténoses.**



**Des études ont également montré que les AINS pourraient favoriser les poussées de MICI !**

**Je peux prendre si douleurs, mal de tête, fièvre, douleurs au ventre, courbatures ...**

**Uniquement du PARACETAMOL**

**(Doliprane, Dafalgan, Efferalgan...)**

A télécharger sur <http://www.afa.asso.fr/>

Actualisée le 16/09/2014

Issue d'un travail de thèse en Pharmacie, Amélie Perrone



**Les AINS : des médicaments toxiques pour le tube digestif des patients MICI**

**Fiche pratique**



Les formes orales : comprimés,  
gélules, capsules

#### Acide acétylsalicylique

ASPEGIC  
ACTRON  
ALKA SELTZER  
ASPIRINE, ASPIRINE DU RHONE  
ASPIRINE USPA tamponnée  
ASPRO, ASPRO VIT C  
METASPIRINE  
MIGPRIV  
NOVACETOL  
SEDASPIR  
CEPHYL (Boiron)

#### Ibuprofène

ADVIL, ADVIL CAPS, ADVITAB  
ADVILEFF  
ADVILMED  
ANTARENE  
BRUFENE  
ERGIX  
EXPANFEN  
HEMAGENE TAILLEUR  
IBUTABS  
INTRALGIS  
NUREFLEX  
NUROFENPRO  
NUROFEN  
NUROFEN TABS  
NUROFEN RHUME  
NUROFEN FLASH  
NUROFEM  
RHINADVIL  
RHINUREFLEX  
SPEDIFEN  
SPIFEN  
UPFEN

#### Indométhacine

INDOCID  
CROHNO-INDOCID

### LISTE DES MEDICAMENTS TOXIQUES POUR VOTRE TUBE

#### DIGESTIF

*Aspirine et AINS*

*(Anti-inflammatoires non  
stéroïdiens)*

*Tous les dosages sont concernés*

#### Kétoprofène

BIPROFENID  
KETESSE  
KETUM  
PROFENID

#### Naproxène

ALEVE  
ANTALOX  
APRANAX  
NAPROSYNE

#### Acide tiaprofénique

SURGAM  
FLANID

#### Piroxicam

BREXIN  
CYCLADOL  
FELDENE

#### Diclofénac

ARTROTEC  
FLECTOR  
VOLTARENE

#### Autres

ARTHROCINE  
CELEBREX  
LODINE  
MINALFENE  
MOBIC  
NABUCOX  
NIFLURIL

Les formes crèmes, gels, pommades

#### Ibuprofène

ADVILGEL 5%  
ANTARENE 5%  
CLIPTOL  
IBUPROFENE 5%  
IBUFETUM 5%  
IBUTOP INTRALGIS 5%  
NUROFEN 5%

#### Diclofénac

FLECTOR  
SOLARAZE  
VOLTARENE EMULGEL  
VOLTARENE ACTIGO  
XENID 1%

#### Autres

GELDENE 0.5% (Piroxicam)  
KETUM (Kétoprofène)  
NIFLUGEL 5% (acide niflumique)

