



HAL
open science

Les colites ischémiques médicamenteuses en 2015 : étude rétrospective multicentrique

Marion Mercerolle

► **To cite this version:**

Marion Mercerolle. Les colites ischémiques médicamenteuses en 2015 : étude rétrospective multicentrique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01885980

HAL Id: dumas-01885980

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01885980>

Submitted on 2 Oct 2018

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.

UNIVERSITE DE CAEN
ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE

soutenu devant le Jury Interrégional

le 6 Octobre 2017

par Marion MERCEROLLE née le 8 Janvier 1990 à Longjumeau (91)

conformément aux dispositions de l'arrêté
du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LES COLITES ISCHEMIQUES MEDICAMENTEUSES EN
2015 : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

JURY

Président : Pr BOULOUARD Michel
Directeur : Dr FEDRIZZI Sophie
Membres : Dr BANNIE Florence
Dr PINHO Jean-Nicolas
Pr COQUEREL Antoine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Michel BOULOUARD, pour avoir accepté d'être le président de ce jury et d'avoir pris part à ce projet. Soyez assuré de mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Le professeur Antoine COQUEREL, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie FEDRIZZI, d'avoir accepté la direction de ce travail. Je te remercie chaleureusement pour ton accompagnement tout au long de ce projet, pour ton soutien, ta disponibilité et tes relectures. Trouve dans ce travail, l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Nicolas PINHO, pour m'avoir confié le sujet rempli d'intérêt, et de m'avoir initiée au monde méconnu de l'ischémie colique. Reçois ici mes sincères remerciements pour la confiance que tu m'as accordée dans la réalisation de ce travail.

A Madame le Docteur Florence BANNIE, d'avoir accepté de juger ce travail, pour les conseils prodigués tout au long de mon internat. Sois assurée de mon amitié.

Cette page restera pour moi la plus difficile à écrire, les bons mots pour vous remercier tous sincèrement sont difficiles à trouver :

Merci,

A mes Lapins, Lélé, Alix, Claire, Python, BM et Guigui, pour votre présence, votre bonne humeur permanente, votre enthousiasme, ces moments de joie partagés, soirées et vacances. Vous avez fait de mon internat des années de bonheur que je ne pourrai oublier.

A la Touraine, Camille, Aurélie et Clarisse notamment, pour tous ces bons souvenirs étudiants partagés, ces soirées, ces TP mémorables... Un merci tout particulier à ma poulette, Amélie pour ta présence durant l'épreuve du concours et ton soutien sans faille dans ces moments, parfois difficiles, que j'ai traversés.

A ces Orléanais, Claire, Marie, Rafie, Jérem, pour cette complicité, même aux quatre coins du monde.

A Anne-Laure, avec ses discussions sans fin au portillon rue de la Croix Verte.

Merci,

Aux équipes médicales rencontrées, pharmaciens, médecins, internes, préparateurs, externes de m'avoir tant appris durant mes 4 années d'internat.

A Cherbourg évidemment pour m'avoir aussi bien accueillie durant mes stages, de m'avoir fait partager d'aussi bons moments, Aline, Xavier, Florence, Juju, Catherine, Nath, Fabi, Clairette, Typh, Cécé, Béber, Charly, Cyril, Lionel, Flavie, bref à vous tous.

A l'équipe de l'UPC, pour tous ces gâteaux, ces franches rigolades, cette super ambiance de travail, Coco, Gazelle, Guillaume, Roudy, Nico, Marlouche, Patriciiiiiaaaaaaa, Rabia et les autres.

A l'équipe du CHU de Caen, ses chefs, surtout Antoine, Alex, Cécile, Marie et à tous les PPH. Et à Isabelle, Thank you so much !

A mes co-internes de pharma mais aussi de Néphro.

Pour terminer,

A ma famille, grands-parents, oncles tantes, cousins et cousines. A Nathan.

A Guiz et Fab, mes frères, de m'avoir épaulée au quotidien. Votre présence m'est chère.

A mes parents, grâce à qui je suis devenue celle que je suis aujourd'hui et pour l'éducation que vous m'avez inculquée. Vous m'avez donné la chance de réaliser mes projets, vous avez cru en mes capacités de réussir, et vous n'avez cessé de m'encourager tout au long de ce long et tumultueux parcours.

Pap's et Mam, pour votre soutien sans faille et votre amour sans limite,

Un immense MERCI

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : LES COLITES ISCHEMIQUES, RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES	2
I. Physiopathologie de la colite ischémique	3
1. Rappels anatomiques.....	3
2. Physiologie de la circulation splanchnique	6
3. Rappels anatomopathologiques	6
4. Mécanisme de formation des colites ischémiques	7
L'hypoxie	7
L'ischémie-reperfusion	8
5. Conséquences anatomopathologiques de l'ischémie colique	8
Les colites ischémiques aiguës	8
Les colites ischémiques chroniques	9
II. Les formes cliniques de colites ischémiques.....	9
1. Colite ischémique non gangréneuse	9
2. Colite ischémique gangréneuse	10
3. Colite ischémique chronique	10
III. Epidémiologie	11
1. Fréquence	11
2. Sexe-ratio	11
3. Moyenne d'âge	12
4. Mortalité	12
5. Facteurs de risques	12
IV. Diagnostic.....	13
1. Clinique	13
2. Coloscopie.....	13
3. Anatomopathologie	14
4. Biologie	15
5. Radiologie	15
Tomodensitométrie (TDM).....	15
Le cliché d'abdomen sans préparation.....	16
L'opacification colique.....	16
L'angiographie digestive.....	17
L'échographie abdominale	17
V. Prise en charge thérapeutique et évolution	17
1. Prise en charge thérapeutique.....	17
Colites ischémiques transitoires.....	17
Colites ischémiques gangréneuses.....	18
Colites ischémiques chroniques	18
2. Evolution	18
VI. Etiologies	19
1. Les causes occlusives	19
Occlusion vasculaire importante	19
Atteinte des petits vaisseaux.....	20
Obstruction colique	20
Maladies hématologiques	20
2. Les causes non occlusives	21
Bas débit.....	21

Effort physique prolongé.....	21
Médicaments.....	22
3. Enquête étiologique.....	24
Démarche d'exploration d'une colite ischémique chez le sujet jeune < 50 ans	24
Démarche d'exploration d'une colite ischémique chez le sujet de > 50 ans.....	25

PARTIE 2 : L'ETIOLOGIE MEDICAMENTEUSE : REVUE DE LA LITTERATURE..... 26

I. Classes et médicaments incriminés dans les colites ischémiques	27
1. Généralités.....	27
2. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	31
Mécanisme d'action	31
Mécanisme de formation des colites ischémiques	32
Délai d'apparition	32
Epidémiologie.....	32
Cas des inhibiteurs de COX-2.....	33
3. Les anti-hypertenseurs.....	34
Mécanisme d'action	34
Mécanisme de formation des colites ischémiques	36
Incidence	36
Délai d'apparition	36
4. Les agonistes et antagonistes sérotoninergiques	36
Les triptans	36
L'alosétron.....	38
Tegaserod.....	39
5. Les décongestionnants.....	40
Mécanisme d'action	40
Mécanisme de formation des colites ischémiques	41
Délai d'apparition	41
Epidémiologie.....	41
6. Les Laxatifs	41
Bisacodyl.....	41
Sulfonate de polystyrène sodique.....	43
Les laxatifs hyper-osmotiques.....	43
Lavements à la glycérine	43
Glutaraldehyde.....	44
7. Les œstro-progestatifs	44
Mécanisme d'action	44
Mécanisme de formation des colites ischémiques	44
Délai d'apparition	44
Epidémiologie.....	45
Autres thérapies hormonales.....	45
8. Les digitaliques.....	46
Mécanisme d'action	46
Mécanisme de formation des colites ischémiques	46
9. Les neuroleptiques	47
Mécanisme d'action	47
Mécanismes de formation des colites ischémiques.....	49
Délai d'apparition	50
Epidémiologie.....	50
10. Cocaïne.....	51
11. Les agents immuno-modulateurs	51
Interférons.....	51
Anti TNF α	52
12. Chimiothérapies.....	53
Gemcitabine et Cisplatine	53
Lénalidomide	53

Vinka-alcaloïdes.....	53
Les taxanes	54
13. Autres médicaments vasoconstricteurs.....	54
Dérivés de l'ergot	54
Réducteur d'appétit	54
Vasopressine et Glypressine.....	55
14. Autres médicaments de mécanismes indéterminés.....	55
Lubiprostone	55
Amoxicilline	56
Ibandronate.....	57
Rosuvastatine	57
15. Synthèse.....	58
II. Imputabilité médicamenteuse	60
1. Définition	60
2. Méthode de Bégaud <i>et al.</i>	61
Imputabilité intrinsèque.....	61
Imputabilité extrinsèque	63
3. Méthode de Naranjo.....	63
4. Applications aux colites ischémiques.....	64
PARTIE 3 : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE.....	66
I. Introduction.....	67
II. Matériel et Méthode	67
1. Période étudiée.....	67
2. Choix des centres	67
3. Recrutement des patients.....	67
4. Critères d'inclusion	68
5. Grille de recueil	68
6. Méthode de recueil.....	69
7. Obtention des résultats	69
III. Résultats	70
1. Population initiale.....	70
2. Population générale.....	70
Caractéristiques de la population.....	70
Caractéristiques de la colite ischémique.....	71
Prise en charge	73
Evolution	73
Facteurs de risques.....	74
Bilan étiologique.....	76
Etiologie retenue de la colite ischémique	76
3. Cas des colites ischémiques médicamenteuses.....	77
Caractéristiques de la population.....	77
Caractéristiques de la colite ischémique	77
Prise en charge	79
Evolution	79
Facteurs de risques des patients	79
Bilan étiologique.....	79
Etiologie médicamenteuse	80
IV. Discussion.....	83
1. Limites de l'étude.....	83
Durée de la période étudiée.....	83
Méthodologie	83

Recueil	84
Autre limite.....	84
2. Différences entre les centres	84
3. Cas dont l'étiologie est médicamenteuse	85
Caractéristiques des patients et des colites ischémiques	85
Bilan étiologique.....	85
Médicaments incriminés	85
Imputabilité médicamenteuse	87
4. Patients dont la colite ischémique est restée sans étiologie	90
5. Sous déclaration médicamenteuse	91
CONCLUSION.....	94
LISTE DES ABREVIATIONS	96
TABLE DES FIGURES.....	98
LISTE DES TABLEAUX	98
ANNEXE.....	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103

Introduction

Chaque médicament possède des effets indésirables de par leurs propriétés pharmacodynamiques et leur composition. Ces effets indésirables sont d'abord observés durant les phases de développement du médicament puis intégrés au résumé des caractéristiques du produit. Après la mise sur le marché du médicament, les effets indésirables sont collectés par les centres de pharmacovigilance, sur la base de déclarations spontanées des professionnels de santé et des patients. Les coliques ischémiques peuvent constituer un effet indésirable médicamenteux. Elles sont la conséquence, sur la paroi colique, d'une anoxie prolongée. Méconnues du grand public, elles représentent pourtant la pathologie la plus fréquente des pathologies ischémiques de l'intestin. De nombreux médicaments sont décrits dans la littérature comme pouvant entraîner une colique ischémique.

L'objectif de ce travail est d'étudier les colites ischémiques médicamenteuses. Pour cela, nous présenterons dans un premier temps les colites ischémiques, leurs manifestations cliniques, leurs diagnostics et les différentes étiologies. Une revue de la littérature sur les médicaments pouvant induire une colite ischémique sera effectuée dans un deuxième temps. Elle permettra de voir quelles molécules sont impliquées, par quels mécanismes, et dans quel délai une colite ischémique peut être constituée. Enfin, une étude rétrospective sera menée sur deux centres hospitaliers de la Basse-Normandie. Elle nous permettra d'étudier la fréquence des colites ischémiques médicamenteuses par rapport aux autres étiologies, les caractéristiques des patients touchés, les molécules suspectées et dans quelles proportions.

Partie 1 : Les colites ischémiques, rappels physiopathologiques

I. Physiopathologie de la colite ischémique

La colite ischémique est la pathologie ischémique intestinale la plus fréquente (1), à l'origine d'une hospitalisation pour 1000 (2). Son incidence est en augmentation en particulier chez les personnes âgées. Les différentes présentations cliniques dues à diverses étiologies font de cette pathologie un challenge diagnostique.

1. Rappels anatomiques

Le côlon est divisé en 3 parties :

- Côlon ascendant : en lien avec l'iléon, il débute par le caecum et l'appendice dans la fosse iliaque droite allant jusqu'à l'hypocondre droit formant un angle (sous le foie). C'est l'angle colique droit, dit aussi angle hépatique.
- Côlon transverse : à partir de l'angle hépatique (dans l'hypocondre droit) jusqu'à l'hypocondre gauche, formant un angle sous la rate : l'angle colique gauche dit aussi angle splénique.
- Côlon descendant : à partir de l'angle colique gauche, il descend le long du flanc gauche jusqu'en fosse iliaque gauche.

Le côlon descendant devient alors le côlon sigmoïde et pénètre dans la cavité pelvienne. Le côlon sigmoïde se poursuit par le rectum et enfin l'anus (3) (Figure 1).

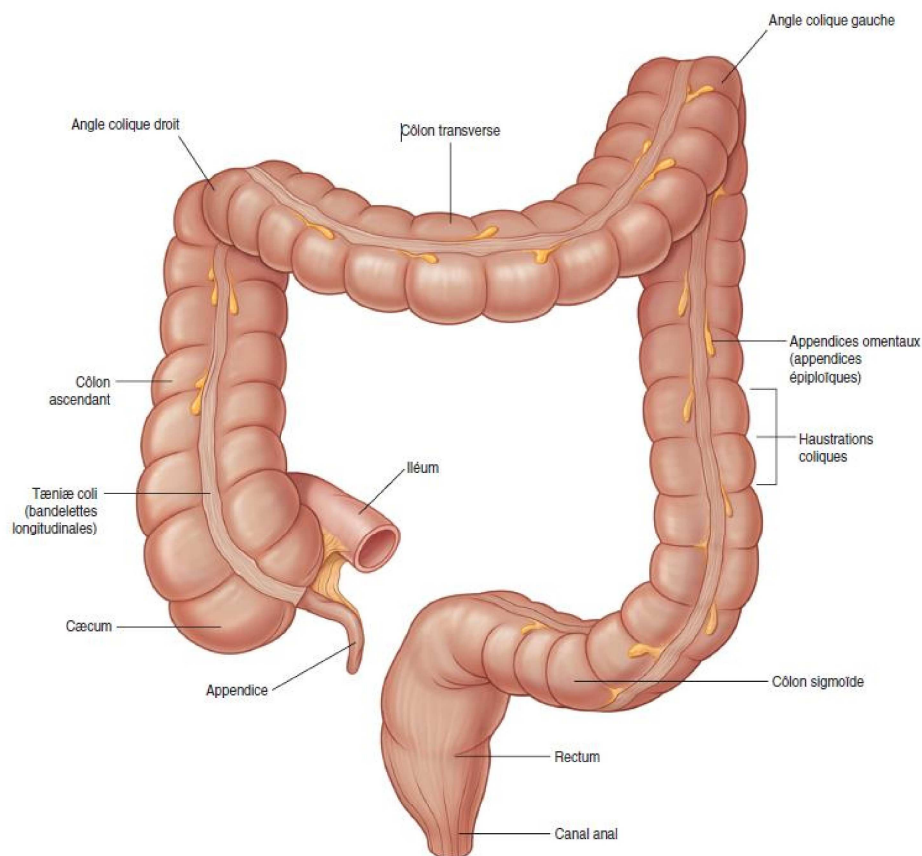


Figure 1 : Anatomie du côlon

Ce cadre rectocolique possède une vascularisation, assurée par l'artère mésentérique supérieure (AMS) pour le côlon ascendant et les deux-tiers du côlon transverse. L'artère mésentérique inférieure (AMI) irrigue le dernier tiers du côlon transverse (gauche), le côlon descendant et le haut du rectum. Le reste du rectum est vascularisé par l'artère rectale moyenne. L'artère rectale inférieure quant à elle irrigue l'anus et la marge anale (Figure 2).

L'AMS se divise en deux branches : l'artère iléo-colique et l'artère colique supérieure droite. L'AMI quant à elle, fournit l'artère colique gauche supérieure et le tronc des artères sigmoïdiennes. L'ensemble de ces divisions sont reliées entre elles par des arcades. L'arcade de Riolan relie l'artère colique droite à l'artère colique gauche, parallèle au transverse. Cette arcade au niveau de l'angle gauche est parfois grêle voire absente dans 5% des cas. Cette zone de faiblesse est appelée le point de Griffiths. Il existe une autre arcade vasculaire : l'arcade de Drummond, le long du côlon

descendant. Elle réalise l'union entre l'artère colique supérieure gauche aux réseaux des sigmoïdiennes. L'arcade bordante quant à elle, relie le sigmoïde et le haut rectum. Cette anastomose est inconstante et son point faible est le point de Südek.

En cas de défaillance vasculaire, l'atteinte colique est étroitement corrélée à la fonctionnalité de ces réseaux de suppléance. Si l'AMI est touchée, l'arcade de Riolan permet un suppléance (si elle est fonctionnelle) et ainsi, d'épargner le côlon descendant. La suppléance vasculaire issue des artères iliaques internes du sigmoïde est, quant à elle, plus précaire car inconstante. Le rectum possède un réseau sous muqueux bien développé le rendant moins sensible à l'ischémie que le côlon (3).

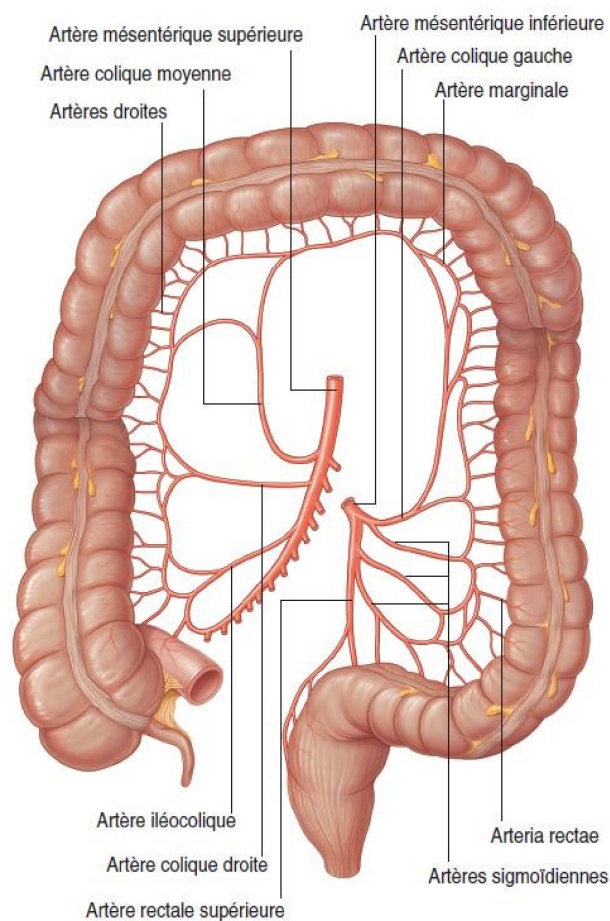


Figure 2 : Vascularisation du côlon

2. Physiologie de la circulation splanchnique

Dans les conditions physiologiques, 30% du volume sanguin circulant total se situe dans le territoire viscéral abdominal. Le territoire splanchnique reçoit un quart du débit cardiaque environ, dont 75% est distribué vers la muqueuse digestive. Le côlon est le segment digestif qui reçoit le débit sanguin le plus faible. En cas d'activité physique, ce débit est encore réduit le rendant particulièrement vulnérable, contrairement à l'intestin grêle. Le stress et les efforts de défécation peuvent aussi modifier le débit sanguin colique.

Le débit artériel digestif est influencé par différents facteurs :

- Hormonaux : les catécholamines, la sérotonine, l'angiotensine, et la vasopressine.
- Nerveux : les systèmes sympathique et parasympathique.

En cas de chute du débit cardiaque, la circulation splanchnique sert de réservoir à l'organisme. Une redistribution sanguine aura alors lieu vers les organes dits « nobles » comme le cœur et le cerveau, à ses dépens.

3. Rappels anatomopathologiques

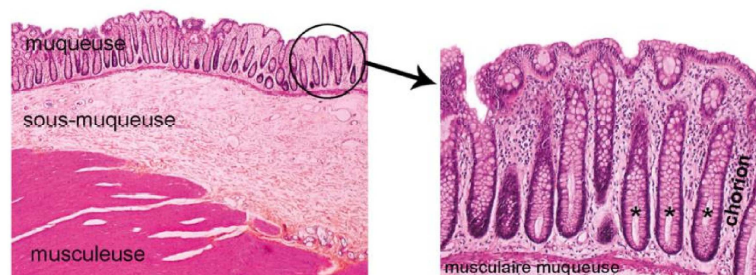


Figure 3 : Muqueuse colique normale

La muqueuse colique est composée de différentes couches (Figure 3) (3):

- La muqueuse : composée d'un épithélium, d'une membrane basale, d'un chorion et d'une musculaire-muqueuse. Elle ressemble à celle de la paroi intestinale mais ne contient pas de

villosité. Elle possède uniquement des cryptes ou des glandes de Lieberkühn. L'épithélium des cryptes est composé de cellules muco-sécrétantes dites caliciformes, de cellules absorbantes dites colonocytes et de quelques cellules neuroendocrines.