Les formes suppositoires

#### Autres

INDOCID  
NAPROSYNE  
NIFLURIL  
PROFENID  
VOLTARENE

**THESE SOUTENUE PAR** : Amélie PERRONE

**TITRE** : Toxicité des AINS pour les patients MICI : mythe ou réalité ?

## **Conclusion**

Les MICI sont des pathologies digestives fréquentes caractérisées par une inflammation chronique du tube digestif. La clinique est dominée majoritairement par des symptômes digestifs de type douleurs abdominales, diarrhées et altérations de l'état général. Les MICI évoluent durant toute la vie avec des phases d'intensité variables : des périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission. Les facteurs environnementaux tels que le tabac, l'appendicectomie ou encore des facteurs psychologiques par exemple, sont connus pour avoir un rôle dans l'apparition des MICI et dans la survenue de poussées chez ces patients. Les MICI s'accompagnent également de manifestations extra-digestives parmi lesquelles les manifestations ostéoarticulaires sont les plus fréquentes et concernent 10 à 35 % des patients. Ces manifestations sont responsables, en plus des douleurs liées à l'inflammation intestinales, de la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoire notamment d'AINS qui peuvent être prescrits et/ou utilisés en automédication. Les AINS sont la classe pharmacologique la plus fréquemment utilisée dans le monde de par leur action anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégante. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines, à l'origine des effets thérapeutiques des AINS, induit également des effets indésirables. Parmi eux, les effets indésirables d'ordre digestif sont les plus fréquents et affectent 10 à 25 % des patients traités.

L'objectif de ce travail était de synthétiser les données bibliographiques actuellement disponibles concernant les mécanismes pathogéniques de la toxicité digestive des AINS et plus particulièrement la toxicité intestinale, ainsi que les études décrivant l'impact de la prise d'AINS comme facteur de déclenchement des MICI et la survenue des poussées.

La revue de littérature repose sur une recherche par mot clés sur différentes bases de données (Pubmed, Cochrane) : « inflammatory bowel disease », « ulcerative colitis », « crohn's disease » associés à « non-steroidal anti-inflammatory drugs » et « selective cyclooxygenase -2 inhibitors ».

La toxicité intestinale des AINS a longtemps été sous-estimée par rapport à la toxicité gastroduodénale alors que ces complications représenteraient 10 à 40 % des complications digestives totales liées à la prise d'AINS. La pathogénie des lésions intestinales fait appel à deux mécanismes : un mécanisme COX-dépendant lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et un mécanisme COX-indépendant ou « action locale directe » par lequel les AINS vont interagir directement sur les entérocytes.

Les études de cohorte et les cas rapportés montrent des résultats controversés mais une majorité concluent que les AINS non sélectifs peuvent déclencher les poussées chez les patients MICI et les classent comme faisant partie des facteurs environnementaux des MICI. Deux études contrôlées versus placebo portant sur le célécoxib et l'étoricoxib semblent montrer une moindre toxicité mais des limites méthodologiques sont soulignées. Au vu des connaissances actuelles sur la toxicité digestive des AINS, la prudence incite à éviter l'utilisation des AINS par les patients atteints de MICI.

Ce risque lié à la prise d'AINS chez les patients MICI est souvent méconnu des professionnels de santé non experts des MICI et des patients. Dans ce contexte et à l'issue de cette analyse bibliographique, un outil d'information pour les patients (sous forme de fiche cartonnée à conserver dans son dossier de santé ou son portefeuille par exemple) a été élaboré afin qu'ils puissent identifier les AINS disponibles quel que soit les modalités d'administration (nom du principe actif et de spécialités classés selon les voies orales, topiques et rectales) et connaître ce risque de toxicité digestive de cette classe médicamenteuse. Le patient détenteur de cette fiche et de cette information pourra la transmettre à ses professionnels de santé afin d'éviter l'utilisation d'AINS dans sa prise en charge médicamenteuse. Restera à tester l'approbation, la satisfaction et l'utilisation de cette fiche par les patients ainsi que l'impact potentiel de cet outil de médiation auprès de professionnels de santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15/3/2014

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Christophe RIBUOT

## Bibliographie

1. afa, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 20 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.afa.asso.fr/>
2. Golovics PA, Mandel MD, Lovasz BD, Lakatos PL. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World J Gastroenterol WJG*. 28 mars 2014;20(12):3198-207.
3. Beaugerie L. *Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique*. Paris: Medi-text éd.; 2005.
4. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2014;20(29):9872-81.
5. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. févr 2012;61(2):241-7.
6. Louis E, Marteau P. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Rueil-Malmaison: Doin; 2009.
7. ameli.fr - Données statistiques [Internet]. [cité 20 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/index.php>
8. Beaugerie L, Schénowitz G, Tucacat G, Marteau P. *Prise en charge des MICI*. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2003.
9. De Saussure P, Bouhnik Y. *Maladie de Crohn de l'adulte*. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2007;2(3):1-18.
10. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 7 janv 2014;20(1):91-9.
11. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. juin 2013;9(6):367-74.
12. Rambaud J-C. *Traité de gastro-entérologie*. Paris: Médecine- sciences Flammarion; 2005.
13. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237-47.