- La sous-muqueuse
- La musculuse
- La sous séreuse (*non visible sur la Figure 3*)

4. Mécanisme de formation des colites ischémiques

Deux mécanismes principaux sont impliqués dans la formation de lésions coliques : l'hypoxie et l'ischémie-reperfusion (4).

L'hypoxie

La diminution d'apport en oxygène peut être d'origine occlusive (embolie ou thrombose) ou non occlusive, cas le plus fréquent dans les colites ischémiques.

Le côlon est capable de s'adapter à l'hypoxie en augmentant l'extraction de l'oxygène jusqu'à un seuil critique. A l'état de base, seuls 20% des capillaires sont ouverts. L'amélioration de la tolérance à l'ischémie se fait par l'ouverture des sphincters pré-capillaires. Une occlusion de l'AMS ou de l'AMI par exemple, va entraîner l'ouverture des réseaux de suppléance (arcades). Cette adaptation permet au côlon de tolérer une baisse du débit de l'AMS jusqu'à 75% pendant 12h.

Au-delà de cette adaptation du côlon, des lésions peuvent s'installer. Les premières cellules touchées sont celles de la muqueuse et la sous-muqueuse. Ces lésions entraînent une augmentation de la perméabilité ainsi que des phénomènes de translocations bactériennes. Ces dernières, *in fine*, induisent une aëromésentérie ou une aëroportie. Les cellules composant la musculuse sont plus résistantes à l'anoxie que celles de la muqueuse et sous-muqueuse, mais peuvent perdre leur propriété contractile.

L'ischémie-reperfusion

Lors de la reperfusion des zones dévascularisées, une libération de médiateurs pro-inflammatoires a lieu, entraînant des lésions tissulaires. Des radicaux libres de l'oxygène sont formés dès les premières minutes. Ils induisent des lésions de l'ADN. Des cytokines pro-inflammatoires sont aussi relarguées dans le sang pouvant provoquer des défaillances multi-viscérales, à l'origine de la gravité des colites ischémiques dans sa forme gangréneuse.

5. Conséquences anatomopathologiques de l'ischémie colique

Les colites ischémiques aiguës

La colite ischémique aiguë non gangréneuse

Cette forme de colite est le plus souvent transitoire. Elle atteint uniquement la muqueuse de la paroi colique, plus rarement la sous-muqueuse. Les lésions sont peu spécifiques : abrasion de l'épithélium, effacement des éléments épithéliaux, persistance des espaces épithéliaux. On peut aussi observer un œdème du chorion, une altération de la microcirculation ainsi que de la thrombose fibrineuse. D'autres lésions sont quant à elles plus spécifiques : l'atrophie glandulaire en aire. Cette dernière se caractérise par une diminution de la hauteur et du diamètre des cryptes glandulaires de Lieberkühn, avec un épithélium atrophique ayant perdu toute mucosécrétion (4).

La colite ischémique aiguë gangréneuse

Les lésions diffèrent dans cette forme selon le mécanisme de l'hypoxie. Dans les deux cas, en l'absence de péritonite ou de perforation, le méso est sensiblement normal.

Si l'origine de la colite est obstructive, la face séreuse du côlon prend un aspect rougeâtre voire noirâtre. Sur la muqueuse, la zone ischémisée apparaît bien délimitée, en amont et en aval de la zone saine. On retrouve souvent des lésions intramurales avec présence de thrombi fibrino-cruoriques dans les capillaires et les veinules.

Si la colite est d'origine non obstructive, la face séreuse est souvent proche de la normale. Contrairement à la forme obstructive, le territoire lésionnel est flou, les zones de nécroses alternant avec des zones saines de la muqueuse.

Au niveau histologique, la muqueuse, sur des zones plus ou moins étendues, est en nécrose de coagulation. Cette dernière atteint la sous muqueuse et surtout la musculature au niveau des zones gangréneuses. La nécrose devient ensuite escarre, puis la chute de cette escarre entraîne la formation d'ulcérations creusantes pouvant se surinfecter (4).

Les colites ischémiques chroniques

Les colites ischémiques chroniques génèrent des ulcérations de la muqueuse évoluant vers la constitution de fibrose au sein de la musculature. Ces lésions sont associées à des lésions vasculaires de type endartérite, thromboses artérielles ou veineuses. La sous muqueuse quant à elle, est infiltrée par de nombreux macrophages chargés d'hémosidérine. Au niveau macroscopique, on observe une sténose, une complication classique de la colite ischémique chronique. Cette sténose est courte (10 à 15 cm) concentrique et régulière (4).

II. Les formes cliniques de colites ischémiques

1. Colite ischémique non gangréneuse

Cette forme de colite ischémique est aussi appelée colite ischémique aiguë transitoire. Elle représente 80 à 85% des colites ischémiques (5). Elles sont souvent transitoires, bénignes et de survenues spontanées, sans prodrome. Elle atteint principalement des patients ambulatoires, en bon état général.

Les symptômes sont des douleurs abdominales à type de crampes, des diarrhées ainsi que des rectorragies souvent de faible abondance, sans déglobulisation. Cette triade « Douleurs

abdominales - Diarrhées - Rectorragies » est très évocatrice d'une colite ischémique, mais n'est présente que dans 41% des cas (6). On observe ces symptômes dans, respectivement, 73% - 61% - 71% des cas (7). Il n'existe pas de signe clinique spécifique (pathognomonique) des colites ischémiques.

L'examen clinique est pauvre. Il retrouve en général un météorisme abdominal associé parfois à une défense en regard de la zone lésée du côlon.

Sur le plan biologique, on peut observer une hyperleucocytose modérée à polynucléaires ainsi qu'un syndrome inflammatoire dans 60 à 80% des cas (8). Là encore, il n'existe pas de marqueur spécifique de la colite ischémique.

2. Colite ischémique gangréneuse

Cette forme, plus rare, représente 15 à 20% des colites ischémiques (4). C'est la forme grave des colites ischémiques, nécessitant une prise en charge chirurgicale rapide. Elle peut survenir d'emblée ou compliquer une colite ischémique aiguë transitoire (non gangréneuse).

Les symptômes sont francs, associant des douleurs abdominales intenses, une instabilité hémodynamique (état de choc) ainsi qu'une diarrhée sanglante. Le diagnostic est à craindre en présence d'un syndrome péritonéal, d'une tachycardie ou d'une hyponatrémie.

A l'examen clinique, on retrouve une douleur abdominale diffuse, une défense localisée voire généralisée. L'auscultation met en évidence une disparition des bruits hydroaériques.

3. Colite ischémique chronique

Cette forme constitue une complication d'une colite ischémique aiguë dans 20% des cas (4). Elle peut être ulcérée ou sténosante. Ces sténoses peuvent être asymptomatiques ou générer des manifestations cliniques : troubles du transit avec émission de selles afécales, liquides voire purulentes. Des rectorragies persistantes peuvent être associées. Ces symptômes peuvent révéler un

épisode de colite ischémique transitoire passé inaperçu auparavant (8). D'autres signes peuvent être associés comme des douleurs abdominales à type colique, des ballonnements ou parfois un syndrome subocclusif. Dans de rares cas, ces symptômes peuvent régresser. Les lésions peuvent se stabiliser. En revanche, en cas d'aggravation, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire.

III. Epidémiologie

1. Fréquence

Comme nous avons pu le voir, il existe une grande hétérogénéité clinique des colites ischémiques. La forme transitoire peut être pauci-symptomatique alors que la forme gangréneuse est une urgence chirurgicale mettant en jeu le pronostic vital. Les formes frustrées, dont la symptomatologie est aspécifique, ne donnent pas toujours lieu à une hospitalisation. Par ce biais, la fréquence est sous-estimée et repose sur l'étude de cas hospitalisés.

Les colites ischémiques représentent 50 à 60%, soit la 1^{ère} cause, des accidents vasculaires digestifs (9). Elles représentent la 2^{ème} cause d'hémorragies digestives basses (10 à 20% des cas) (4), après les saignements d'origine diverticulaire.

L'incidence est estimée entre 4,4 à 44 cas pour 100 000 personnes-année (10). Cette incidence est en forte augmentation puisqu'on l'estimait à 6,1 pour 100 000 personnes-année de 1976 à 1980 contre 22,9 pour la période 2005 - 2009.

2. Sexe-ratio

Les deux sexes sont atteints par les colites ischémiques, mais les femmes semblent les plus touchées avec un sexe-ratio estimé entre $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$. D'après une revue de la littérature, les femmes représentent 64% des cas de colites ischémiques (11).

3. Moyenne d'âge

Les colites ischémiques affectent essentiellement les sujets âgés. Plus de 90% des patients présentant une colite ischémique de cause non iatrogène ont plus de 60 ans.

La moyenne d'âge des patients atteints de colites ischémiques est comprise entre 60 et 75 ans. La moyenne d'âge au diagnostic est de 71,6 ans (6).

4. Mortalité

La mortalité hospitalière des colites ischémiques est de 11,5% selon Yadav *et al* (7). Elle augmente avec les facteurs de risques indépendants suivants :

- L'âge > 50 ans
- Sexe masculin
- Association concomitante à une ischémie du grêle
- Forme colique droite : la mortalité est doublée et le risque de chirurgie est multiplié par 5.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

5. Facteurs de risques

De nombreux facteurs de risques sont associés aux colites ischémiques. Les sujets atteints d'athérosclérose associés à une pathologie coronaire ont un odd-ratio de 2,6. Chez un patient atteint à la fois d'artérite et d'athérosclérose, on obtient un odd-ratio de 7,9 (7). L'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le syndrome du côlon irritable, la BPCO sont aussi associés à un risque élevé de colite ischémique. Le tabac apparaît aussi comme un facteur favorisant.

La prise de médicaments comme les diurétiques, la digoxine, ou encore les anti-psychotiques sont associés aux colites ischémiques (5) (Voir : Classes et médicaments incriminés dans les colites ischémiques p27).

IV. Diagnostic

1. Clinique

La triade « Diarrhées-Rectorragies-Douleurs abdominales » est évocatrice d'une colite ischémique bien que non spécifique. Ces symptômes surviennent de manière brutale et ne sont pas toujours présents conjointement. D'autres symptômes peuvent être observés comme la présence d'une fébricule, de nausées, voire d'un syndrome subocclusif.

2. Coloscopie

La coloscopie est l'examen de référence pour diagnostiquer une colite ischémique. Elle permet de visualiser la muqueuse et donc de voir le type de lésions, leur étendue et leur gravité. Elle peut être réalisée sans préparation préalable. La coloscopie doit être pratiquée avec prudence, avec une insufflation minimale puis une exsufflation lors du retrait de l'endoscope. Des biopsies peuvent être réalisées prudemment durant cet examen. Ces précautions ont pour but d'éviter une complication per-endoscopique.

Il n'existe pas de signe endoscopique pathognomonique de la colite ischémique. L'origine ischémique d'une colite est évoquée devant des lésions segmentaires à limites nettes entre la muqueuse ischémisée et la muqueuse saine. Elles sont rapidement évolutives d'où la nécessité de réaliser la coloscopie dans de brefs délais.

Les lésions du côlon gauche et du recto-sigmoïde sont les plus fréquentes (75% des cas) (12). Les lésions du transverse quant à elles, représentent 15% des cas de colites ischémiques alors que les lésions du côlon droit sont plus rares (10% des cas).

Trois stades endoscopiques ont été décrits, selon la classification d'Aubert et Fritsch (4) (Figure 4) :

- Stade 1 : œdème et érythème de la muqueuse (*image 1*)
- Stade 2 : ulcérations non nécrotiques reposant sur une muqueuse œdématiée (*image 2*)

- Stade 3 : nécrose extensive avec un aspect gris-noir du côlon (*image 3*). Ce stade est en faveur d'une colite ischémique gangréneuse. L'indication chirurgicale se fait en fonction de l'étendue des lésions.

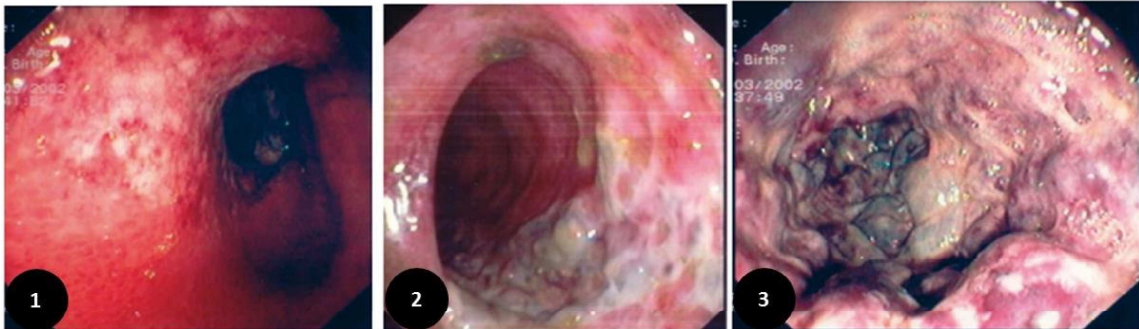


Figure 4 : Les différents stades endoscopiques des colites ischémiques

Lorsque la colite évolue vers la chronicité, une sténose peut être observée. La muqueuse s'amincit, s'atrophie puis disparaît pour laisser place à un tissu fibreux pouvant constituer une sténose régulière et concentrique.

3. Anatomopathologie

L'analyse des biopsies réalisées lors de la coloscopie est d'une grande d'aide au diagnostic. Elle permet de réaliser un diagnostic différentiel lorsqu'elle est couplée à la clinique et aux données de l'endoscopie.

Les lésions observées en anatomopathologie sont non spécifiques des colites ischémiques (Figure 5) (13). On peut observer une desquamation et une nécrose des muqueuses, une atrophie épithéliale en aire, des hémorragies au niveau de la lamina propria, des macrophages chargés en hemosidérine ainsi que des thrombi-fibrineux.

Les colites ischémiques transitoires présentent un œdème muqueux et sous muqueux, avec un décollement de l'épithélium de surface. Pour les colites ischémiques gangréneuses, on constate une nécrose transmurale.

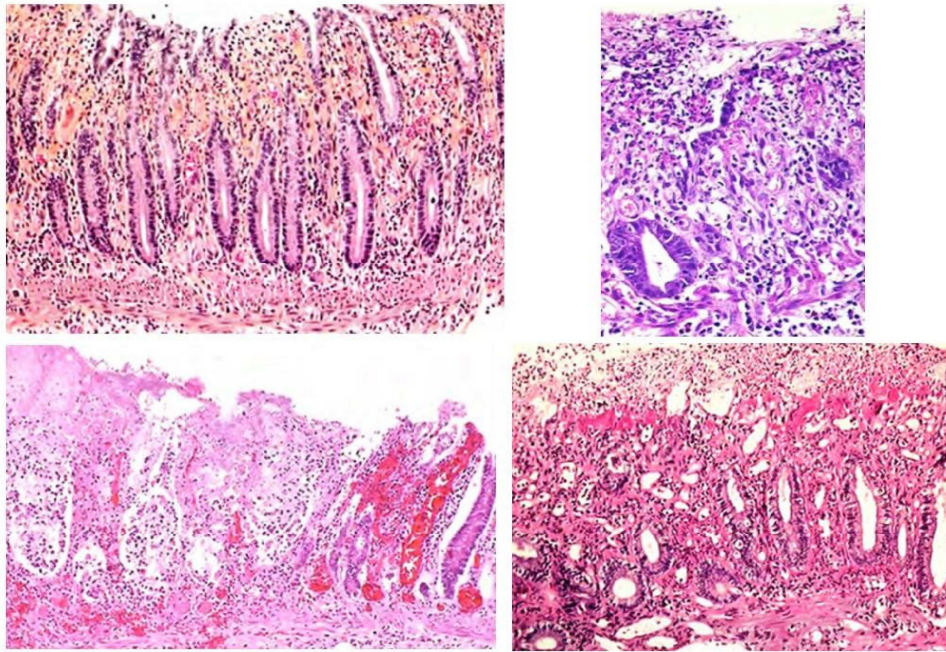


Figure 5 : Lésions anatomopathologiques de colites ischémiques

4. Biologie

Les examens biologiques sont peu utiles au diagnostic car il n'existe aucun marqueur spécifique des colites ischémiques. On peut observer dans 60 à 80% des cas, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, avec un syndrome inflammatoire. L'augmentation de la lactate déshydrogénase, de la créatinine phosphokinase ne sont pas spécifiques. Les troubles métaboliques (acidose, insuffisance rénale) s'observent dans des cas de colites ischémiques graves. La biologie peut être « normale » si le prélèvement est effectué trop précocement.

5. Radiologie

Tomodensitométrie (TDM)

Le scanner injecté est de plus en plus utilisé. Sa sensibilité est excellente mais sa spécificité médiocre en dehors d'un contexte évocateur (4). On observe durant cet examen, des images coliques en cible ou en cocarde avec un double halo. Cet aspect d'épaississement pariétal est souvent inférieur à 1 cm. Il est expliqué par l'hyperdensité de la muqueuse et de la musculuse qui contraste

avec l'œdème sous muqueux (Figure 6). Un signal inflammatoire est fréquemment présent dans la graisse péri-colique.

On peut estimer la sévérité de l'atteinte sur la présence d'une pneumatose pariétale, d'une aéroportie, d'un épanchement péritonéale liquidien voire un pneumopéritoine, conséquence d'une perforation.

La localisation et la longueur de la lésion sont repérables par les signaux pariétaux et la perte des haustrations (14).

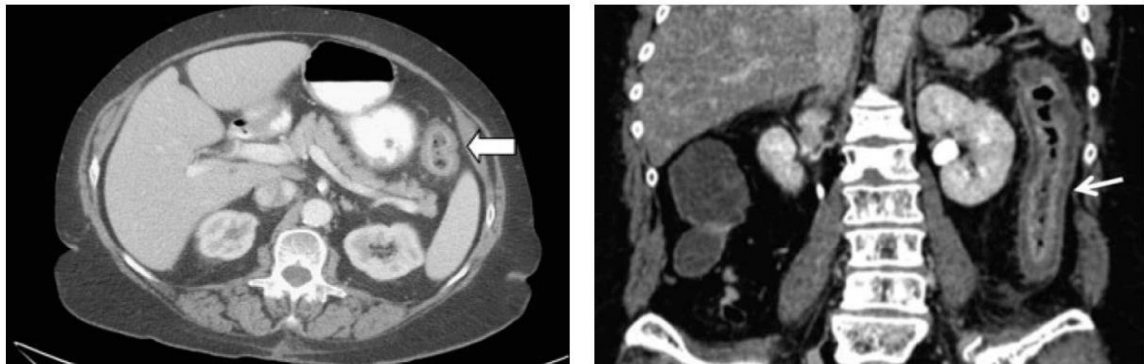


Figure 6 : Images scannographiques de colites ischémiques

Le cliché d'abdomen sans préparation

Ce cliché permet uniquement d'observer une distension aérique du côlon. Les colites ischémiques ne présentent aucun signe spécifique. Les signes les plus spécifiques, présents chez 21% des patients, sont des images en « empreintes de pouce » sur les bords du côlon, dû à la présence d'un œdème et d'hémorragie sous muqueuse.

L'opacification colique

L'emploi de solution barytée est contre indiqué en cas de colite ischémique grave. Là aussi, il est possible d'observer, dans 75% des cas, des « empreintes de pouce » dans la semaine suivant le début des symptômes.

L'angiographie digestive

Cet examen possède une place limitée dans la colite ischémique. En effet, les atteintes vasculaires sont souvent distales et non explorées par cette technique.

L'échographie abdominale

Elle peut montrer des anomalies pariétales non spécifiques sous la forme d'un épaissement. La dédifférenciation de la paroi épaissie est inconstante. L'absence ou la diminution de la perfusion pariétale peuvent être mises en évidence grâce au Doppler.

V. Prise en charge thérapeutique et évolution

La thérapeutique nécessaire et l'évolution dépendent du type de colite ischémique, de son étiologie ainsi que du tableau clinique du patient.

1. Prise en charge thérapeutique

Colites ischémiques transitoires

Ces colites ne sont pas graves et ne nécessitent pas d'hospitalisation systématique. Il n'existe pas de traitement spécifique. La prise en charge repose sur un traitement symptomatique : antalgique, correction des troubles hydro-électrolytiques, mise au repos du tube digestif si besoin. Un traitement antibiotique à large spectre visant les anaérobies (métronidazole) peut être instauré pour diminuer le risque de translocation bactérienne ou pour éviter l'évolution vers une colite ischémique gangréneuse. Cette pratique n'est pas recommandée dans les formes non compliquées (2).

En fonction de l'étiologie (thrombophilie, cardiopathie emboligène), un traitement anticoagulant ou anti arythmique peut être instauré afin d'éviter les récives. Si l'étiologie est iatrogène, il convient de suspendre le médicament incriminé.

Colites ischémiques gangréneuses

Dans ces formes graves de colites ischémiques, une prise en charge chirurgicale en urgence est nécessaire en présence d'un syndrome péritonéal, d'un état de choc ou encore d'une hémorragie digestive massive. Si ces critères ne sont pas présents, l'indication chirurgicale repose sur la présence à l'endoscopie de lésions de stade 2 avec défaillance d'organe ou de stade 3. Des signes de gravité scannographiques peuvent aussi poser une indication chirurgicale.

En revanche, en présence de signes de gravité intermédiaire, la prise en charge se fait par surveillance médico-chirurgicale rapprochée. L'indication chirurgicale peut être posée devant une aggravation clinique ou biologique.

Une résection des zones ischémisées du côlon est réalisée durant le temps opératoire. La colectomie peut être étendue voire totale. Dans tous les cas, une stomie temporaire est confectionnée.

Colites ischémiques chroniques

En présence d'une sténose symptomatique, on effectue en première intention une dilatation au ballonnet par voie endoscopique. Une résection chirurgicale de la zone lésée (colectomie segmentaire) est aussi réalisable.

Pour les formes ulcérées, la prise en charge peut se faire par injection locale ou systémique de corticoïdes. Une colectomie segmentaire est réalisable en cas d'échec thérapeutique.

2. Evolution

Les colites ischémiques transitoires sont de très bon pronostic avec une mortalité quasi nulle. Les symptômes régressent rapidement et la guérison des lésions se fait en 1 à 2 semaines, sans séquelle, dans la majorité des cas. Une sténose cicatricielle peut être observée dans 5 à 20 % des cas (15). Des récurrences de colites ischémiques transitoires sont possibles, bien que rares.

La mortalité des colites ischémiques gangréneuses est quant à elle proche de 50% (16). Elle est due principalement au retentissement hémodynamique ou aux complications d'un sepsis.

VI. Etiologies

Il existe de très nombreuses étiologies rapportées par la littérature (Tableau 1). Toutes les maladies vasculaires peuvent se compliquer d'une atteinte colique ou digestive (17).

On distingue 2 types de mécanismes responsables de colites ischémiques sur le territoire mésentérique :

- Les lésions vasculaires occlusives, qui peuvent être thrombosantes ou sténosantes
- Les ischémies non occlusives, d'origine hémodynamique

Ces dernières sont les plus fréquentes. Les colites ischémiques sont très souvent d'origine multifactorielle chez un même patient. Dans la majorité des cas, notamment chez le sujet âgé, aucune étiologie précise n'est retrouvée.

1. Les causes occlusives

Occlusion vasculaire importante

La chirurgie de l'aorte, notamment celle des anévrismes de l'aorte abdominale, est à risque de colites ischémiques en post-opératoire avec une incidence de 2,2% augmentant la mortalité (18). Une prise en charge chirurgicale est nécessaire dans 49,3% des cas.

Les troubles du rythme et les cardiopathies emboligènes sont des étiologies fréquemment retrouvées de colite ischémique. Un bilan cardiovasculaire est essentiel dans la démarche étiologique d'une colite ischémique. L'absence de cardiopathie connue ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG) normal n'exclut pas l'existence d'une cardiopathie emboligène. Il est donc nécessaire de réaliser en plus d'un ECG, un Holter-ECG sur 24h, une échographie transthoracique (ETT), voire une échographie

transoesophagienne (ETO). Ces examens permettent de mettre en évidence une cardiopathie emboligène pour 1/3 des patients (4). Un traitement par antiarythmique ou des anticoagulants pourront être instaurés par la suite afin de prévenir la récurrence.

La maladie des emboles de cholestérol est une étiologie rare de colite ischémique. Chez les patients porteurs d'une athérosclérose sévère, les cristaux de cholestérol provenant d'ulcérations de plaques d'athérome, obstruent les artérioles provoquant des lésions ischémiques digestives.

Atteinte des petits vaisseaux

Des colites ischémiques ont été décrites avec différentes maladies de système type vascularites comme le lupus ou une périarthrite noueuse. Un syndrome inflammatoire peut être recherché en dehors de la phase aiguë.

Obstruction colique

La constipation chronique est un facteur de risque de développement de colite ischémique. La fréquence est augmentée de 2,78 fois par rapport à un sujet sans constipation (19). Le mécanisme est mal connu actuellement. L'augmentation de pression intraluminaire du côlon diminuerait le flux sanguin dans la muqueuse, favorisant l'hypoxie.

Les autres pathologies responsables d'une augmentation de pression intracolique peuvent entraîner des colites ischémiques par le même mécanisme, comme par exemple le fécalome, le syndrome d'Ogilvie, un volvulus ou encore une tumeur.

Maladies hématologiques

Les facteurs de risques prothrombotiques comme le déficit en protéine C ou S, le syndrome des antiphospholipides et autres mutations favorisent les colites ischémiques. Un bilan de thrombophilie doit être effectué notamment chez le sujet jeune, sans autre facteur de risque.

Biologiquement, on recherchera sur un bilan d'hémostase un déficit en protéine C et S, en antithrombine III, un syndrome des antiphospholipides mais aussi une mutation du facteur V Leiden et du facteur II G20210A (20). Ces prélèvements doivent se faire en dehors d'une anticoagulation par héparine ou encore par anti-vitamine K (AVK). En présence d'un résultat positif à l'un de ces tests, un traitement par AVK pourra être instauré.

D'autres maladies, plus rares, peuvent être recherchées comme un syndrome myéloprolifératif type maladie de Vaquez, polyglobulie ou encore une drépanocytose.

2. Les causes non occlusives

Bas débit

C'est le mécanisme le plus souvent retrouvé des colites ischémiques. On peut rencontrer cette situation dans les états de déshydratation aiguë ainsi que dans les états de chocs (hémorragiques, anaphylactiques, septiques ou encore cardiogéniques). L'insuffisance cardiaque gauche et les troubles du rythme peuvent aussi entraîner un bas débit.

La diminution de l'afflux sanguin va entraîner une réaction adrénergique avec libération de catécholamines. Ces dernières vont provoquer une vasoconstriction des artères à visée digestive, majorant l'ischémie colique due au bas débit.

Effort physique prolongé

Lors d'un effort physique prolongé type marathon, une redistribution du volume sanguin se fait au profit des fibres musculaires, donc aux dépens de la vascularisation colique. La réduction du flux splanchnique peut atteindre 80% durant un effort d'intensité maximale (21). De plus, la déshydratation entraînant une hypovolémie, peut accentuer cette hypoxie. Un autre mécanisme peut expliquer la survenue de colites ischémiques. Des catécholamines sont sécrétées de manière excessive, provoquant une vasoconstriction splanchnique.

Dans ce contexte, chez un sujet jeune sans facteur de risque cardiovasculaire ou de thrombophilie, l'imputabilité de l'effort physique est suffisante pour se dispenser d'un bilan étiologique plus poussé.

Médicaments

De nombreux médicaments ont été décrits comme étant responsables de colites ischémiques. C'est ce que nous aborderons dans la deuxième partie.

Tableau 1 : Principales étiologies des colites ischémiques

Causes occlusives	Causes non occlusives
Occlusion des gros vaisseaux	Bas débit
Traumatismes abdominaux	Choc hypovolémique
Thromboses et embolies des artères mésentériques : <ul style="list-style-type: none"> - Embolies artérielles (troubles du rythme, rétrécissement mitral), syndrome des emboles de cholestérols, ligature de l'AMI, anévrisme et reconstruction de l'aorte, dissection aortique 	Choc septique Choc anaphylactique Choc cardiogénique Insuffisance cardiaque
Thrombose veineuse mésentérique <ul style="list-style-type: none"> - Hypercoagulabilité, cirrhose, pancréatite aiguë, sepsis intra-abdominal 	Déshydratation
Occlusions des petits vaisseaux	Médicaments
Vascularites : Périarthrite noueuse, Horton, Lupus, collagénoses, maladie de Takayasu, dermatomyosite, maladie de Behcet, granulomatose, purpura rhumatoïde Amylose Diabète Séquelles de radiothérapie Syndrome hémolytique et urémique	Antihypertenseurs, vasopressine, sclérosants de VO, danazol, interleukines, interféron α , ergotisme, pénicillines, AINS, sels d'or, diurétiques, digitaliques, neuroleptiques, phényléphrine, sumatriptan, alosétron, tégaserod, préparations coliques
Obstruction colique : Cancer, volvulus, sténose, fécalome, invagination, syndrome d'Ogilvie	Effort physique prolongé
Maladies hématologiques : Drépanocytose, déficit en protéine C et S, en anti thrombine III, syndrome myéloprolifératif, mutation JAK 2, CIVD, polyglobulies, hémoglobinurie paroxystique nocturne	Cocaïne
Microangiopathie thrombotique	Cytopathies mitochondriales

3. Enquête étiologique

Une fois le diagnostic de certitude d'une colite ischémique posé, il est nécessaire de réaliser une enquête étiologique systématique. La démarche est différente en fonction de l'âge du patient. Comme nous l'avons vu précédemment, quelques situations dispensent de cette recherche étiologique : l'effort physique prolongé ou la prise de cocaïne. La colite ischémique post coloscopie ne nécessite pas non plus d'exploration supplémentaire. Elle serait due à une insufflation excessive, qui provoquerait une hyperpression réduisant ainsi, le flux sanguin au niveau du côlon (22).

Démarche d'exploration d'une colite ischémique chez le sujet jeune < 50 ans

Chez un patient jeune (< 50 ans), il est nécessaire de réaliser un interrogatoire rigoureux du patient, de son entourage, de son médecin traitant et aussi de son pharmacien, notamment sur la prise récente de médicament ou substances illicites comme la cocaïne. Si l'interrogatoire est négatif, un bilan cardiovasculaire doit être réalisé ainsi qu'un bilan hématologique notamment de thrombophilie (Figure 7). Dans le bilan cardiovasculaire, les facteurs de risques comme le tabac, l'hypertension artérielle sont recherchés. Un bilan glucidique et un bilan lipidique sont aussi réalisés.

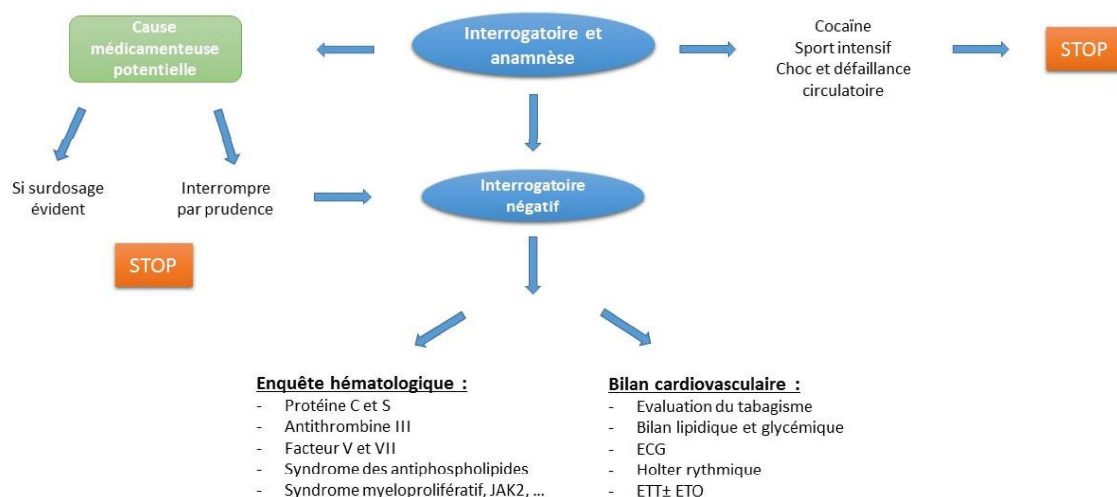


Figure 7 : Démarche de l'enquête étiologique à réaliser devant une colite ischémique chez un patient < 50 ans

Démarche d'exploration d'une colite ischémique chez le sujet de > 50 ans

Chez les patients de plus de 50 ans, en dehors d'un contexte de chirurgie ou d'un choc hypovolémique, il est nécessaire de rechercher en premier lieu une pathologie emboligène. La cause médicamenteuse ne doit pas être méconnue, chez des patients souvent polymédiqués. Comme on peut le voir dans la Figure 8, il n'y a pas d'indication à réaliser un bilan de thrombophilie.

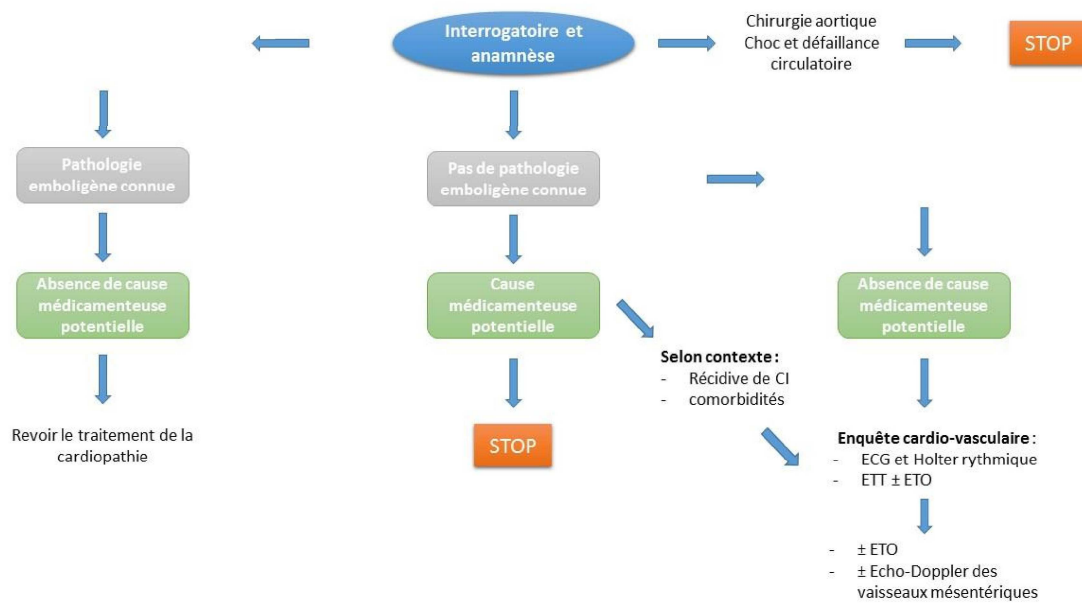


Figure 8 : Démarche de l'enquête étiologique à réaliser devant une colite ischémique chez un patient > 50 ans

Partie 2 : L'étiologie médicamenteuse :
revue de la littérature

Parmi les différentes étiologies des colites ischémiques précédemment décrites, l'étiologie médicamenteuse ne doit pas être négligée. Nous aborderons dans cette partie les différents médicaments responsables de colites ischémiques et comment faire l'imputabilité médicamenteuse.

I. Classes et médicaments incriminés dans les colites ischémiques

1. Généralités

Les colites ischémiques peuvent être associées à de nombreux médicaments. A ce jour, une cinquantaine est mise en cause (Figure 9) (23).

Class	Examples of specific agents
Analgesics	NSAIDs
Antihypertensives	ACE inhibitors, angiotensin-receptor blockers, β -blockers, calcium channel blockers
Antibacterials	Amoxicillin, ampicillin, macrolides, cephalosporins, chloramphenicol, fluoroquinolones, tetracycline, doxycycline
Appetite suppressants	Phentermine
Chemotherapeutics	Vinca alkaloids, taxanes
Constipation-inducing medications	Opioids, anticholinergics, loperamide, many others possible
Decongestants	Pseudoephedrine
Cardiac glycosides	Digitalis
Diuretics	Etacrynic acid, furosemide
Ergot alkaloids	Ergotamine, methysergide
Hormonal therapies	Estrogens with progesterone, danazol, flutamide
Illicit drugs	Cocaine, amphetamine
Immunosuppressive agents	Interferon- α , cyclosporine, prednisone, azathioprine, mercaptopurine
Laxatives	Sodium polystyrene (kayexalate) in sorbitol, magnesium citrate/sodium phosphate, bisacodyl, glycerin enemas
Psychotropic medications	Barbiturates, tricyclic antidepressants, chlorpromazine
Serotonin agonists/antagonists	Alosetron, tegaserod, sumatriptan
Statins	Simvastatin
Vasopressors	Dopamine, adrenaline (epinephrine), noradrenaline (norepinephrine), vasopressin

Figure 9 : Liste des principaux médicaments associés aux colites ischémiques

Longstreth *et al* ont montré que la majorité des médicaments dispensés chez 379 patients ayant eu une ischémie colique, toutes étiologies confondues, sont : les antihypertenseurs (75%), les opioïdes (33%), les statines (30%), les hormones féminines (29,4%) et les médicaments non-opioïdes favorisant la constipation (26,4%) (24). L'auteur a comparé ces données avec un groupe contrôle de 1516 patients (Figure 10).

Drug or drug category	Cases, N (%)	Controls, N (%)	P
Antihypertensives	285 (75.2)	732 (48.3)	<.0001
Opioids	125 (33.0)	201 (13.3)	<.0001
Statins	114 (30.1)	314 (20.7)	<.0001
Female hormones ^a	83 (29.4)	223 (19.8)	.0004
Potentially constipating drugs (nonopioid)	100 (26.4)	172 (11.4)	<.0001
Histamine H2-antagonists	78 (20.6)	163 (10.8)	<.0001
Antibiotics	75 (19.8)	78 (5.2)	<.0001
NSAIDS	57 (15.0)	186 (12.3)	.1491
Immunomodulators	33 (8.7)	58 (3.8)	<.0001
Digoxin	23 (6.1)	44 (2.9)	.0028
Clopidogrel or ticlopidine	13 (3.4)	16 (1.1)	.0008
Taxanes or vinca alkaloids	5 (1.3)	1 (0.1)	.0016
Pseudoephedrine	4 (1.1)	11 (0.7)	.5169
Dipyridamole	2 (0.5)	3 (0.2)	.2629
Serotonin agonists	2 (0.5)	14 (0.9)	.4513
Ergotamine	0	0	
Phentermine	0	0	
Alosetron	0	0	
Tegaserod	0	0	

^aWomen only (282 cases, 1128 controls).

Figure 10 : Médicaments dispensés dans les 379 cas d'ischémies coliques et chez les 1516 témoins

On observe des différences significatives entre les deux groupes pour les anti-hypertenseurs, les opioïdes, les statines, les oestro-progestatifs, les médicaments favorisant la constipation notamment. Il n'y a en revanche pas de différence significative pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la pseudoéphédrine, le dipyridamole et les agonistes sérotoninergiques.

Une autre étude a répertorié les cas de colites ischémiques médicamenteuses aux Etats-Unis de 2004 à 2015 via la base de données de vigilance de la « Federal Adverse Event Reporting System » (25). Dans l'étude, la cohorte est de 2811 patients. L'auteur, Bielefeldt, a listé dans un premier temps, l'ensemble des médicaments pris par les patients au moment de la colite ischémique. Les antihypertenseurs représentaient 12,5% de l'ensemble des traitements rapportés dans les cas. Les

autres médicaments sont les antipsychotiques (3,98%), les agents immunosuppresseurs (3,27%), les hypolipémiants (2,78%), les anticoagulants (2,63%), les antidiabétiques (2,19%), les antiagrégants plaquettaires (2,06%) (Figure 11).

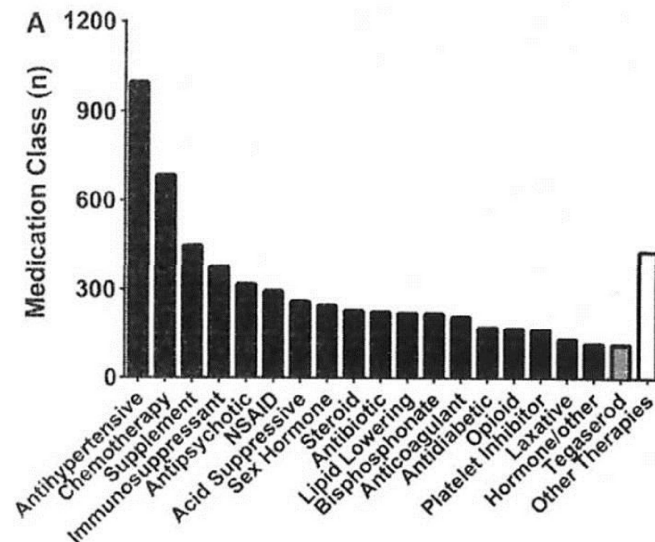


Figure 11 : Médicaments rapportés dans les cas de colites ischémiques

Puis, parmi les médicaments pris par les patients, l'auteur a restreint son analyse aux médicaments imputés aux cas de colites ischémiques médicamenteuses de sa cohorte (Figure 12). Les médicaments les plus couramment suspectés sont : la contraception orale, les triptans, les interférons, le tegaserod et l'alosétron, les chimiothérapies, les anticoagulants ainsi que les immunosuppresseurs. Les AINS sont aussi fréquemment mis en cause dans l'étude. Les médicaments les moins fréquemment répertoriés comme étant responsables de colites ischémiques sont les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antiacides et les compléments.