14. Calop J, Limat S, Fernandez C, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
15. Rambaud J-C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. John Libbey Eurotext; 1999.
16. GETAID - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 31 août 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/>
17. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol WJG*. 14 juin 2011;17(22):2702-7.
18. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. mars 2010;42(2):97-114.
19. Faure P. Manifestations rhumatologiques et MICI. HEGEL ISSN 2115-452X 2013 1 [Internet]. 2013 [cité 20 juill 2014]; Disponible sur: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/49201>
20. Chiche L, Pham T, Schleinitz N. Les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2011;18(1):36-42.
21. Faure P. Manifestations rhumatologiques et MICI. HEGEL ISSN 2115-452X 2013 1 [Internet]. 2013 [cité 1 sept 2014]; Disponible sur: <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/49201>
22. Roux O, Bouhnik Y. Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. 2013;AKOS (Traité de Médecine).
23. Chiche L, Pham T, Schleinitz N. Les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2011;18(1):36-42.
24. Lemann M, Bonnet J, Allez M, Gornet J-M, Mariette X. [Bone and joints in inflammatory bowel disease]. *Gastroentérologie Clin Biol*. mai 2004;28(5 Suppl):D75-82.
25. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 14 août 2006;12(30):4819-31.
26. Cadiot G. Gastro-entérologie. Paris: Ellipses; 2005.
27. Chazouillères O. Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI. Post'U FMC-HGE [Internet]. Springer; 2009 [cité 1 sept 2014]. p. 1-12. Disponible sur: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99247-6\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99247-6_1)

28. Chevaux J-B, Bulois P. Sténoses intestinales du côlon et du grêle au cours des MICI. *Acta Endosc.* mars 2013;43(3):129-33.
29. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Maladie inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. 2009.
30. Pariente B, Bouhnik Y. Maladie de Crohn du grêle. Post'U FMC-HGE [Internet]. Springer; 2011 [cité 5 sept 2014]. p. 115-24. Disponible sur: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0237-4\\_13](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0237-4_13)
31. Carbonnel F. De la bonne prise en charge des poussées graves de RCH. Post'U FMC-HGE [Internet]. Springer; 2009 [cité 5 sept 2014]. p. 65-71. Disponible sur: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99247-6\\_8](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-99247-6_8)
32. Flourié B, Abitbol V, Lavergne-Slove A, Tennenbaum R, Tiret E. Situations particulières au cours du traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2004;28(10):1031-8.
33. Piquet M-A, Hébuterne X. Nutrition en pathologie digestive. Wolters Kluwer France; 2007. 276 p.
34. Hebuterne X, Al-Jaouni R. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Hépatogastro.* 2005;12(2):123-34.
35. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol WJG.* 7 août 2012;18(29):3839-48.
36. Moniuszko A, Wisniewska A, Rydzewska G. Biomarkers in management of inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterol.* 2013;8(5):275-83.
37. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol WJG.* 14 avr 2007;13(14):2028-36.
38. Marthey L, Laurent V, de Boissieu O, Carbonnel F. Actualité du diagnostic des MICI. [cité 3 sept 2014]; Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/carbonnel.pdf>
39. Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? EM-Consulte [Internet]. [cité 5 sept 2014]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/129766/resultatrecherche/4>
40. PEYRIN-BIROULET L. Le choix et le bon usage des anti-TNF. 2008;
41. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* mai 2010;3(3):179-89.
42. Les dérivés aminosalicylés - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derivees-aminosalicyles.html>