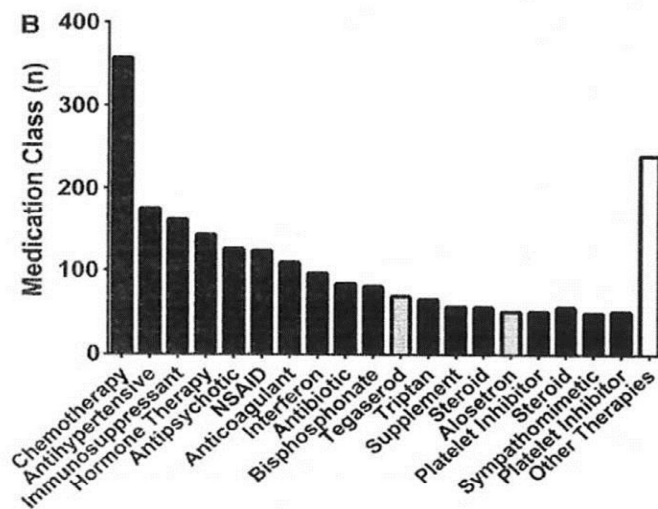


Figure 12 : Médicaments potentiellement responsables de colites ischémiques

Les colites ischémiques dont l'étiologie est médicamenteuse sont souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes. Dans l'étude de Bielefeldt, la moyenne d'âge des patients est de 59,4 ans. Pour mémoire, pour les colites ischémiques, toute étiologie confondue, les patients ont dans 90 % des cas plus de 60 ans. La population est composée à 68,4% de femmes, proportion que l'on retrouve pour les autres étiologies (25).

Le diagnostic est un diagnostic d'élimination des autres étiologies, notamment des causes cardio-vasculaires ou de thrombophilie. Les colites ischémiques médicamenteuses, comme pour les autres étiologies, touchent principalement le côlon gauche.

La mortalité des colites ischémiques médicamenteuses est de 8%. Les facteurs de risques sont le sexe masculin et l'âge avancé comme on retrouve pour les autres colites ischémiques. Les troubles psychiatriques apparaissent aussi comme un facteur de risque puisque la mortalité constatée dans cette population est de 15,7% des cas.

Les principales études vues précédemment, se servant de cas déclarés sur des bases de pharmacovigilance, donc non exhaustif, ne permettent pas d'avoir une incidence de l'étiologie médicamenteuse.

2. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Mécanisme d'action

Les AINS sont des antagonistes de la cyclo-oxygénase (COX). Cette enzyme possède 2 isoformes : la COX 1 et la COX 2. Elle a pour rôle de transformer l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxane A2 (Figure 13). Les prostaglandines interviennent au niveau de l'estomac, permettant une protection de la muqueuse gastrique, au niveau du rein permettant de maintenir un flux sanguin rénal satisfaisant. Le thromboxane A2 quant à lui, entraîne une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire. En période d'inflammation, via la COX 2, la prostaglandine est un médiateur de la réponse inflammatoire et a donc un rôle dans la fièvre ainsi que dans la douleur. Les AINS, en inhibant la COX et donc la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2, possèdent des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques et antiagrégantes plaquettaires. Ils sont utilisés en traitement symptomatique de courte durée pour des céphalées, douleurs mais aussi en traitement au long cours dans le cadre de maladies rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde.

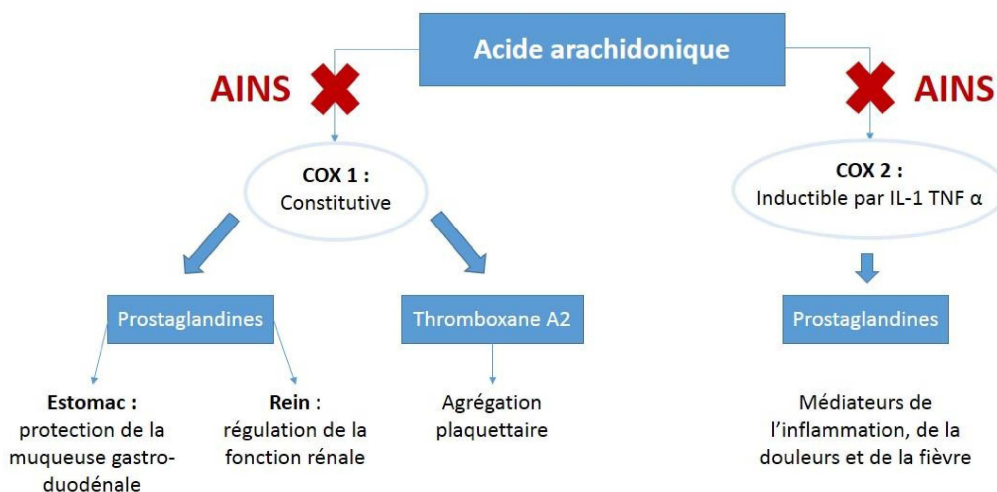


Figure 13 : Mécanisme d'action des AINS

Mécanisme de formation des colites ischémiques

En inhibant la COX, la voie métabolique de l'acide arachidonique est déviée vers celle de la lipo-oxygénase. Cela entraîne la production de substances vasoconstrictrices comme les leucotriènes ainsi que la formation de radicaux libres cytotoxiques. Il se produit alors une vasoconstriction aboutissant à la formation de lésions muqueuses par diminution du flux sanguin mésentérique.

Un autre mécanisme vasoconstricteur a été décrit. La perméabilité du côlon augmente après l'ingestion d'AINS. Cette augmentation de perméabilité induit une inflammation au niveau de la sous muqueuse. Au niveau local, on observe une stimulation de la synthèse de substances inflammatoires vasoconstrictrices, ce qui expliquerait les lésions du côlon (26).

D'autres facteurs ont un rôle dans la formation des colites ischémiques sous AINS et leur sévérité : la concentration locale de l'AINS et sa nature, l'état du réseau vasculaire de l'individu (27).

Délai d'apparition

Dans une étude cas-témoin (1 : 2), 17,2% des patients (n=20) présentant une colite ischémique prenaient des AINS à l'admission, contre seulement 3,4% des patients (n = 8) dans le bras contrôle ($p < 0,0001$). L'introduction des AINS est inférieure à 30 jours chez tous les patients ayant développé une colite ischémique, contre seulement 2 patients (sur les 8) parmi les témoins, soit une différence significative ($p < 0,005$). La prise d'AINS dans les 30 jours est donc un facteur de risque de colite ischémique (26).

Des données plus récentes indiquent que le délai médian d'apparition est de 3 mois (de 2 jours à 12 ans) (28).

Epidémiologie

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ne mentionne pas les colites ischémiques comme effet indésirable (EI) potentiel. L'association AINS et colite ischémique est bien montrée chez les patients de plus de 60 ans ($p < 0,0001$) mais ne l'est pas chez les moins de 60 ans ($p < 0,4$), et ce

malgré l'usage 2 fois plus fréquent d'AINS dans ce groupe que dans le groupe contrôle (26). Dans une étude plus récente, l'âge médian des patients ayant développé une colite ischémique sous AINS est de 67 ans (28).

D'après D. Béchade *et al*, le risque relatif de développer une colite ischémique transitoire associée à la prise d'AINS est de 5,91 [Intervalle de Confiance : 2,50-14 à 95%] (29).

Cas des inhibiteurs de COX-2

Ces anti-inflammatoires ont la particularité d'inhiber uniquement la cyclo-oxygénase 2, réduisant les effets indésirables notamment dus à l'inhibition de la COX 1 (ulcères gastriques, épigastralgies, insuffisance rénale aiguë, etc) mais en conservant une efficacité comparable aux AINS.

Des cas de colites ischémiques ont été rapportés dans la littérature (30). Dans le cas 1, le délai entre la dernière prise de rofecoxib et les symptômes sont de 24h, contre 12h pour le cas 2. Le traitement a été initié respectivement 6 jours et 4 jours avant le début des symptômes. Pour les deux cas, le côlon gauche est atteint. L'évolution est favorable, sans séquelles dans les deux cas après arrêt du médicament.

Dans le RCP du Celebrex® (celecoxib), des colites (sans précision) sont mentionnées dans les effets indésirables potentiels, avec une fréquence rare ($> 1/100\ 00$ à $< 1/1\ 000$).

Le mécanisme de formation des colites ischémiques repose d'avantage sur la majoration du risque thrombogène. Nous avons vu précédemment la formation de thromboxane A2 à partir de l'acide arachidonique par la COX-1, qui favorise l'agrégation plaquettaire. Synthétisée au niveau endothélial par la COX-2, la prostaglandine I₂ est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et un vasodilatateur. En inhibant préférentiellement la COX-2, on inhibe la formation de la prostaglandine I₂ (anti-thrombotique). Le thromboxane A2 (thrombogène) n'est lui pas impacté puisque synthétisé à l'aide de la COX-1. La perte de l'équilibre naturel entre les deux facteurs augmente le risque d'évènements cardiovasculaires thrombotiques et de colite ischémique. De plus,

à forte dose, les inhibiteurs de COX-2 perdent leur sélectivité et peuvent inhiber les COX-1. On retrouve alors les mécanismes de formation des colites ischémiques vus précédemment avec les AINS.

3. Les anti-hypertenseurs

Mécanisme d'action

Il existe de nombreuses classes médicamenteuses indiquées dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) :

- Les bêta-bloquants : ils bloquent les récepteurs β 1 et β 2 adrénergiques (pour certains). Cela induit au niveau cardiaque un ralentissement cardiaque via β 1, une diminution de la force de contractilité, du débit cardiaque, de la consommation d'oxygène, induit une bronchoconstriction ainsi qu'une vasoconstriction périphérique via β 2. L'action hypotensive se fait en deux temps : initialement, la baisse du débit cardiaque entraîne une augmentation des résistances périphériques, puis on constate dans un second temps, une diminution des résistances artériolaires. Cet effet hypotenseur se maintient à long terme.
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) et inhibiteur de la rénine : Leur mécanisme d'action est complémentaire. Ils jouent tous, à des niveaux différents, sur le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) (Figure 14) (31). L'aliskiren est la molécule qui joue le plus en amont du système en étant un inhibiteur direct de la rénine. En jouant sur le SRAA, on obtient une diminution de la réabsorption tubulaire de sel, on diminue la sécrétion d'aldostérone permettant de réduire la rétention hydrosodée et d'induire une vasodilatation.

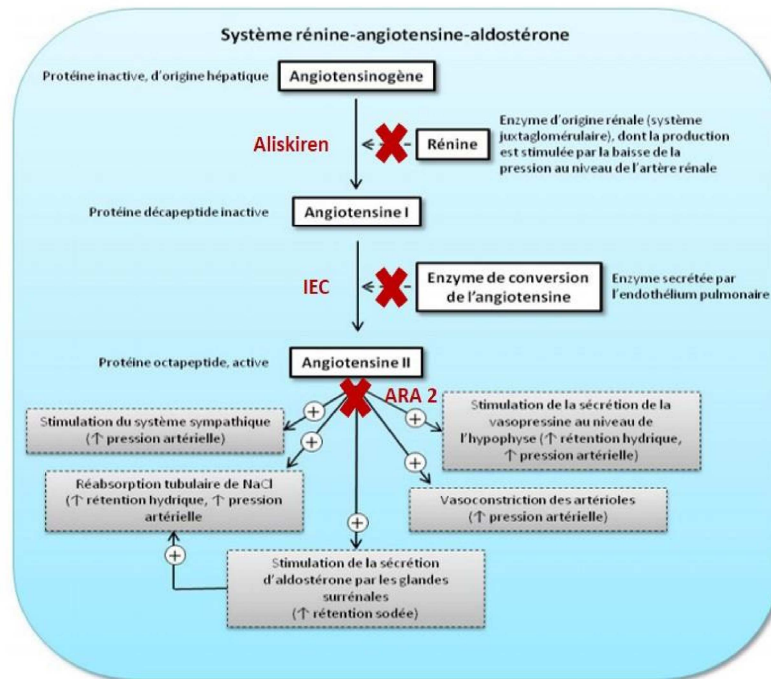


Figure 14 : Mécanisme d'action des IEC, ARA2 et de l'aliskiren

- Inhibiteurs calciques : Ils permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et vasculaires. Ils diminuent les résistances vasculaires périphériques et la consommation d'oxygène du myocarde. Certains ont un effet vasodilatateur puissant.
- Diurétiques : il existe différentes classes de diurétiques selon la localisation de leur action. Leur but est d'entraîner une perte de sels par inhibition de la réabsorption au sein des tubules rénaux. L'augmentation de la natriurèse provoque une perte d'eau conséquente et donc une réduction de la volémie.
- Alpha bloquant : En bloquant les récepteurs α_1 adrénergiques, ils induisent une vasodilatation permettant de réduire les résistances vasculaires périphériques et donc la tension artérielle.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

Les anti-hypertenseurs sont connus pour réduire le flux sanguin au niveau intestinal. Ce mécanisme d'hypo-perfusion mésentérique est le plus probable pour expliquer la formation des colites ischémiques. Aucun autre mécanisme n'a été décrit dans la littérature pour expliquer ce phénomène.

Un cas de colite ischémique induite par le furosémide a été décrit dont le mécanisme pourrait être une vascularite immuno-allergique (28).

Incidence

D'après l'étude de Hines *et al*, l'incidence est de 17,5 pour 100 000 personnes-année chez les patients hypertendus traités par monothérapie. Pour les patients sous bithérapie, l'incidence est de 19,5 pour 100 000 patients-année et de 27,7 pour les patients sous trithérapie anti-hypertensive. En revanche, chez les patients sans hypertension, l'incidence est de 4,0 pour 100 000 personnes-année. Ces résultats nous montrent que la prise d'antihypertenseurs est un risque de développer une colite ischémique et que ce risque se majore en fonction du nombre d'antihypertenseurs prescrits. La durée de traitement quant à elle, semble ne pas avoir d'incidence (32).

Délai d'apparition

Cette étude ne nous renseigne pas sur un délai d'apparition des colites ischémiques.

4. Les agonistes et antagonistes sérotoninergiques

Les triptans

Mécanisme d'action

Les triptans sont indiqués dans le traitement de la crise migraineuse. Certains comme le sumatriptan sont aussi indiqués dans l'algie vasculaire de la face.

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs à la sérotonine 5-HT_{1B/1D}. Ils agissent par vasoconstriction des vaisseaux cérébraux. Ils inhibent aussi la libération de neuropeptides pro-inflammatoires vasodilatateurs, impliqués dans la physiopathologie des crises migraineuses.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

La vasoconstriction mésentérique induite par la sérotonine se fait via les récepteurs 5-HT_{2A}, mais aussi, de manière variable et dans une moindre mesure, par les récepteurs 5-HT_{1B/1D} (33). Ainsi, les triptans induisent une vasoconstriction au niveau cérébral, mais aussi au niveau des artères mésentériques pouvant provoquer des colites ischémiques. La réponse à cette stimulation varie selon les individus. Les effets vasoconstricteurs sur la circulation mésentérique des triptans sont d'autant plus importants en présence d'un autre facteur vasoconstricteur comme la phényléphrine ou de facteurs endogènes.

Epidémiologie

L'utilisation de triptans apparaît comme un facteur de risque de développer une colite ischémique mais l'incidence reste difficile à évaluer. En effet, peu de cas dans la littérature ont été décrits (12 cas : 8 cas sous sumatriptan, 3 sous naratriptan et 1 sous rizatriptan). Le risque d'une sous déclaration dans les bases de pharmacovigilance ne permet pas non plus de l'évaluer. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP), les colites ischémiques sont indiqués en tant qu'effet indésirable, avec une fréquence inconnue. La fréquence des colites ischémiques associée au naratriptan est rare (<1 :1000) d'après le centre de pharmacovigilance des Pays-Bas (34).

L'âge médian est de 46 ans. Les femmes sont principalement touchées (28).

Délai d'apparition

Le délai d'apparition n'est pas évoqué spécifiquement dans l'article de Thuc Quyen Nguyen *et al* (35). En revanche, il centralise les informations des cases report publiés. Pour les patients sous sumatriptan, le délai d'apparition des symptômes va de 6h à 1 semaine et de 24h à 1 semaine pour

les patients sous naratriptan. D'après une autre étude, le délai médian d'apparition des symptômes est de 2 jours après l'instauration du médicament (28).

Réintroduction

Dans ce même article, la réintroduction des triptans après un épisode de colite ischémique est évoquée à l'aide de 2 cas. Dans un des deux cas, elle a conduit à une récurrence de colite ischémique, ce qui n'est pas le cas pour l'autre, avec une réintroduction sans récurrence. La littérature ne permet donc pas de trancher sur le risque potentiel d'une réintroduction. Il est conseillé d'évaluer le bénéfice / risque pour le patient en prenant en compte la gravité du premier épisode et son évolution pour envisager ou non une réintroduction. Le risque de réaction croisée entre les molécules (changement d'un triptan par un autre après un épisode de colite ischémique) n'est pas connu.

L'alosétron

Mécanisme d'action

La sérotonine est un neurotransmetteur connu pour jouer un rôle dans l'initiation de la motilité intestinale, dans les sécrétions réflexes, dans les neurotransmissions entériques ainsi que dans la signalisation au système nerveux central. L'alosétron est un antagoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT₃ permettant de prendre en charge les diarrhées sévères chez les femmes atteintes d'un syndrome du côlon irritable, en réduisant notamment, la motilité intestinale. Il n'est pas commercialisé en France mais est utilisé à l'étranger (Etats Unis d'Amérique).

Mécanisme de formation des colites ischémiques

Le mécanisme de formation des colites ischémiques n'est pas élucidé contrairement à d'autres molécules. En ralentissant le transit via l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃, il est possible d'observer une constipation qui est dose-dépendante. On a donc une augmentation de la pression intraluminaire entraînant la diminution du débit sanguin. L'hypothèse de la vasoconstriction est aussi évoquée. Une

vasoconstriction légère et transitoire du réseau vasculaire, pouvant altérer le flux sanguin mésentérique a été observé chez des rats recevant une thérapie par alosétron et cilansétron (23).

Délai d'apparition

D'après l'éditorial d'Hugo Gallo-Torres dans l'American Journal of Gastroenterology, 26% des colites ischémiques apparaissent dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement et 32 % dans les 8 à 30 jours (36).

Epidémiologie

Durant les différentes phases de développement du médicament, des cas de colites ischémiques ont été recensés. La fréquence est alors estimée entre 1/100 et 1/1000. Après un retrait du marché de la molécule et la mise en place d'un plan de gestion de risque, le risque absolu est estimé à 1 pour 698 (contre 1 pour 3497 dans le groupe placebo), soit un risque relatif de 5 de développer une colite ischémique versus placebo. D'autres études ont été menées permettant d'ajuster le taux de colites ischémiques à 1,1 pour 100 000 patients-année (36).

Le taux d'incidence durant les essais cliniques serait influencé par différents facteurs comme la répartition des doses et la durée du traitement.

L'âge moyen des patients est de 50 ans (28).

Tegaserod

Mécanisme d'action

Le tegaserod est un agoniste partiel du récepteur à la sérotonine 5-HT₄. Il est indiqué chez la femme dans le traitement du syndrome du côlon irritable avec une constipation prédominante. Il n'est pas commercialisé en France.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

La formation de colite ischémique associée au tegaserod n'est, là encore, pas totalement élucidée. Elle serait médiée par ses effets sur la signalisation de la sérotonine, notamment sur les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₄. En effet, en plus d'être agoniste partiel vis-à-vis du récepteur 5-HT₄, le tegaserod possède une affinité modérée pour le récepteur 5-HT_{1B}. Ainsi, il possède les mêmes effets que les agonistes des récepteurs 5-HT₁ comme les triptans, connus pour être associés aux colites ischémiques par un mécanisme vasoconstricteur (23).

Délai d'apparition

Le délai d'apparition est variable pour les 17 cas observés. Le délai est < 1 jour pour 3 patients, de 2 à 20 jours pour 6 patients, de 21 à 122 jours pour 7 patients et de 230 à 398 jours pour 3 patients. Dans un cas le délai n'est pas connu. D'après ces données, la majorité des colites ischémiques apparaissent dans les 4 mois suivant le début du traitement.

Epidémiologie

L'âge moyen est de 55,1 ans. L'évolution est favorable pour 55% des patients sans recours à la chirurgie. Pour 40% des patients, l'évolution n'est pas connue.

D'après les données de la Food and Drug Administration (FDA), le tegaserod augmenterait le risque de colite ischémique de 0,11% versus 0,01% pour le placebo.

5. Les décongestionnants

Mécanisme d'action

La pseudoéphédrine et la phényléphrine sont indiquées dans les congestions nasales, rhumes en périodes hivernales ou bien encore dans les rhinites allergiques. Ces médicaments sont disponibles en officine sans ordonnance. Ces agonistes des récepteurs α -adrénergiques et β adrénergiques entraînent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins au niveau de la muqueuse nasale, responsable de l'effet décongestionnant.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

En ciblant les récepteurs α -adrénergiques des vaisseaux sanguins dont α_1 , la pseudoéphédrine entraîne une vasoconstriction de l'ensemble des vaisseaux sanguins dont le réseau mésentérique. Cette vasoconstriction est responsable de la formation des colites ischémiques mais aussi d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

Délai d'apparition

En 2014, on dénombre 8 cas report de colites ischémiques induites par la pseudoéphédrine. Le délai d'apparition est compris entre 5 jours à 1 semaine (pour 7 cas) voire deux ans pour un cas (37).

Un cas de colite ischémique suite à la prise de phényléphrine a été décrit, sans que le délai soit explicité. L'introduction est dite récente, dans le contexte d'une sinusite (38).

Epidémiologie

L'âge moyen de survenue est de 46 ans (33-58 ans). L'incidence est difficile à estimer car ces thérapies sont disponibles sans ordonnance, et font l'objet d'automédication.

Le RCP des médicaments contenant de la pseudoéphédrine ne mentionne pas les colites ischémiques comme effet indésirable potentiel.

Une récurrence a eu lieu pour 3 patients qui avaient poursuivi la thérapeutique (37).

6. Les Laxatifs

Bisacodyl

Mécanisme d'action

Le bisacodyl est un laxatif irritant, d'action locale. Il agit en augmentant la motilité du tractus gastro-intestinal et la sécrétion de protéines, d'électrolytes mais surtout d'eau. Il en résulte un ramollissement des selles, une stimulation de la défécation et donc une réduction du temps de

transit. Cette molécule n'agit que sur la partie inférieure du tractus gastro-intestinal, dans un délai de 5 à 10 h.

Ce médicament est indiqué comme traitement symptomatique dans la constipation occasionnelle, mais aussi pour les préparations coliques à petit volume avant coloscopie. Il est disponible en officine sans ordonnance.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

Les laxatifs comme le bisacodyl augmentent la motilité intestinale, majorant la pression intraluminaire. L'augmentation de la pression provoque une diminution soudaine et souvent transitoire du débit sanguin colique allant de la muqueuse à la séreuse, à l'origine de l'ischémie (39).

Délai d'apparition

D'après les 4 cases report recensés, le délai d'apparition des premiers symptômes est de 1 h à 6h environ après la prise du médicament (40).

Epidémiologie

D'après le RCP, des colites sont décrites comme « rares », c'est-à-dire à une fréquence $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$, sans plus de précisions sur le type de colites engendrées.

L'usage pendant 12 mois de laxatifs est d'après L. Chang un sérieux facteur de risque de colites ischémiques avec un odd ratio calculé de 4,73 [3,71 à 6,02] à un risque α de 95% (41). Aucun détail n'est apporté par l'auteur sur la nature du laxatif utilisé.

Dans un des cases report étudiés, une réintroduction a eu lieu 2 ans après le premier épisode. Le bisacodyl était utilisé en préparation à la coloscopie. Cette réintroduction a conduit à un nouvel épisode de colites ischémiques (42). Un antécédent de colite ischémique sous bisacodyl constitue une contre-indication relative à son utilisation (28).

Sulfonate de polystyrène sodique

Il est commercialisé sous le nom de Kayexalate®. Ce médicament est une résine échangeuse d'ions, indiqué pour les hyperkaliémies, notamment chez les insuffisants rénaux. Il peut être administré par voie orale, via une sonde nasogastrique ou encore en lavement. La formation des colites ischémiques est expliquée par une vasoconstriction induite par l'angiotensine. L'hypoperfusion induite est associée à un vasospasme des vaisseaux mésentériques, répondant à la perturbation osmotique induite par le sorbitol contenu dans le Kayexalate®. L'incidence est estimée à 0,27% et à 1,8% chez les patients en post-opératoire (28).

Le RCP du Kayexalate® mentionne les colites ischémiques comme effet indésirable potentiel, sans précision quant à sa fréquence d'apparition.

Les laxatifs hyper-osmotiques

Ces laxatifs sont souvent utilisés en préparation à la coloscopie. Ils induisent des diarrhées via la formation d'un gradient osmotique, attirant l'eau du secteur intravasculaire vers la lumière digestive. Cette variation de volémie en faveur de la lumière digestive induit une hypoperfusion mésentérique, favorisant la formation de colite ischémique. Le délai d'apparition des colites ischémiques pour les deux cas décrits dans la littérature est de 1h après l'administration du médicament (28).

Lavements à la glycérine

Un cas de colite ischémique a été décrit chez une patiente de 59 ans. L'apparition des symptômes a lieu 6h après le lavement. La colite ischémique peut être expliquée par l'augmentation de pression intraluminaire et par un vasospasme réactionnel à la différence de température du lavement et du corps (28).

Glutaraldehyde

Ce composé chimique est utilisé pour la stérilisation des endoscopes entre chacun patient. Le glutaraldéhyde est toxique pour la muqueuse. Les colites se forment par toxicité directe sur les cellules. Le délai d'apparition est de 24h après la coloscopie (28).

7. Les œstro-progestatifs

Mécanisme d'action

Les œstrogènes et les progestatifs sont des hormones utilisées chez la femme pour la contraception mais aussi pour le traitement hormonal substitutif en période de ménopause. Elles agissent conjointement pour inhiber l'ovulation en jouant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, rendent la glaire cervicale imperméable à la migration des spermatozoïdes et l'endomètre impropre à la nidation.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

La prise d'œstro-progestatifs entraîne un état d'hyper-coagulation responsable des colites ischémiques mais aussi de thromboses veineuses et autres accidents ischémiques (infarctus du myocarde, AVC, etc.). Ces hormones diminuent le taux plasmatique de protéine S (protéine anticoagulante) et de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (lui aussi anticoagulant) et provoque donc un risque majeur de thrombose veineuse. La diminution de ces facteurs est responsable de l'augmentation de la résistance de la protéine C activée, ce qui est aussi un facteur thrombotique. On observe ce mécanisme avec la voie orale, mais aussi avec les anneaux vaginaux contraceptifs (43). Cet état peut aussi se retrouver durant la grossesse (44), où l'on décrit aussi des colites ischémiques.

Délai d'apparition

D'après les 6 cases report publiés entre 2000 et 2014, le délai d'apparition semble long avec une durée de traitement avant la colite ischémique, allant de 2 à 20 ans (45).

Epidémiologie

L'étude rétrospective menée par Deana DG *et al* indique que le risque relatif d'avoir une colite ischémique est 6 fois supérieur chez les femmes prenant des œstro-progestatifs que chez les femmes qui n'en prennent pas (46).

Le risque de thrombose veineuse, par extension de colite ischémique, ne semble pas lié à la dose d'œstrogènes du médicament mais plutôt à son « œstrogénicité totale ». Cette dernière augmente avec la dose d'œstrogènes mais décroît avec l'activité anti-œstrogène du composé progestatif associé. Les pilules dites de 3^{ème} génération possèdent une activité anti-œstrogène plus faible que les pilules de générations antérieures, contrebalançant ainsi moins bien l'effet pro-thrombotique des œstrogènes. Cela explique que les pilules de 3^{ème} génération ont un risque thrombotique plus élevé (47). Il est estimé à 1,5 à 4 fois supérieur par rapport aux pilules de 2^{ème} génération (48). Les études épidémiologiques et les données des laboratoires indiquent que le risque de thrombose veineuse durant l'usage d'un contraceptif oral augmente selon l'ordre suivant : progestérone uniquement et dispositif intra utérin au lévonorgestrel < pilule de 2^{ème} génération < l'anneau vaginal ≤ 3^{ème} et 4^{ème} génération et les pilules contenant de l'acétate de cyprotérone ≤ dispositif transdermique.

La poursuite de la contraception orale dans 2 cas report a conduit à la récurrence de colite ischémique, dans un délai de 2 mois dans un cas et de 5 ans dans l'autre.

Autres thérapies hormonales

Le flutamide est un agent anti-androgène non stéroïdien. Il inhibe l'absorption d'androgène et empêche la liaison de l'androgène à ses récepteurs. Le danazol quant à lui est un inhibiteur de gonadotrophine qui empêche la libération de LH et FSH au niveau pituitaire. Ces deux thérapies sont associées aux colites ischémiques par l'induction d'une constipation, augmentant la pression

intraluminale (28). Les RCP de ces médicaments ne font pas mention de colite ischémique comme effet indésirable potentiel.

8. Les digitaliques

Mécanisme d'action

La digoxine fait partie de la famille des glucosides cardiotoniques. Elle est utilisée dans l'insuffisance cardiaque mais aussi dans les troubles du rythme supraventriculaire comme la fibrillation auriculaire ou le flutter auriculaire.

La digoxine se lie spécifiquement à la pompe Na^+/K^+ -ATPase membranaire et inhibe l'activité de cette enzyme (49). Le sodium (Na^+) s'accumule dans le cytoplasme de la cellule, ce qui induit une diminution du gradient de concentration entre le Na^+ intra et extra cellulaire. Ceci entraîne une diminution des échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ d'où une moindre sortie de Ca^{2+} , voire une inversion de l'échange permettant une entrée de Ca^{2+} dans la cellule. L'augmentation de la concentration du Ca^{2+} intracellulaire active les éléments contractiles. Ce mécanisme est à l'origine de l'effet inotrope positif, c'est-à-dire de l'augmentation de la contractilité myocardique. Au niveau des barorécepteurs, la digoxine inhibe la pompe Na^+/K^+ -ATPase des cellules baroréceptrices, dont l'activité est anormalement augmentée au cours de l'insuffisance cardiaque. Cela permet de restaurer la sensibilité du baroréflexe, et par conséquent, entraîne une diminution de l'activité du système sympathique et un rétablissement partiel du tonus vagal. Dernier point, la digoxine entraîne un ralentissement de la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire, ce qui est à l'origine du ralentissement des tachycardies supraventriculaires par réduction du nombre d'influx qui traversent ce nœud.

Mécanisme de formation des colites ischémiques

Les digitaliques entraînent une contraction des muscles lisses notamment au niveau vasculaire, observable *in vitro* et *in vivo*. Cette vasoconstriction artériolaire serait à l'origine des

colites ischémiques. Les artérioles du territoire splanchnique sont connues pour être un site majeur de vasoconstriction induite par les digitaliques. Le mécanisme expliquant l'affinité pour ce territoire, n'est actuellement pas entièrement élucidé.

Dans la majorité des cas décrits, les patients étaient surdosés en digoxine, qui est pour mémoire un médicament à marge thérapeutique étroite, ou présentaient un des signes de toxicité (50,51).

Le délai d'apparition et l'incidence ne sont pas documentés. Le RCP de la Digoxine® ne mentionne pas les colites ischémiques dans les effets indésirables potentiels.

9. Les neuroleptiques

Mécanisme d'action

Les neuroleptiques se divisent en deux catégories : les neuroleptiques typiques (dits de 1^{ère} génération) et les neuroleptiques atypiques (dits de 2^{ème} génération). Tous sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂ (52). Les atypiques possèdent une activité anti-sérotoninergique. Ce sont des antagonistes des récepteurs 5HT₂. Cette affinité permet de réduire un certain nombre d'effets indésirables observés avec les neuroleptiques de 1^{ère} génération comme le syndrome extrapyramidal. Chaque molécule possède une pharmacodynamie propre, avec pour certaines des propriétés anti-histaminiques H₁, des effets sur les récepteurs vasculaires α₁, mais aussi des effets sur les récepteurs muscariniques M₁ (53) (Figure 15).

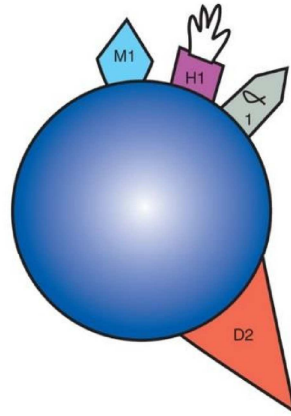


Figure 15 : Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques

Sur la Figure 16, nous pouvons voir l'ensemble des récepteurs potentiellement antagonisés par les antipsychotiques atypiques (53). L'affinité pour ces différents récepteurs varie selon les molécules pouvant expliquer un certain nombre d'effets indésirables.

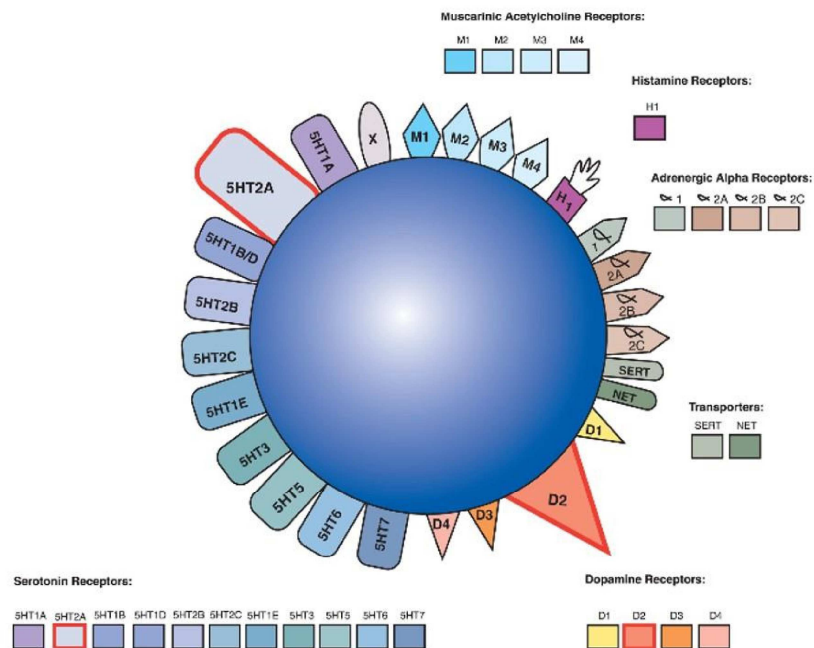


Figure 16 : Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques sont indiqués dans le traitement symptomatique des psychoses comme la schizophrénie, les troubles bipolaires, durant les phases maniaques mais aussi pour des démences avec troubles psycho-comportementaux. Il existe des indications autres que psychiatriques comme les vomissements, certaines algies intenses et en pré-médication d'actes invasifs.

Mécanismes de formation des colites ischémiques

Différents mécanismes de formation des colites ischémiques ont été décrits dans la littérature (54,55).

- L'activité anti-muscarinique des antipsychotiques, et notamment des phénothiazines, provoque une diminution du péristaltisme intestinal. L'atonie digestive favorise la stase stercorale. Cette dernière provoque une distension colique. On observe alors une augmentation de pression intraluminaire provoquant une thrombose des capillaires mésentériques. Ce mécanisme est décrit comme le principal responsable des colites ischémiques. Cet effet anticholinergique est renforcé en cas d'administration conjointe avec des correcteurs antiparkinsoniens. Les molécules possédant le plus de propriétés anti-muscariniques, et donc anticholinergiques sont la clozapine, la cyamémazine, la chlorpromazine et l'olanzapine. L'intensité et l'accumulation de ces effets semblent être des facteurs favorisant l'apparition de colites ischémiques.
- Un autre mécanisme impliquant les récepteurs à la dopamine est décrit. Comme nous l'avons vu, les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs D2 mais peuvent agir aussi sur le récepteur D1. De manière physiologique, la liaison de la dopamine avec son récepteur D1 provoque, à faible dose, une vasodilatation mésentérique, favorisant la perfusion digestive. Les neuroleptiques, en inhibant cette liaison provoquent donc une vasoconstriction mésentérique, favorisant l'apparition de colites ischémiques.
- Un troisième mécanisme est évoqué dans la littérature. Les neuroleptiques dits atypiques possèdent des propriétés anti-sérotoninergiques. C'est le cas pour l'olanzapine et la clozapine notamment qui sont des antagonistes des récepteurs 5HT₂ et 5HT₃. La rispéridone quant à elle, est un antagoniste du récepteur 5HT_{2A} et possède une faible affinité pour le récepteur 5HT₃. Le blocage de ces récepteurs 5HT₃ entraîne une diminution du péristaltisme intestinal, des sécrétions de mucus, et potentiellement la sensibilité intestinale à la

distension comme nous l'avions vu précédemment pour l'alosétron. La diminution de la motilité favorise la stase stercorale, provoquant une augmentation de la pression intraluminale. Cela entraîne une thrombose des capillaires.

Ces mécanismes peuvent s'accumuler pour une même molécule ou chez un même patient si ce dernier est traité au moins par une bithérapie.

Délai d'apparition

Le délai d'apparition est très variable selon les études. Le délai est de 9,5 ans dans une étude. La médiane est de 35 jours dans une autre étude (qui comprend des nécroses intestinales et des colites ischémiques). Le délai moyen d'apparition d'une colite ischémique sous quétiapine observé dans la base française de pharmacovigilance entre 2011 et 2014 est de 31 jours (56).

Epidémiologie

Les colites ischémiques dues aux neuroleptiques atteignent les sujets jeunes. L'âge moyen est de 42,7 ans \pm 14,7 ans d'après l'étude de H.Peyrière *et al* et de 48 ans dans l'étude de L. Peyro Saint Paul *et al* (54,57).

D'après cette dernière étude, l'incidence est de 45 cas pour 100 000 (57).

Les colites ischémiques sont graves, avec une mortalité élevée. La mortalité observée dans l'étude de H. Peyrière est de 36,8% (54). Des séquelles sont présentes chez 47,4% des patients. La sévérité de ces colites serait associée à l'altération de la sensibilité à la douleur chez les patients schizophréniques. De plus, certains neuroleptiques, mais aussi des antidépresseurs et des anticonvulsivants très souvent associés au traitement, possèdent des propriétés analgésiques retardant la prise en charge thérapeutique.

Une toxicité directe des neuroleptiques est évoquée devant la corrélation entre le nombre d'antipsychotiques administrés et le degré de gravité observé. En revanche, il n'existe pas de corrélation entre le temps d'exposition aux neuroleptiques et la gravité de la colite.

Afin de prévenir les colites ischémiques sous neuroleptiques, il est recommandé d'éviter les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques. La multiplicité de ces molécules chez un même patient est facteur de risque de développer une colite ischémique (56). Cette charge anticholinergique est à l'origine d'une constipation chronique. On estime que 25,2 à 60 % des patients, sous clozapine par exemple, développent une constipation chronique (58). Cette dernière doit faire l'objet d'une prescription de laxatifs à titre systématique et à dose efficace afin de prévenir l'hypertension intraluminale (59).

10. Cocaïne

Cette substance vaso-active induit de rares cas de colites ischémiques, via différents mécanismes.

Le premier est l'induction d'une vasoconstriction, via des canaux calcium-dépendant ou encore via un relargage de noradrénaline, associée à une diminution de sa recapture par les récepteurs α -adrénergique dans le système nerveux sympathique. Cette vasoconstriction aboutit à une diminution de l'afflux sanguin au niveau mésentérique.

Le deuxième mécanisme est l'induction d'un état prothrombotique par la stimulation de l'activation plaquettaire participant à la formation de thrombi. Cette stimulation plaquettaire se fait par l'augmentation du thromboxane A₂ (16,60).

La consommation de cocaïne, notamment si la dernière prise date de moins de 3 jours dispense le clinicien d'une recherche étiologique plus approfondie en raison de sa forte imputabilité.

11. Les agents immuno-modulateurs

Interférons

Il existe deux types d'interférons (IFN). Le type I (α et β) est utilisé dans le traitement de l'hépatite C et dans la sclérose en plaque pour son effet immunomodulateur.

L'incidence des colites ischémiques varie pour les IFN- α de 0,2% à 14,3% mais est inconnue pour les IFN- β . D'après Su Jung Baik, l'incidence chez les patients traités par IFN dans le cadre d'un carcinome hépatocellulaire est de moins de 1% (61). Le délai d'apparition est très variable entre les deux IFN. Il est de 90 jours pour l'IFN- α contre 922 pour l'IFN- β . S.J Baik estime le délai d'apparition à 14 semaines. L'âge moyen est de 51 ans et 56 ans respectivement. L'évolution est favorable dans 70,6% et 74,4% des cas pour les IFN- α et IFN- β .