43. Les corticoïdes - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-corticoides.html>
44. Tréton X, Tanasa C, Bouhnik Y. Immunosuppresseurs et MICI. Hépto-Gastro. 2008;14(1):14-25.
45. L'azathioprine - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-azathioprine.html>
46. Le méthotrexate - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-methotrexate.html>
47. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.lecrat.org/>
48. La ciclosporine - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 6 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/la-ciclosporine.html>
49. Peyrin-Biroulet L, de Nancy CHU. Quand débiter un traitement anti-TNF? 2014 [cité 6 sept 2014]; Disponible sur: [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/05\\_Peyrin\\_Biroulet\\_1\\_581\\_v1.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/05_Peyrin_Biroulet_1_581_v1.pdf)
50. L'infliximab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-infliximab.html>
51. L'adalimumab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-adalimumab.html>
52. Manceau G, Panis Y. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn. Post'U FMC-HGE [Internet]. Springer; 2011 [cité 6 sept 2014]. p. 125-37. Disponible sur: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0237-4\\_14](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0237-4_14)
53. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 août 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
54. Jouzeau J-Y, Daouphars M, Benani A, Netter P. [Pharmacology and classification of cyclooxygenase inhibitors]. Gastroentérologie Clin Biol. avr 2004;28 Spec No 3:C7-17.
55. Bardou M, Barkun AN. Prévention des complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens: de la connaissance des facteurs de risque à leur prise en compte. Rev Rhum. 2010;77(1):7-13.
56. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - rapport ANSM. 2014.

57. Afssaps. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France de 1998 à 2008 - rapport Afssaps. 2010 mai.
58. Faure S. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actual Pharm.* 2009;48:53-6.
59. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 3 juill 2004;329(7456):15-9.
60. Voet D, Voet JG. *Biochimie.* Bruxelles: De Boeck; 2005.
61. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer, Gatto GJ, Darmon M. *Biochimie.* Paris: Médecine-sciences publications-[Lavoisier]; 2013.
62. Harizi H, Corcuff J-B, Gualde N. Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends Mol Med.* oct 2008;14(10):461-9.
63. Katzung BG. *Pharmacologie fondamentale et clinique.* Padoue, Italie: Piccin; 2006.
64. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64.
65. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. *Rev Fr Allergol.* avr 2014;54(3):212-7.
66. Cohen Y, Jacquot C. *Pharmacologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2007.
67. Horn F. *Biochimie humaine.* Paris: Flammarion médecine-sciences; 2005.
68. Randoux A. *Biochimie dynamique.* De Boeck Supérieur; 1997. 948 p.
69. Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2) - rapport ANSM. 2013 p. 3.
70. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Rapport ANSM. 2013 juill.
71. Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag.* 6 janv 2014;10:25-32.
72. Pillon F. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actual Pharm.* mars 2014;53(534):43-6.
73. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis [Internet]. [cité 3 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
74. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. *GPC 2013: guide pharmaco clinique.* [Rueil-Malmaison]: le Moniteur des pharmacies; 2013.
75. Michel V. *Médicaments.* Wolters Kluwer France; 2007. 884 p.

76. ANSM. Lettres aux professionnels de santé Pharmacovigilance : Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. 2009.
77. Caulin B. Guide du bon usage du médicament (2e ed.). Lavoisier; 1323 p.
78. Lettre aux professionnels de santé. Information transmise par l'ANSM. Diclofénac par voie systémique - nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire. 2013.
79. Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. EMC - Médecine. oct 2005;2(5):524-31.
80. Beaugerie L, Thiéfin G. Complications intestinales liées aux AINS. Gastroentérologie Clin Biol. 2004;28:62-72.
81. MERLE V, THIÉFIN G, CZERNICHOW P. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Gastroentérologie Clin Biol [Internet]. 14 avr 2008 [cité 7 sept 2014];28(3-HS). Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/140232>
82. Bigard M-A, Pelletier A-L. Complications œsophagiennes des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Gastroentérologie Clin Biol. 2004;28(3):58-61.
83. Thiéfin G. Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Encycl Méd-Chir. 2003;Gastro-entérologie(9-021-D-10):11.
84. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. Br J Pharmacol. janv 2012;165(1):67-74.
85. Lamarque D. Physiopathologie des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Gastroentérologie Clin Biol. 2004;28:C18-26.
86. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. Mediators Inflamm. 2013;2013:1-11.
87. Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, Nagano Y, Rai K, Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. J Clin Biochem Nutr. mars 2011;48(2):107-11.
88. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. Gastroenterology. juill 1999;117(1):17-25.
89. Sibilila J, Ravaud P, Marck G. [Digestive and hemorrhage complications of low-dose aspirin]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 22 nov 2003;32(37 Pt 2):S17-28.
90. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Am J Med. 27 juill 1998;105(1B):31S - 38S.

91. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. mai 2005;128(5):1172-8.
92. Handa O, Naito Y, Fukui A, Omatsu T, Yoshikawa T. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium. *J Clin Biochem Nutr*. 2014;54(1):2-6.
93. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol WJG*. 28 mars 2013;19(12):1861-76.
94. Boelsterli UA, Redinbo MR, Saitta KS. Multiple NSAID-Induced Hits Injure the Small Intestine: Underlying Mechanisms and Novel Strategies. *Toxicol Sci*. 1 févr 2013;131(2):654-67.
95. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst P, Menzies IS, Levi AJ. Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man. *Gut*. mars 1991;32(3):275-7.
96. Zhou Y, Dial EJ, Doyen R, Lichtenberger LM. Effect of indomethacin on bile acid-phospholipid interactions: implication for small intestinal injury induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. mai 2010;298(5):G722-31.
97. Thiéfin G. Toxicité intestinale des AINS. [cité 8 sept 2014]; Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/187.pdf>
98. Petruzzelli M, Vacca M, Moschetta A, Cinzia Sasso R, Palasciano G, van Erpecum KJ, et al. Intestinal mucosal damage caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: role of bile salts. *Clin Biochem*. mai 2007;40(8):503-10.
99. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. oct 2009;65(10):963-70.
100. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S3.
101. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2012;18(29):3814-22.
102. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res J Lab Clin Med*. juill 2012;160(1):29-44.
103. Berg AM, Dam AN, Farraye FA. Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 2: infections and medication use. *Gastroenterol Hepatol*. déc 2013;9(12):803-10.

104. Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* janv 2013;15(1):302.
105. Nunes T, Fiorino G, Danese S, Sans M. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: Is it genes or environment? *World J Gastroenterol WJG.* 14 juin 2011;17(22):2715-22.
106. Rampton DS, Sladen GE. Relapse of ulcerative proctocolitis during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* mai 1981;57(667):297-9.
107. Kaufmann HJ, Taubin HL. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Activate Quiescent Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med.* 1 oct 1987;107(4):513-6.
108. Banerjee AK, Peters TJ. Experimental non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in the rat: similarities to inflammatory bowel disease and effect of thromboxane synthetase inhibitors. *Gut.* déc 1990;31(12):1358-64.
109. Banerjee AK, Marway JS, Preedy VR, Peters TJ. Studies of gut mucosal protein synthesis in a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) model of inflammatory bowel disease. *Gut.* févr 1992;33(2):242-5.
110. Bonner GF. Using COX-2 inhibitors in IBD: anti-inflammatories inflame a controversy. *Am J Gastroenterol.* avr 2002;97(4):783-5.
111. Guslandi M. Exacerbation of inflammatory bowel disease by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors: fact or fiction? *World J Gastroenterol WJG.* 14 mars 2006;12(10):1509-10.
112. Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2006;4(2):157-9.
113. Docherty MJ, Jones RCW, Wallace MS. Managing Pain in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* sept 2011;7(9):592-601.
114. Srinath AI, Walter C, Newara MC, Szigethy EM. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol.* sept 2012;5(5):339-57.
115. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* août 2000;95(8):1949-54.
116. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* août 2000;95(8):1946-8.
117. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* avr 2002;97(4):910-4.

118. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juin 2003;17(11):1371-80.
119. Bonner GF. Exacerbation of inflammatory bowel disease associated with use of celecoxib. *Am J Gastroenterol.* avr 2001;96(4):1306-8.
120. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 mars 2012;156(5):350-9.
121. Chan SSM, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjonneland A, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2011;34(6):649-55.
122. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2006;4(2):196-202.
123. Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.* janv 2006;51(1):168-72.
124. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2004;10(6):751-7.
125. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* févr 2006;101(2):311-7.
126. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2006;4(2):203-11.
127. Biancone L, Tosti C, Geremia A, Fina D, Petruzzello C, Emerenziani S, et al. Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 avr 2004;19(7):755-64.
128. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2004;10(4):352-6.
129. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut.* mai 1997;40(5):619-22.



130. Miao X-P, Ouyang Q, Li H-Y, Wen Z-H, Zhang D-K, Cui X-Y. Role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in exacerbation of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* juin 2008;69(3):181-91.
131. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol.* mai 2009;104(5):1298-313; quiz 1314.
132. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci.* févr 2010;55(2):226-32.
133. Klein A, Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals.* 12 avr 2010;3(4):1084-92.
134. ameli.fr - Aide à la pratique : mémos [Internet]. [cité 21 août 2014]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/aide-a-la-pratique-memos/index.php>
135. IGAS. L'information des médecins généralistes sur le médicament. 2007 sept. Report No.: RM 2007-136P.
136. Information, formation et services pour les pharmaciens - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/>
137. Cretton C. Comment permettre aux patients de décrypter l'information santé sur Internet ? Construction d'un outil d'évaluation des sites d'information santé à destination des patients [Internet]. 2013 [cité 15 sept 2014]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00917064>
138. Le patient internaute (revue de la littérature) - service de qualité de l'information médicale - HAS. 2007 mai.
139. AFA mag spécial 30 ans n°38. 2012.

# Annexes

## Annexe 1 : Crohn's Disease Activity Index (16)

Date [ \_\_ / \_\_ / \_\_ ]

Initiales patient

|\_|-|\_|\_|/|\_|\_|

### Recueil du CDAI

(À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [ ] [ ] [ ] [ ] x 2 = [ ] [ ] [ ] [ ]

2. Douleurs abdominales : [ ] [ ] [ ] x 5 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [ ] [ ] [ ] x 7 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [ ] [ ] x 20 = [ ] [ ] [ ] [ ]

Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- arthrite, arthralgie
- iritis, uvéite
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- stomatite aphteuse
- fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
- autre fistule
- fièvre > 38°C dans la dernière semaine

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [ ] [ ] x 30 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [ ] [ ] x 10 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

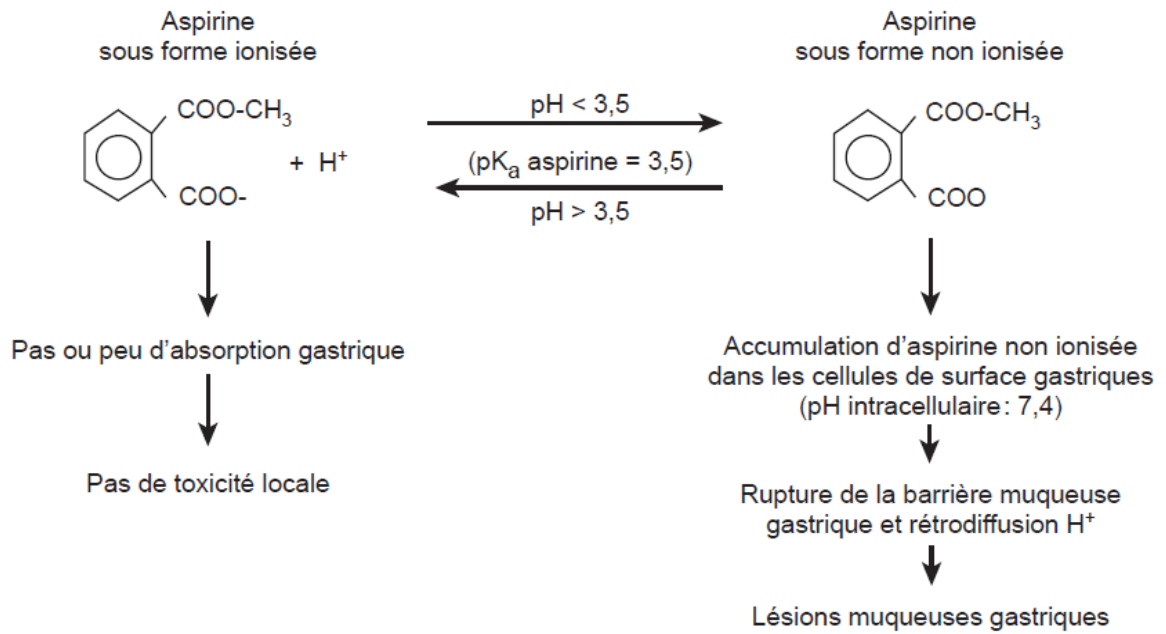
7. Hématocrite : Hématocrite = [ ] [ ] [ ] %  
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [ ] [ ] [ ] x 6 = [ ] [ ] [ ]  
Femmes : 42 - Hte = [ ] [ ] [ ]

8. Poids :  
Poids théorique\* [ ] [ ] [ ] [ ] - Poids actuel [ ] [ ] [ ] [ ] x 100 = [ ] [ ] [ ] x 1 = [ ] [ ] [ ]  
Poids théorique\* [ ] [ ] [ ] [ ]

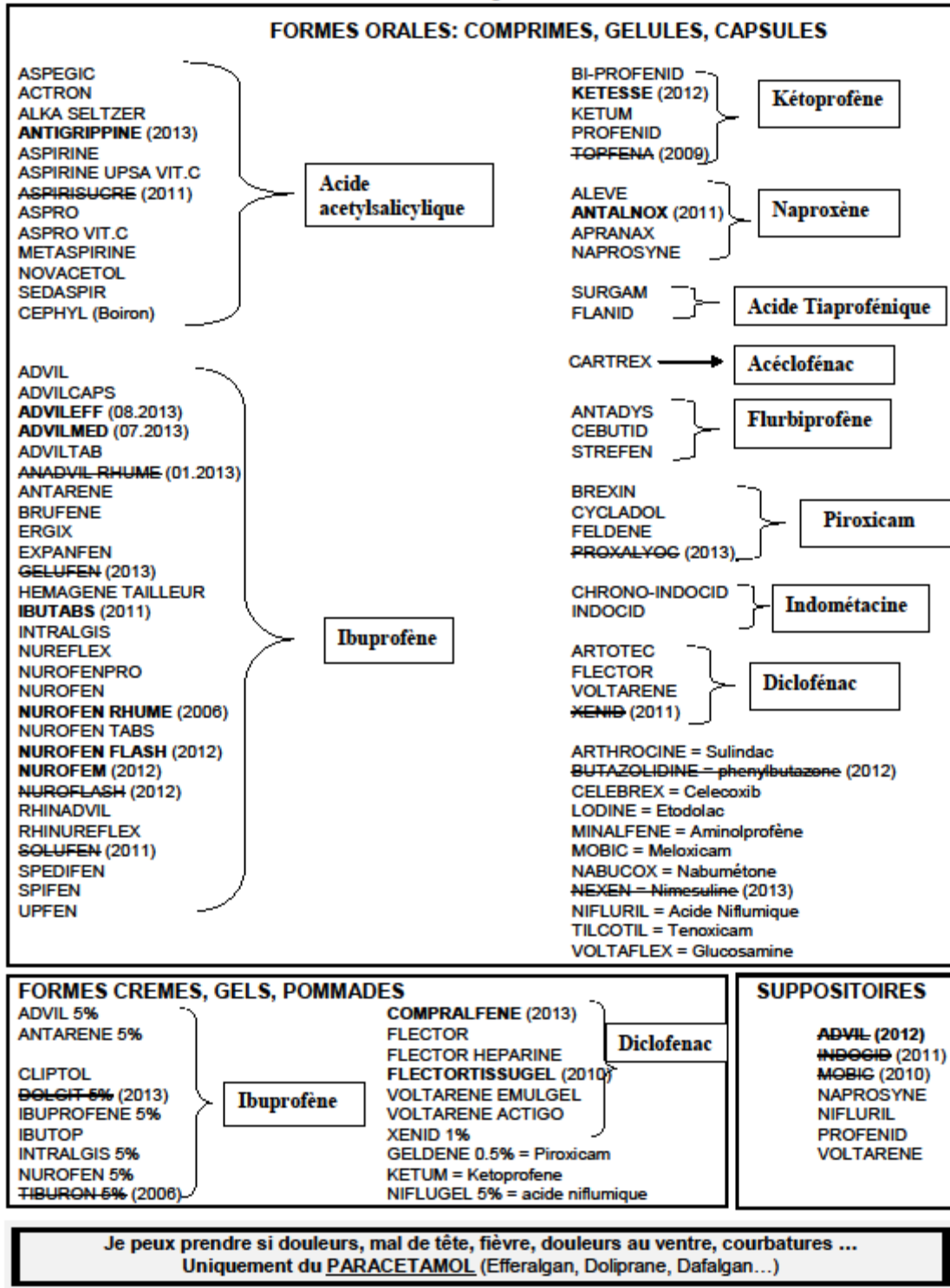
**TOTAL** CDAI = [ ] [ ] [ ] [ ]