Plusieurs mécanismes de formations des colites ischémiques sont évoqués par Allison Salk (62). Le premier est la formation de vascularite secondaire aux effets immuno-modulateurs des IFN par dépôt de complexes immuns dans les vaisseaux induisant une ischémie. Aussi, un effet vasospastique peut être induit par les IFN, provoquant un bas débit mésentérique, connu pour favoriser les colites ischémiques. Le dernier mécanisme évoqué est un effet indésirable connu des IFN ; l'hypotension. S.J Baik évoque deux hypothèses, dont les vascularites par dépôt capillaire de complexes immuns, et ce, via l'augmentation du facteur plasmatique activé du complément : C5a et l'agrégation des granulocytes. L'effet thrombotique des cytokines est aussi évoqué. Ce second mécanisme est associé à l'immunomodulation du réseau de cytokines pouvant, par des mécanismes complexes, perturber la cascade de la coagulation, et donc induire une ischémie colique (61).

Anti TNF α

Ils sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde pour leurs propriétés immunosuppressives.

Selon l'étude de Salk *et al*, l'âge moyen est de 62 ans, soit une population plus jeune que pour les colites ischémiques en général. Le sexe ratio H/F est de 6/29. Cela pourrait être expliqué par le fait que la polyarthrite rhumatoïde touche 2,5 fois plus les femmes que les hommes, mais aussi par le fait que les femmes soient 1,5 à 1,7 fois plus touchées par les effets indésirables. L'incidence n'a pas été évaluée. Le délai d'apparition est de 344 jours (63).

Le mécanisme reste mal connu. Il a été montré que l'immunosuppression provoquait des colites ischémiques chez l'animal. Les possibles mécanismes sont : un effet délétère sur le système

gastro-intestinal, une augmentation de la vulnérabilité du tissu conjonctif et une diminution de la résistance à l'invasion bactérienne. Un autre mécanisme possible serait une augmentation paradoxale du taux circulant de facteurs solubles du TNF durant un traitement par anti-TNF α jouant un rôle central dans la cascade inflammatoire des lésions ischémiques des cellules coliques. Des effets similaires paradoxaux ont été observés dans des maladies inflammatoires de l'intestin sous anti-TNF α .

12. Chimiothérapies

Gemcitabine et Cisplatine

Hiroki Osumi *et al*, rapporte un cas de colite ischémique à la suite d'une première cure de chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine (64). Le mécanisme d'action n'est pas explicité, mais la prise conjointe de diurétiques pourrait avoir eu un rôle péjoratif (par déshydratation).

Le RCP du Gemzar® mentionne les colites ischémiques en tant qu'effet indésirable potentiel, de fréquence « très rare ». Ce n'est pas le cas pour celui du cisplatine.

Lénalidomide

Un cas de colite ischémique sous lénalidomide chez une patiente de 54 ans a été rapporté par Susanna Guerrini *et al*. L'introduction de ce médicament a été faite 7 mois auparavant, en monothérapie. Cette colite ischémique serait induite par une thrombose veineuse. Le lénalidomide seul n'est pas connu pour augmenter le risque de thrombose alors qu'en cas d'association avec de la dexaméthasone ou de l'érythropoïétine le risque augmente (65). Le RCP mentionne les colites (sans précision) comme étant un effet indésirable « peu fréquent ».

Vinca-alcaloïdes

Les vinca-alcaloïdes, comme la vinorelbine, sont associés aux colites ischémiques. Ce sont des anti-mitotiques qui interfèrent avec l'assemblage des microtubules afin d'éviter la réplication cellulaire. Le cas a été décrit chez un patient de 63 ans, traité pour un adénocarcinome inopérable du

poumon. La colite ischémique est apparue au J1 de son 6^{ème} cycle, au niveau du côlon gauche. Le mécanisme de formation n'est pas élucidé (28). Le RCP de la vinorelbine ne mentionne pas de colites ischémiques dans les effets indésirables.

Les taxanes

Les taxanes, paclitaxel et docétaxel, ont été décrits dans la littérature comme responsables de colites ischémiques. Ils inhibent la dépolymérisation des microtubules et bloquent ainsi la réplication cellulaire. Deux mécanismes de formation des colites ischémiques ont été décrits. Le premier est l'action directe des taxanes sur l'épithélium induisant à terme une nécrose de la muqueuse gastro-intestinale. Les propriétés anti-angiogéniques de ces agents interfèrent avec la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration, empêchant ainsi la réparation des dommages causés par ces chimiothérapies (28).

13. Autres médicaments vasoconstricteurs

Dérivés de l'ergot

Ils sont indiqués dans le traitement de la crise migraineuse. A haute dose, les dérivés de l'ergot de seigle sont agonistes partiels des récepteurs à la sérotonine 5HT_{1B/D}. Avec un mécanisme d'action similaire aux triptans évoqués précédemment, une vasoconstriction intense se fait au niveau cérébral mais aussi au niveau des vaisseaux mésentériques responsables de colites ischémiques (50). La formation d'une fibrose rétropéritonéale entraîne des ischémies au niveau du côlon, par compression du réseau vasculaire. Ce second mécanisme est aussi décrit pour induire des colites ischémiques (28).

Réducteur d'appétit

La phentermine est une molécule dérivée des amphétamines et est utilisée en vue d'une perte de poids. Elle n'est pas commercialisée en France. De par son activité sympathomimétique, de la noradrénaline est relarguée au niveau de l'hypothalamus réduisant ainsi l'appétit. La

noradrénaline est relarguée au niveau des terminaisons nerveuses, dont celles au niveau intestinal, entraînant une vasoconstriction et donc potentiellement des colites ischémiques. La phentermine est aussi connue pour être associée à des accidents ischémiques transitoires et des infarctus cérébraux. Un cas a été rapporté dans la littérature. Le traitement avait été instauré 3 mois auparavant (28).

Vasopressine et Glypressine

Ce sont des médicaments utilisés pour réduire la perfusion splanchnique ainsi que la pression portale par vasoconstriction, indiqués dans les ruptures de varices œsophagiennes avant l'utilisation d'octréotide. De par leur mécanisme d'action, il n'est pas surprenant qu'ils induisent des colites ischémiques (28).

14. Autres médicaments de mécanismes indéterminés

Lubiprostone

La lubiprostone est indiquée dans le traitement de la constipation chronique idiopathique ainsi que chez les femmes atteintes de syndrome du côlon irritable avec une constipation prédominante. Elle n'est pas commercialisée en France. Ce médicament est un dérivé de la prostaglandine E1 qui active le canal Chlore de type 2 (CLC-2) au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales de l'intestin. Par conséquent, l'intestin libère des sécrétions riches en chlorure dans la lumière intestinale, favorise la fuite passive de sodium et donc d'eau. Il permet aussi de stimuler la motilité intestinale accélérant le transit.

Le mécanisme de formation des colites ischémiques n'est pas connu à ce jour. Plusieurs hypothèses ont été évoquées. La première est l'hypoperfusion induite par la fuite rapide de liquide dans l'intestin, l'augmentation rapide de la pression intra-colique due à la sécrétion excessive d'eau, ou encore une vasoconstriction induite à hautes doses par stimulation des récepteurs de la prostaglandine.

L'unique case report ne permet pas de conclure quant à une fréquence d'autant plus que la constipation chronique est connue comme facteur de risque de développer une colite ischémique. Il en est de même pour le délai moyen d'apparition. Dans ce cas, l'instauration du traitement s'est faite 2 mois avant, avec une dernière prise datant de 24h (66).

Amoxicilline

Cet antibiotique de la famille des bêta-lactamines est très largement utilisé dans les infections communautaires et nosocomiales. Il agit en détruisant la paroi bactérienne, et ce, en inhibant la synthèse du peptidoglycane par analogie de structure avec les protéines liant la pénicilline (PLP). L'amoxicilline est à l'origine de nombreuses réactions allergiques. Dans le case report de C. Pérez-Carral *et al*, un cas de colite ischémique dû à une allergie à l'amoxicilline IgE médiée est présenté (67). La patiente présente, une heure après la prise d'amoxicilline en prophylaxie d'une chirurgie dentaire, un choc anaphylactique avec hypotension, douleurs abdominales et rectorragies. Les biopsies réalisées lors de la coloscopie confirment la colite ischémique. Cette dernière peut être expliquée par l'hypotension présente lors du choc anaphylactique. Il n'y a pas de signe évident que les dommages sur le côlon aient été engendrés directement ou indirectement par la réaction allergique.

D'après Hass *et al*, les antibiotiques seraient responsables de colites hémorragiques principalement, les colites ischémiques n'étant pas typiquement associées à ces médicaments (28). La présentation est similaire aux colites ischémiques à la différence que les lésions touchent principalement le côlon droit. Le mécanisme n'est pas élucidé mais la théorie immuno-allergique vue précédemment est une hypothèse.

Les colites pseudo-membraneuses et les colites hémorragiques sont mentionnées dans les effets indésirables de l'amoxicilline, contrairement aux colites ischémiques.

Ibandronate

Sofia Vitor *et al* rapporte le cas d'une patiente de 52 ans présentant une colite ischémique sous Ibandronate (68). Ce biphosphonate est indiqué chez cette patiente pour une ostéopénie. Elle prend aussi une bithérapie anti-hypertensive par lisinopril et hydrochlorothiazide et de l'oméprazole pour son antécédent de dyspepsie. L'histologie prouve la colite ischémique. Concernant l'imputabilité médicamenteuse, l'ibandronate est retenu devant la récurrence à la réintroduction et devant l'absence d'épisodes d'hypotension. Dans ce case report, l'introduction de ce médicament date d'un mois.

Le RCP ne mentionne pas les colites ischémiques dans ses effets indésirables.

Concernant le mécanisme de formation des colites ischémiques, plusieurs hypothèses sont fournies par l'auteur. En plus de ses effets sur l'os, d'autres réactions systémiques telles que le blocage de la voie du mévalonate peuvent se produire. Cela entraîne une réaction aiguë médiée par le TNF- α qui est promu par un précurseur appelé isopentenyl pyrophosphate (IPP) qui s'accumule lors de la perturbation de l'enzyme farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase. De plus, les biphosphonates peuvent induire l'apoptose ou inhiber la prolifération d'un modèle de laboratoire de cellules du tractus digestif, ce qui peut expliquer *in vivo* les effets des biphosphonates sur le tractus gastro-intestinal. Une étude récente a montré que les biphosphonates ont un effet protecteur sur les maladies inflammatoires intestinales, et ce, via l'inhibition de la COX 2 et la production d'Oxyde Nitrique synthétase induite (iNOS) au niveau du côlon. En plus d'avoir un rôle dans le processus d'inflammation, celles-ci sont des enzymes clés dans la régulation de la perméabilité vasculaire en réponse à une hypoxie et à des stimuli angiogéniques.

Rosuvastatine

Ce médicament est un hypolipémiant, inhibiteur de la HMG-CoA réductase (enzyme nécessaire à la synthèse du cholestérol). Les colites ischémiques ne sont pas décrites dans le RCP. Le

cas rapporté évoque une patiente de 64 ans, sous rosuvastatine depuis 1 an. L'article fait état d'un autre cas rapporté dans la littérature. Le mécanisme de formation n'est pas expliqué, probablement idiopathique jusqu'à ce que de nouvelles données cliniques surviennent (69).

15. Synthèse

Comme nous avons pu le voir à travers les divers exemples, de nombreux mécanismes induits pharmacologiquement sont à l'origine de la formation des colites ischémiques à savoir : la vasoconstriction, le bas débit/hypoperfusion, l'induction d'un état pro-thrombotique, l'augmentation de pression intraluminaire via la constipation notamment, la formation d'un vasospasme au niveau local, la vascularite ou encore pour certains médicaments, le mécanisme n'est pas encore élucidé. Les agents pharmacologiques ont été classés en fonction de leur mécanisme de formation des colites ischémiques, vus précédemment (Figure 17).

MÉCANISME	MÉDICAMENTS	MÉCANISME	MÉDICAMENTS
Vasoconstriction	Pseudoéphédrine Digitaliques Triptans Dérivés de l'ergot Vasopressine et Glypressine Catécholamines AINS Cocaïne Amphétamines Ciclosporine Dopamine Alosétron Tegaserod Neuroleptiques Réducteur d'appétit	Augmentation de la pression intraluminaire	Bisacodyl Alosétron Danazol Flutamide Lavement à la glycérine Neuroleptiques
Hypotension / Bas débit	IEC / ARA II Aliskiren Bétabloquants Diurétiques	Indéterminé	INF TNF α Biphosphonates Lubiprostone Rosuvastatine Lenalidomide Vinca-alcaloïdes
Lésions thrombotiques	Oestro-progestatifs Inhibiteurs de COX-2	Vasospasme local	Lavement à la glycérine Phosphosoda
Vascularite	Sels d'or		

Figure 17 : Mécanismes de formations des colites ischémiques et médicaments associés

D'autre part, l'ensemble des informations de la littérature, notamment épidémiologiques, a été synthétisé dans la Figure 18.

Médicaments/Classes	Mécanisme d'action	Données épidémiologiques	Mécanisme d'apparition	Délai d'apparition	Dose dépendant	Reintroduction
AINS	Inhibiteur de COX 1 et 2 et donc de la formation de prostaglandines	Odd ratio de 5,91 Age médian : 67 ans Incidence selon le nombre d'anti-HTA prescrits : Monothérapie : 17,5 pour 100 000 patients années Bithérapie : 19,5 pour 100 000 patients années Trithérapie ou plus : 27,7 pour 100 000 patients années	Vasoconstriction	< 30 jours	NR	NR
Antihypertenseurs	Multiplés, selon la classe utilisée		Bas débit / Hypo perfusion mésentérique	Non connu	Dépendant du nombre d'anti-HTA du patient et non de la dose	NR
Phényléphrine et Pseudoéphédrine	Agonistes des R α et β adrénergiques	Age moyen : 46 ans Incidence non évaluable car médicament disponible sans ordonnance	Vasoconstriction	5 à 7 jours voire 2 ans	NR	3 cas de réintroduction avec récurrence
Bisacodyl	laxatif irritant, activant la motilité intestinale et la sécrétion d'eau et d'électrolytes	Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ Odd ratio de 4,73 (laxatifs sur 12 mois)	Augmentation de la pression intraluminaire	1 à 6 h après la prise	NR	1 réintroduction 2 ans après avec récurrence
Alosétron	Antagoniste des R 5HT-3	1,1 pour 100 000 patients-années le risque absolu estimé à 1 pour 698 soit un risque relatif de développer une CI versus placebo de 5 Age moyen : 50 ans	Augmentation de la pression intraluminaire Vasoconstriction	26% des CI dans les 7 j 32 % dans les 8 à 30 j suivant l'instauration du traitement	NR	NR
Tegaserod	Agoniste partiel des R 5-HT4	Age moyen : 55,1 ans Augmentation du risque de 0,11% versus 0,01% pour le placebo	Vasoconstriction	< 4 mois de traitement	NR	NR
Triptans	Agoniste des R 5-HT1B/1D	Facteur de risque établit mais incidence difficile à calculer Rare : $< 1 : 10\ 000$ (Naratriptan, Pharmacovigilance des Pays-Bas) Age médian : 46 ans	Vasoconstriction	Court : de 1 semaine à 6h	NR	Envisageable, à évaluer selon gravité de la CI Risque de réaction croisée non connu
Oestroprogestatifs	Hormones utilisées à des fins contraceptives ou en traitement de substitution lors de la ménopause	Risque 6 fois > chez la femme sous contraceptif oral Incidence : 45 pour 100 000 Mortalité élevée : 36,8% Moyenne d'âge 42,7 ans et 48 ans (selon étude)	Etat d'hypercoagulation	2 à 20 ans	Pas dose dépendant mais plutôt selon : "Oestrogénicité totale"	Récurrence dans les 2 cas où il y a eu une poursuite du traitement (récurrence dans un délai de 2 mois à 5 ans)
Neuroleptiques	Antagoniste D2 \pm 5HT 2 (pour les atypiques)	Incidence : IFN- α : 0,2% à 14,3% IFN- β : inconnue Evolution favorable : 70,6% à 74,4% Moyenne d'âge : 51 à 56 ans	Augmentation de la pression intraluminaire Vasoconstriction	Très variable selon étude : Médiane de 35 jours Moyenne de 31 jours (quetiapine) Moyenne de 9,5 ans	Selon le nombre de NL et/ou autres molécules anticholinergiques plutôt que durée	Pas de récurrence sur étude de L.Peyro St Paul
Interférons α et β	Immunomodulateurs	Incidence : IFN- α : 0,2% à 14,3% IFN- β : inconnue Evolution favorable : 70,6% à 74,4% Moyenne d'âge : 51 à 56 ans	Indéterminé	IFN- α : 90 jours IFN- β : 922 jours	NR	NR
Anti TNF α	Immunosuppresseurs	Moyenne d'âge : 62 ans H/F : 6/29	Indéterminé	344 jours	NR	5 réintroductions sans récurrence

Figure 18 : Synthèse des données de la littérature

II. Imputabilité médicamenteuse

1. Définition

L'imputabilité médicamenteuse est, en pharmacovigilance, une estimation de la probabilité de survenue d'un effet indésirable et la prise d'un médicament. Il s'agit, pour un cas donné, d'une analyse spécifique à un moment donné. Begaud *et al*, ont publié en 1985 une méthode générale, algorithmique, utilisée par les différents centres de pharmacovigilance permettant de standardiser la démarche d'imputabilité (70). Pour les déclarations spontanées, cette méthode est officielle et recommandée. Devant les limites de son utilisation et de son interprétation, des améliorations ont été apportées à cette méthode en 2011, permettant d'améliorer la sensibilité, la reproductibilité et de réduire les divergences d'interprétation des critères entre les centres. L'application de cette méthode permet d'obtenir le score final d'imputabilité intrinsèque à 7 niveaux.

Pour appliquer cette méthode, plusieurs principes sont à respecter :

- Quatre éléments doivent être présents pour que le cas soit considéré comme valide, à savoir le notificateur, le patient, le médicament et l'effet indésirable.
- L'imputabilité et le score d'informativité doivent être établis pour l'ensemble des médicaments pris par le patient, et ce de manière indépendante.
- La composition complète du médicament (principe actif, excipients, métabolites, ...) doit être prise en compte pour l'évaluation.
- L'analyse, réalisée à un moment donné, peut être évolutive dans le temps, prenant en compte les informations complémentaires du cas.
- L'imputabilité doit être réalisée pour chaque cas correspondant à un ensemble d'effets indésirables, dans un même cadre nosologique.

Après avoir appliqué cette méthode, un score chiffré permet de déterminer la probabilité du médicament d'être responsable ou non de l'évènement indésirable observé.

2. Méthode de Bégaud *et al*

Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque résulte de la combinaison 7 critères répartis en deux groupes que sont les critères chronologiques et les critères sémiologiques, prenant en compte les données scientifiques disponibles.

Critères chronologiques

Les critères chronologiques sont :

- Le délai d'apparition, prenant en compte la durée du traitement, le délai de survenue de l'évènement indésirable, l'éventuelle exposition antérieure, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament suspect. Il peut être « suggestif », « incompatible » ou « compatible ».
- L'évolution de l'évènement indésirable : cela consiste à observer la régression ou non des symptômes à l'arrêt du médicament suspecté, en prenant en compte ses propriétés pharmacocinétiques. L'évolution peut être qualifiée de « suggestive », « non concluante » ou « non suggestive ».
- La réadministration du médicament : le résultat n'est interprétable que si le patient est dans un état similaire à celui dans lequel il était avant l'apparition de l'évènement indésirable. Le résultat de la réadministration peut être qualifié de « positif » si on observe une récurrence des symptômes lors de la réintroduction du médicament, « négative » si aucun signe n'est observé à la reprise du médicament, ou encore « non faite/non concluante » si aucune réadministration n'a eu lieu.

Critères sémiologiques

Ces critères regroupent les antécédents / facteurs de risques du patient, les symptômes / contexte clinique évocateurs du rôle du médicament, la recherche ou non d'autres étiologies ainsi que les examens complémentaires.

Sémiologie clinique ou paraclinique évocatrice du rôle du médicament

Il est possible de qualifier la sémiologie d'évocatrice du rôle du médicament devant la localisation de l'effet observé (ex : réaction au point d'injection), les propriétés pharmacodynamiques du médicament, des signes évocateurs d'un syndrome de sevrage et de la plausibilité biologique.

Facteurs favorisant bien validés du couple effet indésirable/médicament

Le patient peut avoir des facteurs de risques connus pour favoriser la survenue de l'effet indésirable, étayé scientifiquement. Il peut s'agir d'un état pathologique, de particularités pharmacocinétiques, pharmacogénétiques ou d'une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

Examen complémentaire spécifique fiable du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote

Un examen complémentaire est fiable et spécifique s'il permet d'établir un diagnostic étiologique et donc de confirmer la responsabilité du médicament, comme par exemple l'évolution favorable d'un patient après administration d'un antidote spécifique. Le résultat de cet examen peut être « positif », négatif » ou « non disponible/non concluant ».

Autres causes non médicamenteuses

L'étiologie médicamenteuse est souvent un diagnostic d'élimination. La littérature scientifique peut être une aide au diagnostic étiologique, ou au diagnostic différentiel de certaines

pathologies. La recherche d'étiologies non médicamenteuses peut être qualifiée de « absente après un bilan approprié », « présente » ou « non faite/incomplète/non concluante ».

Imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque dit aussi « critère bibliographique » est une cotation systématisée des données de la littérature. Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux, et prend en compte l'analyse des bases de données et l'analyse des documents de référence. Le niveau B4 correspond à un effet attendu, décrit dans le RCP du médicament. Le niveau B3 est un effet référencé, largement publié à la différence du niveau B2 où l'effet n'a été publié qu'une ou deux fois. Le niveau B1 quant à lui est un effet non publié.

3. Méthode de Naranjo

Il existe une autre méthode que celle proposée par Bégau *et al.* L'algorithme américain de Naranjo *et al* est constitué de 10 questions, comportant chacune trois réponses possibles : « oui », « non », ou « je ne sais pas » (71). Ce questionnaire renseigne sur la chronologie de la prise médicamenteuse, l'arrêt du médicament dit « déchallenge » et la réadministration dite « rechallenge ». D'autres questions concernent les étiologies alternatives, la réponse à la prise de placebo, la relation dose-réponse, l'expérience antérieure du patient à la prise du médicament et enfin la confirmation par des éléments objectifs. Ces réponses sont cotées, et après addition, un score est obtenu, compris entre -2 et +12. La probabilité que le médicament soit responsable de l'évènement indésirable est dite « hautement probable » si le score est > 9, « probable » pour un score compris entre 5 et 8, « possible » entre 1 et 4 ou encore « douteuse » si de score est < 0.

Cette méthode est plus rapide, plus simple que la méthode de Bégau *et al*, permettant de l'appliquer à toutes les observations. En revanche, la méthode de Bégau *et al*, bien que plus chronophage, permet aux médicaments pris de manière concomitante au médicament suspect d'être exclus. Seule la méthode de Bégau *et al* est utilisée en France.

4. Applications aux colites ischémiques

Dans son article, James H. Lewis s'intéresse aux patients atteints du syndrome du côlon irritable, traités par des thérapies sérotoninergiques comme l'alosétron et le tegaserod (23). Le syndrome du côlon irritable est un facteur de risque de développer une colite ischémique, puisque, indépendamment d'une thérapie, le risque est multiplié par 2 à 4 fois par rapport à la population générale. Comme nous l'avons vu précédemment, l'alosétron est corrélé à la formation de colite ischémique, tout comme le tegaserod. L'auteur reprend la grille de Ringel *et al*, permettant de faire l'imputabilité de l'alosétron (Figure 19) (72).

Cette grille reprend des principes de la méthode d'imputabilité médicamenteuse vue précédemment, avec des critères plus spécifiques des colites ischémiques. Elle prend en compte la chronologie de la prise de l'alosétron, la présence d'une pathologie préexistante du côlon chez le patient, les facteurs de risque de développer une colite ischémique, le diagnostic différentiel, l'évolution de la colite ischémique ainsi que l'effet de la réintroduction. Pour chacune de ces catégories, des points sont attribués en fonction des réponses, permettant de dire si la colite ischémique est « définitivement », « probablement », « possiblement » liée à l'alosétron ou « improbable ». Cette grille n'est pas utilisable en l'état pour des médicaments autres que l'alosétron. En effet, les délais utilisés dans la partie chronologie sont propres à ce médicament. Une adaptation de ce paramètre serait nécessaire pour la transposer à d'autres médicaments.

Criteria	Point value					
I. Temporal compatibility						
A. IC develops on alosetron	+3					
B. IC develops within 2 wk off alosetron	+1					
C. IC develops >2 wk but <12 wk after stopping alosetron	0					
D. IC develops prior to alosetron or >12 wk after alosetron stopped	-1					
II. Pre-existing colonic pathology						
A. Normal findings on barium enema, colonoscopy or flexible sigmoidoscopy pretreatment	+2					
B. No diagnostic testing performed or not stated	0					
C. Pre-existing pathology						
diverticular disease	-1					
inflammatory bowel disease or other colitis	-2					
III. Risk factors for IC^a						
A. None present (no. stated)	+1 to +3					
B. Not stated	0					
C. One or more present (no. stated)	-1 to -3					
prior history of IC						
vasculitis (e.g. systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa)						
hypercoagulable state						
infectious colitis						
long-distance running, cycling						
medications (e.g. digoxin, oral contraceptives, triptans, cocaine)						
abdominal aortic aneurysm repair, etc.						
IV. IC confounders						
A. None	+2					
B. Secondary causes of IC (e.g. distal obstructing carcinoma, volvulus, radiation)	-2					
C. Severe constipation/faecal impaction due to alosetron	+1					
D. Diverticulitis	-1					
E. None stated	0					
V. Clinical course (if alosetron discontinued)						
A. Prompt resolution within 14 d	+2					
B. Slow resolution (>2 wk)	+1					
C. Not stated	0					
D. Fails to resolve and not suggestive of IC	-1					
E. Fails to resolve because of stricture, chronic colitis attributed to IC	+1					
F. Resolves despite continued alosetron	-3					
VI. Response to rechallenge						
A. Positive (IC recurs on alosetron)	+3					
B. Negative (IC fails to recur on alosetron)	-1					
C. Indeterminant	+1					
D. Not performed	0					
Scoring						
Assessment (minimum points needed per criterion)	I	II	III	IV	V	VI
Definitely related to alosetron (≥11 points)	3	2	1	2	2	0-1
Probably related to alosetron (7-10 points)	2	2	0	2	1	0
Possibly related to alosetron (4-6 points)	1	0	0	2	1	0
Unlikely to be related (≤3 points)						
a. Score 1 point per risk factor up to 3.						

Figure 19 : Méthode d'évaluation de la causalité de l'alosétron dans les colites ischémiques selon Ringel et al

Partie 3 : Etude rétrospective multicentrique

I. Introduction

Les colites ischémiques sont une cause fréquente d'hospitalisation. Dans ce contexte, nous avons effectué une étude multicentrique.

L'objectif de cette étude est d'estimer parmi les différentes étiologies, la proportion des colites ischémiques médicamenteuses. Nous étudierons plus en détails ces dernières afin de mettre en évidence les caractéristiques cliniques et biologiques, ainsi que les caractéristiques des patients. Nous étudierons quels sont les médicaments impliqués et leur imputabilité à l'aide des données de la littérature.

II. Matériel et Méthode

1. Période étudiée

L'étude porte sur une durée d'un an, du 01/01/2015 au 31/12/2015 inclus. Le recueil, rétrospectif, s'est effectué entre Août et Décembre 2016.

2. Choix des centres

Le recueil a eu lieu sur le Centre Hospitalier du Cotentin de Cherbourg et sur le CHU de Caen. Ces deux centres hospitaliers sont les plus importants (en nombre de lits) sur la ex Basse Normandie, avec respectivement 929 (73) et 1615 lits (74).

3. Recrutement des patients

Le Département d'Information Médicale (DIM) de chaque établissement a été sollicité afin d'isoler les patients ayant eu une colite ischémique. Cette pathologie est codée, selon les symptômes du patient, avec le code « K550 : Troubles vasculaires aigus de l'intestin » et/ou « K551 : Troubles vasculaires chroniques de l'intestin ». Au CHU de Caen, le code « K558 : Autres troubles vasculaires

de l'intestin » et « K 559 : Troubles vasculaires de l'intestin sans précision » ont été aussi requêtés, en diagnostic principal ou secondaire. A l'aide de ces codes, le DIM nous a fourni la liste exhaustive des patients pour lesquels ces codes ont été utilisés en 2015.

4. Critères d'inclusion

Les codes utilisés pour isoler les patients ne sont pas spécifiques aux colites ischémiques et peuvent donc inclure des patients pour lesquels la pathologie diagnostiquée est différente (infarctus mésentérique, angor mésentérique,..). Lors du recueil, tous les patients n'ayant pas présenté de colite ischémique ont été exclus de l'étude. Seuls les patients pour lesquels le diagnostic de colite ischémique a été retenu sur le compte-rendu d'hospitalisation, sont inclus dans l'étude.

5. Grille de recueil

Une grille de recueil a été faite, comprenant différents items :

- Données patients : Initiales, date de naissance, date de la colite ischémique, âge au moment de la colite, et le sexe
- Diagnostic retenu
- Caractéristiques de la colite ischémique : symptômes, résultats de la coloscopie, de l'histologie, du scanner, des résultats biologiques comme les leucocytes, les CPK, les lactates, le ionogramme, la présence d'un syndrome inflammatoire, la localisation et la présence de signe de gravité ou non à la coloscopie.
- Facteurs de risques du patient : les antécédents, les traitements comprenant le médicament, la posologie associée et la durée du traitement.
- Prise en charge de la colite ischémique : chirurgicale ou non
- Evolution : simple, présence de séquelles, récurrence ou décès
- Bilan étiologique réalisé :

- *Bilan de thrombophilie* : protéine C et S, facteur V Leiden, Facteur II G20210A, antiphospholipides
- *Bilan cardiologique* : ECG, Holter ECG, ETT, ETO
- *Etiologie médicamenteuse* : médicament évoqué comme responsable, date de début du traitement, délai d'apparition, évolution à l'arrêt du traitement, effet de la réintroduction, déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

6. Méthode de recueil

A Cherbourg, en raison de l'informatisation partielle des dossiers patients, les données ont été recueillies à l'aide des dossiers papiers des patients. Ces derniers ont été mis à disposition par les archives de l'établissement.

A Caen, les dossiers patients sont entièrement informatisés sur le logiciel USV2®. Le recueil s'est donc fait à l'aide de ce dernier.

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel®.

7. Obtention des résultats

Ils ont été obtenus à l'aide du logiciel Excel® et du logiciel en ligne BiostaTGV®, avec un risque α de 5%.

III. Résultats

L'ensemble des résultats par centre est visible sur l'Annexe 1.

1. Population initiale

Pour chaque centre hospitalier, le DIM a fourni une liste brute de patients pour lesquels les codes diagnostics demandés avaient été utilisés. Initialement, 127 patients à Caen ont été isolés contre 88 à Cherbourg (Figure 20).

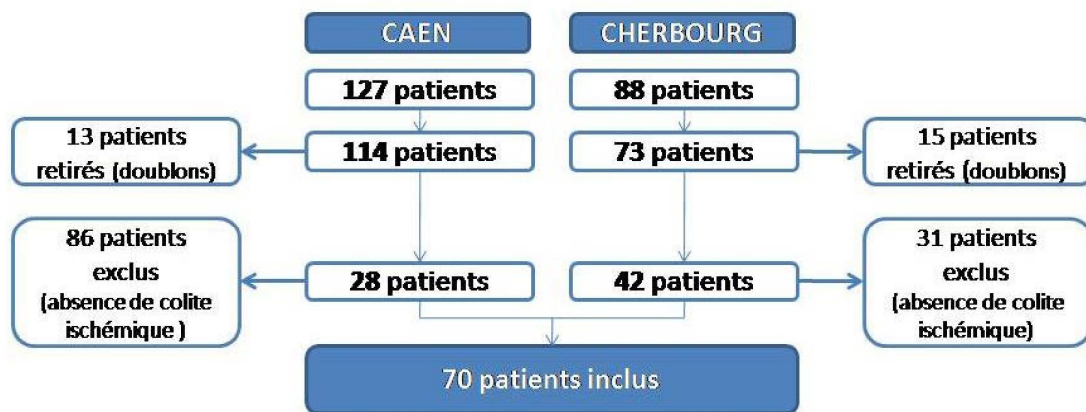


Figure 20 : Diagramme de flux de l'étude

2. Population générale

Caractéristiques de la population

Parmi les patients inclus dans cette étude, 44 sont des femmes (62,9%) et 26 sont des hommes (37,1%). Le sexe-ratio est de 1,69 femme pour un homme. La moyenne d'âge est de 72,9 ans \pm 14,3 ans.

	CAEN	CHERBOURG	p
n	28	42	
Femmes	17 (60,7 %)	27 (64,3%)	0,805
Hommes	11 (39,3%)	15 (35,7%)	
Sexe ratio	1,55	1,80	
Age (ans)	76,1	70,8	0,094

On ne constate pas de différence significative ($p > 0,05$) de l'âge moyen des patients entre les deux centres, de même que pour le sexe-ratio.

Caractéristiques de la colite ischémique

Symptômes

Dans notre cohorte, 26 patients (37,1 %) ont présenté comme symptômes la triade classique (diarrhées, douleurs abdominales et rectorragies). Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales ($n=30$), les rectorragies ($n=22$) et les diarrhées ($n=19$) (Figure 21).

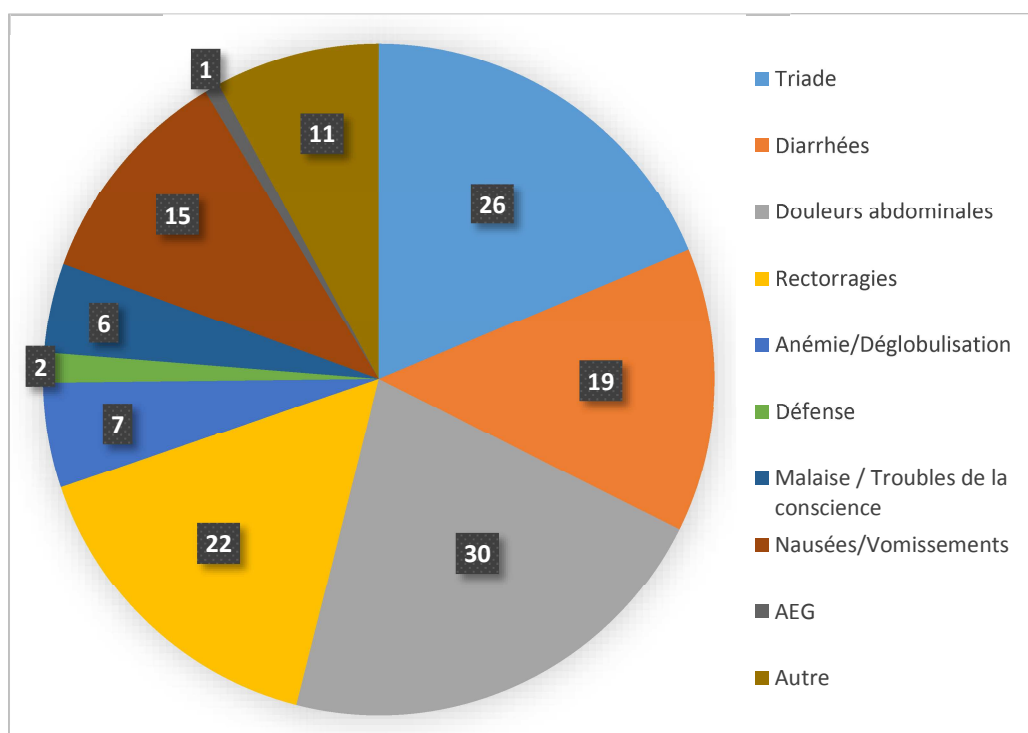


Figure 21 : Différents symptômes présentés lors d'une colite ischémique

Diagnostic

- Une coloscopie a été réalisée chez 65 patients (92,9%). Pour 56 d'entre eux (86,2%), la coloscopie était évocatrice d'une colite ischémique, pour 8 patients la coloscopie était non évocatrice d'une colite ischémique. Le compte-rendu de la coloscopie est absent du dossier pour 1 patient.
- Des résultats anatomo-pathologiques ont été obtenus chez 53 patients. Ces derniers étaient en faveur d'une colite ischémique pour 36 patients (67,9%) contre 9 résultats non évocateurs (17,0%). Les comptes rendus sont absents des dossiers de 8 patients (15,1%).
- Un scanner a été réalisé chez 26 patients. Il est évocateur d'une colite ischémique pour 13 patients (50,0%), non évocateurs pour 12 patients. Dans un cas, le compte-rendu est manquant.
- Concernant les résultats biologiques, un ionogramme et une Numération Formule Sanguine (NFS) ont été faits chez tous les patients. On constate une hyperleucocytose chez 46 patients (65,7%). Les leucocytes sont normaux dans les autres cas. La CRP est élevée chez 50 patients (71,4%), normale dans 18 cas (25,7%) et non faite pour 2 patients. Le dosage des lactates n'a été effectué que chez 18 patients (25,7%). Onze d'entre eux présentaient une hyperlactatémie, et dans 7 cas les lactates étaient normaux. Les CPK quant à eux, n'ont été faits que chez 3 patients uniquement.

Localisation

La localisation a été déterminée à l'aide des CR de coloscopie, de scanner et du CR d'hospitalisation. Le côlon gauche est touché dans 64 cas (91,4%), le côlon droit dans 3 cas (4,3%) et le côlon transverse dans 2 cas (2,9%). Pour un patient, les CR sont absents (réalisés dans un autre établissement). (Figure 22)

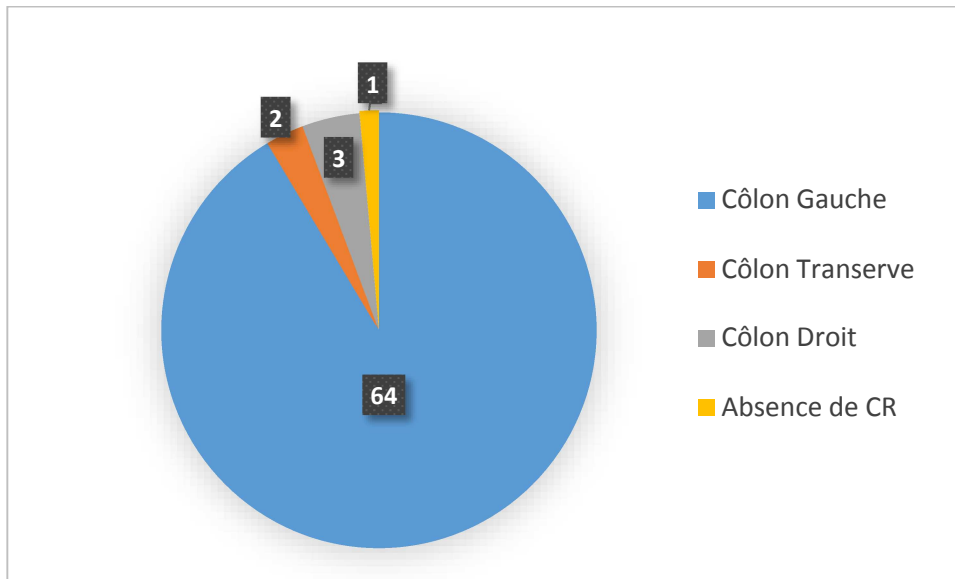


Figure 22 : Localisation des colites ischémiques

Signes de gravité endoscopiques

Des signes de gravités endoscopiques (présence de plages nécrotiques, ulcérations creusantes associées ou non à de saignements actifs) ont été constatés chez 7 patients (10,0%) alors que pour 57 patients (81,4%), l'endoscopie n'évoquait pas de signe de gravité. Dans un cas, le compte-rendu est absent du dossier et 5 patients n'ont pas bénéficié de coloscopie.

Prise en charge

Une prise en charge initiale chirurgicale a été faite pour 5 patients (7,1%) devant des signes de gravité endoscopiques (n=3) ou au scanner (n=2). Pour 4 patients, une colectomie a été réalisée : 3 à gauche et 1 à droite. Une colostomie a été réalisée chez 3 patients. Dans 1 cas, devant des signes de perforations, une colectomie subtotale a été réalisée. Une laparotomie a été faite dans un second temps chez 1 patient. Pour les autres cas, une prise en charge a consisté en un traitement médical standard.

Evolution

L'évolution à 1 an de la colite ischémique a été favorable pour 57 patients (81,4%). Chez 8 patients (11,4%), il existe des séquelles de la colite ischémique de type sténose, avec persistance des

douleurs abdominales et alternance diarrhées / constipation chez un patient). Une récurrence de colite ischémique a eu lieu pour 2 patients (2,9%). La colite ischémique a entraîné le décès pour 3 patients.

Facteurs de risques

Les antécédents

Parmi les antécédents des patients, les facteurs de risque de développer une colite ischémique ont été isolés, liste faite à partir celle de S. Yadav *et al* (7).