\* Les chiffres avec virgule seront arrondis :  
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5  
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

Annexe 2 : Toxicité de contact de l'aspirine au niveau de l'estomac (83)



**LISTE DES MEDICAMENTS TOXIQUES POUR VOTRE TUBE DIGESTIF**  
**Aspirine et AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens)**  
 Tous les dosages sont concernés





# **Serment de Galien**



**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**Nom : Amélie PERRONE**

**Titre : Toxicité des AINS pour les patients MICI : mythe ou réalité ?**

### **Résumé**

Les MICI sont des pathologies dont la clinique est majoritairement dominée par des manifestations digestives mais peuvent être accompagnées de manifestations extra-digestives dont ostéoarticulaires responsables de la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoires notamment d'AINS. L'objectif de ce travail était de synthétiser les données bibliographiques actuellement disponibles concernant les mécanismes pathogéniques de la toxicité digestive des AINS et les études décrivant l'impact de la prise d'AINS comme facteur de déclenchement des MICI et la survenue des poussées. La pathogénie des lésions intestinales fait appel à deux mécanismes : un COX-dépendant lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et une « action locale directe » sur les entérocytes. Les études de cohorte et les cas rapportés montrent des résultats controversés mais une majorité concluent que les AINS non sélectifs peuvent déclencher les poussées chez les patients MICI et les classent comme faisant partie des facteurs environnementaux des MICI. Deux études contrôlées versus placebo portant sur le célécoxib et l'étoricoxib semblent montrer une moindre toxicité mais présence de biais méthodologiques. Donc, les données actuelles sur la toxicité digestive des AINS incitent à éviter l'utilisation des AINS chez les patients MICI. Ce risque est souvent méconnu des professionnels de santé non experts des MICI et des patients. Dans ce contexte, un outil d'information sous forme de fiche a été élaboré. Reste à tester l'approbation, la satisfaction et l'utilisation de cette fiche par les patients ainsi que l'impact potentiel de cet outil de médiation auprès de professionnels de santé.

**Mots-clés : AINS, Toxicité digestive, MICI, Revue bibliographique, Outil d'information.**