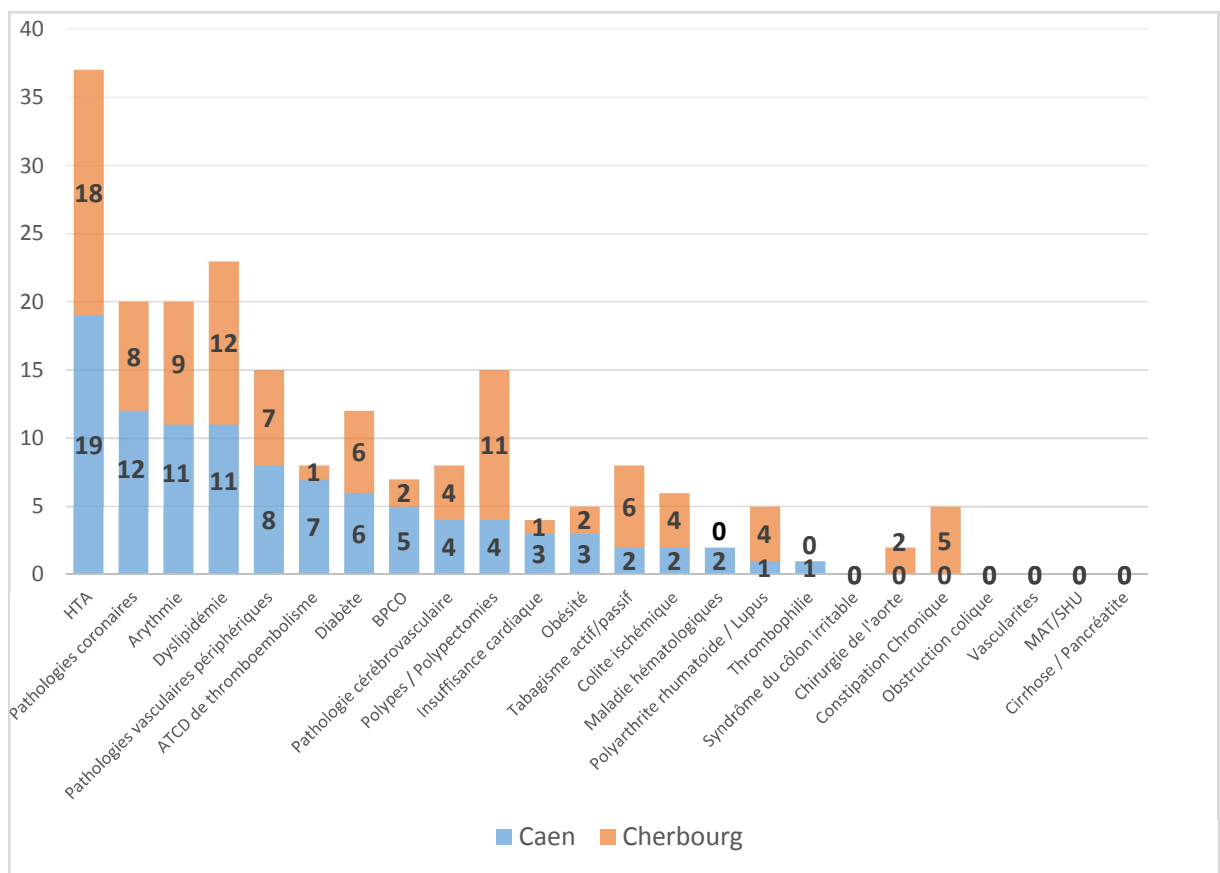


Figure 23 : Antécédents des patients ayant développé une colite ischémique par centre

L'hypertension artérielle est présente chez 37 patients (52,9%), 23 ont une dyslipidémie (32,9%) et 20 ont une pathologie coronarienne comme antécédent (28,6%) (Figure 23). La présence de polypes ou la réalisation d'une polypectomie a été ajoutée devant le nombre de patients concernés bien que ne constituant pas un facteur favorisant connu.

Les patients ont en moyenne 2,4 antécédents favorisant à Cherbourg contre 3,5 à Caen, soit une différence significative ($p = 0,03$).

Traitement habituel des patients

Le nombre moyen de médicaments pris par patient est de 7,0 [min : 0 - max : 16]. A Caen, les patients prennent plus de médicaments qu'à Cherbourg avec respectivement 8,1 et 6,2 médicaments par patient en moyenne ($p = 0,026$).

Parmi les médicaments les plus consommés par les patients, on note les antalgiques (opioïdes ou non), les antiagrégants plaquettaires, les diurétiques et les IEC/SARTAN (Figure 24).

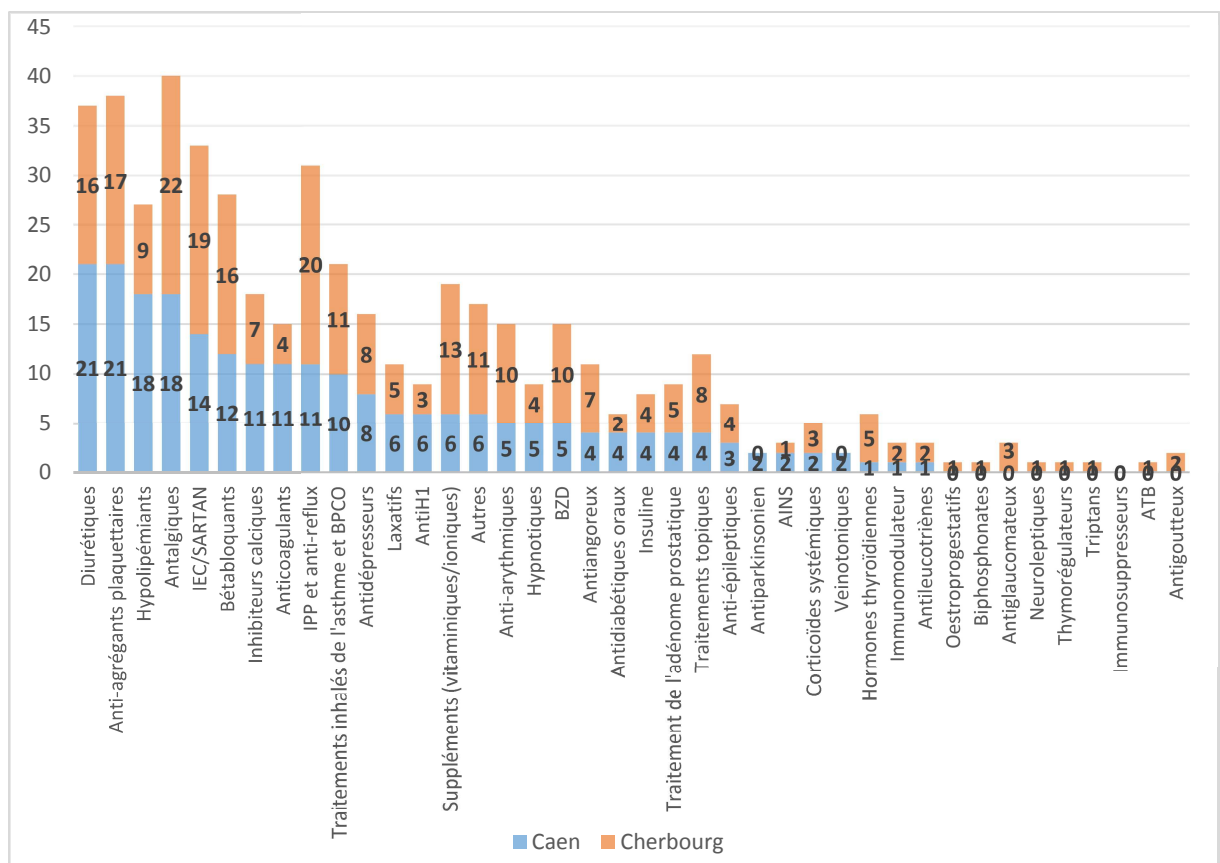


Figure 24 : Médicaments pris par les patients ayant développé une colite ischémique.

Bilan étiologique

Thrombophilie

Le bilan de thrombophilie a été effectué chez 18 patients (25,7%). Parmi eux, le bilan est négatif pour 7 patients, partiellement effectué pour 7 patients (38,9%) et pour 4 patients, au moins un des prélèvements est positif (22,2%).

Bilan cardiaque

Un ECG a été effectué chez 65 patients (92,9%). Un Holter ECG a été fait chez 36 patients (51,4%). Une ETT a été réalisée pour 42 patients (60,0%) et une ETO pour 2 patients (2,9%). Au total, le bilan cardiaque est en faveur d'une cause emboligène pour 9 cas (12,9%).

Etiologie médicamenteuse

Elle est évoquée dans 8 cas (11,4%).

Etiologie retenue de la colite ischémique

Les étiologies retenues pour les colites ischémiques sont principalement l'absence d'étiologie retrouvée malgré un bilan pour 28 patients (40,0%), une cardiopathie emboligène (type fibrillation auriculaire) pour 9 patients (12,9%) et la cause médicamenteuse pour 8 patients (Figure 25). Les 6 cas de colites ischémiques imputées à la chirurgie de l'aorte ont été décrits à Caen uniquement.

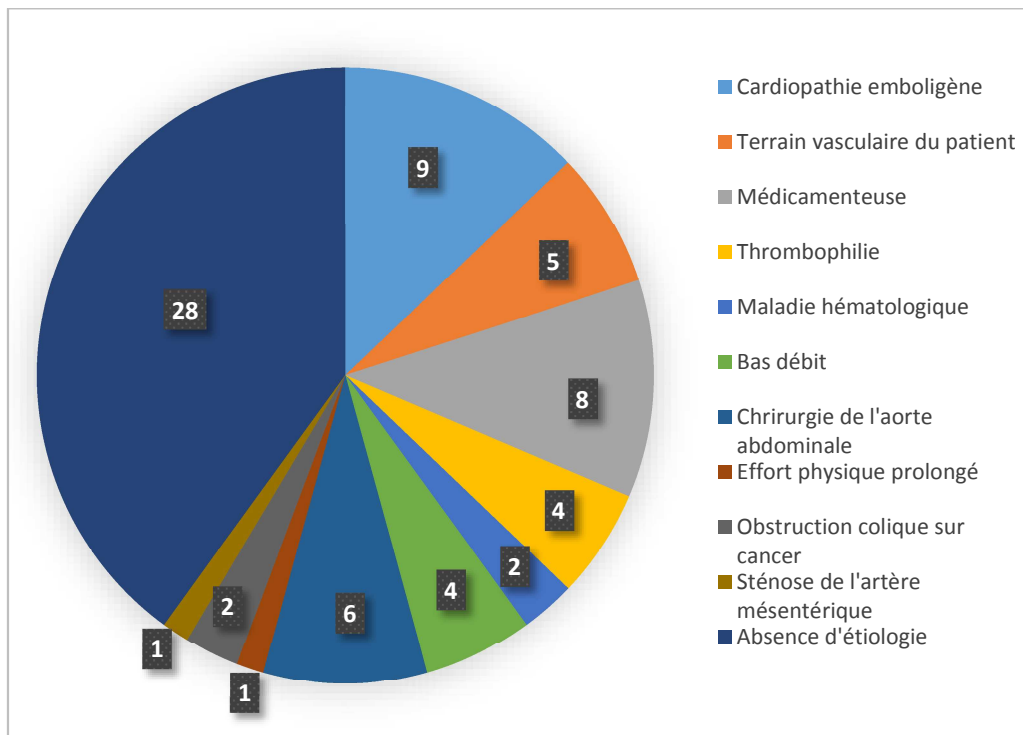


Figure 25 : Etiologies retenues des colites ischémiques

3. Cas des colites ischémiques médicamenteuses

Caractéristiques de la population

Pour les 8 cas de colites ischémiques médicamenteuses, la moyenne d'âge est de $53,1 \pm 18,1$ ans. On constate une différence significative ($p = 0,011$) avec la moyenne d'âge des patients ayant développé une colite ischémique d'une autre étiologie, qui est de $74,8 \pm 12,6$ ans. On dénombre 5 femmes et 3 hommes, soit un sexe-ratio de 1,67. Sur les 8 cas, 7 proviennent du centre de Cherbourg et 1 de Caen.

Caractéristiques de la colite ischémique

Symptômes

Dans 4 cas, les symptômes présentés étaient la triade classique. Les douleurs abdominales sont présentes chez 4 patients, des rectorragies chez 3 patients et des diarrhées chez un patient (Figure 26).

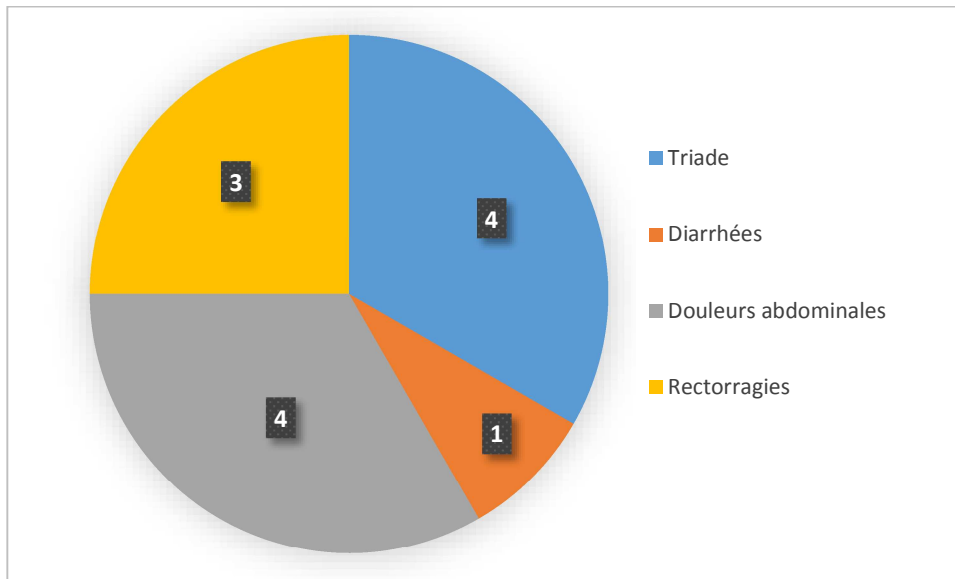


Figure 26 : Symptômes des patients ayant eu une colite ischémique médicamenteuse

Diagnostic

- Coloscopie : elle a été réalisée pour les 8 cas, et est évocatrice d'une colite ischémique dans 7 des cas.
- Histologie : des biopsies ont été réalisées et analysées pour les 8 patients. L'histologie est évocatrice d'une colite ischémique dans 4 cas, non évocatrice dans 1 cas. Pour les 3 autres cas, le compte rendu est absent.
- Scanner : un scanner a été fait pour 1 patient, non évocateur d'une colite ischémique. Pour les autres patients, le scanner n'a pas été réalisé.
- Biologie : On constate un syndrome inflammatoire chez 5 patients (hyperleucocytose et CRP élevée). Pour 3 patients, les leucocytes sont normaux, tout comme la CRP. Un ionogramme est fait pour tous les patients contrairement aux CPK et aux lactates qui n'ont été prélevés chez aucun patient.

Localisation

L'ensemble des colites ischémiques d'étiologie médicamenteuse a touché le côlon gauche.

Signes de gravité endoscopiques

Des signes de gravité endoscopiques ont été décrits dans 1 cas.

Prise en charge

La prise en charge a été simple (non chirurgicale) pour les 8 patients.

Evolution

L'évolution à 1 an de la colite ischémique a été favorable pour les 8 patients.

Facteurs de risques des patients

Les antécédents favorisant

Le patient 1 a pour une HTA pour antécédent pouvant favoriser une colite ischémique, le patient 5 à un antécédent de pathologie cérébrovasculaire (accident ischémique transitoire), le patient 7 a une dyslipidémie, et le patient 8, tabagique, a déjà fait une colite ischémique un an auparavant. Les autres (2, 3, 4 et 6) n'ont pas d'antécédents connus comme favorisant les colites ischémiques.

Traitement habituel des patients

Le nombre moyen de médicaments par patient est de 2,5 en moyenne. Les médicaments les plus consommés habituellement par les patients sont : les IPP et antireflux et les hypolipémiants, pris chacun par 2 patients.

Bilan étiologique

Thrombophilie

Le bilan de thrombophilie a été réalisé chez 5 patients. Les résultats sont négatifs pour 3 patients, chez les 2 autres patients, le bilan est partiellement fait. Dans 3 cas, le bilan est non fait.

Bilan cardiaque

Un ECG a été fait pour l'ensemble des patients. Un Holter ECG et une ETT ont été réalisés chez 6 patients. L'ETO n'a pas été faite. L'ensemble de ces examens conclut à l'absence d'argument en faveur d'une cause emboligène.

Etiologie médicamenteuse

Médicament incriminé

Pour 6 patients (1, 2, 3, 5, 6, et 7) les médicaments incriminés sont les AINS : kétoprofène, ibuprofène et nabumétone. Pour un patient, il est mentionné la prise d'AINS dans le compte rendu, sans précision de la molécule utilisée, ni de sa posologie. Le DULCOLAX® (bisacodyl) est suspecté pour le patient 4. Pour la patiente 8, la cocaïne est suspectée (Tableau 2).

Dans tous les cas, la posologie utilisée était conforme au RCP du produit (pas de surdosage).

Délai d'apparition des symptômes

Dans tous les cas, les médicaments sont des traitements symptomatiques, pris pour courte durée. Pour 5 patients, le traitement a fait l'objet d'une prescription médicale (patients 1, 3, 4, 5 et 7). Pour le patient 6, il s'agit d'automédication et cette information n'est pas renseignée pour le patient 2. Aucun traitement chronique n'est suspecté. L'usage de cocaïne pour le patient 8 est déclaré comme étant occasionnel. Le délai d'apparition des symptômes va de 8h après le début du traitement à 7 jours. Dans 2 cas, cette information n'est pas renseignée.

Evolution à l'arrêt du traitement

Pour tous les patients, une évolution favorable à l'arrêt du traitement a été constatée.

Effet de la réintroduction

Pour 4 patients, le médicament suspecté comme étant responsable de la colite ischémique a été contre-indiqué. Il n'y a donc pas eu de réintroduction. Dans 3 cas, cette information n'est pas

renseignée. Pour le dernier cas, pour lequel la cocaïne est suspectée, il s'agit d'une récurrence de colite ischémique. La consommation épisodique et donc itérative n'ayant pas été arrêtée par le patient, la poursuite de la consommation a entraîné une colite ischémique dans l'année suivant le premier épisode.

Déclaration au CRPV

Aucun des 8 cas n'a été déclaré au CRPV.

Score de Naranjo

Ce score a été calculé pour l'ensemble des patients. Pour 1 cas, le score est de 4, donc l'imputabilité est considérée comme « possible ». Pour 6 d'en eux, le score calculé est de 6, rendant l'imputabilité médicamenteuse « probable ». Pour 1 cas, le score obtenu est de 9, c'est-à-dire « certain » (Tableau 2).

PATIENT	AGE (ANS)	SEXE	CLASSE MOLÉCULE SUSPECTÉE	INDICATION	DÉLAI D'APPARITION	EVOLUTION À L'ARRÊT DU TRAITEMENT	EFFET DE LA RÉINTRODUCTION	DÉCLARATION AU CRPV	SCORE DE NARANJO
1	59	Femme	AINS KETUM® Kétoprofène	Sciaticque gauche	12h	Favorable	Pas de réintroduction	Non	6 Probable
2	28	Femme	AINS Ibuprofène	NR	24h	Favorable	Pas de réintroduction	Non	6 Probable
3	32	Homme	AINS PROFEMIGR® Kétoprofène	Algie vasculaire de la face	8h	Favorable	NR	Non	6 Probable
4	59	Femme	Laxatif DULCOLAX® Bisacodyl	Constipation résistante au TRANSIPEG®	12h	Favorable	NR	Non	6 Probable
5	71	Femme	AINS NABUCOX® Nabumétone	Poussées arthrose du genou	7j	Favorable	Pas de réintroduction	Non	6 Probable
6	53	Homme	AINS Ibuprofène	Automédication devant les douleurs abdominales	Prise à l'apparition des symptômes	Favorable	NR	Non	4 Possible
7	80	Homme	AINS	Poussées de gonarthrose et/ou arthrite	quelques jours	Favorable	NR	Non	6 Probable
8	43	Femme	Cocaine	Consommation épisodique (non détaillée par la patiente)	NR	Favorable	Récidive de colite ischémique	Non	9 Certain

Tableau 2 : Synthèse des colites ischémiques médicamenteuses

IV. Discussion

1. Limites de l'étude

Durée de la période étudiée

L'étude a été réalisée sur une période d'un an, permettant l'obtention de 8 cas de colites ischémiques médicamenteuses uniquement. Devant le faible nombre de patients inclus, peu de statistiques sont réalisables sur la cohorte. Afin d'obtenir un échantillon plus grand et donc plus représentatif, l'étude aurait dû être réalisée sur une plus longue période, et sur d'autres centres hospitaliers.

Méthodologie

Le recueil à Caen s'est basé initialement sur les patients ayant été codés par K550 et K551, méthodologie similaire à Cherbourg. Devant le constat d'un nombre beaucoup plus faible de colites ischémiques et après discussion avec des hépato-gastroentérologues de Caen réalisant le codage, il a été décidé d'élargir la requête auprès du DIM de Caen aux patients dont le codage a été K558 et K559, aussi bien en diagnostic principal qu'en diagnostic secondaire. Cela a permis d'inclure 3 patients supplémentaires ayant eu une colite ischémique. Cette différence de codage nous permet d'expliquer la différence de nombre de patients inclus entre Cherbourg et Caen, et nous laisse à penser que le recrutement des patients n'est pas exhaustif sur la période étudiée notamment pour ce dernier centre. Pour pallier à cela, et afin d'obtenir une méthode strictement identique entre les deux centres, il aurait été judicieux pour agrémenter la liste de patients fournie par le DIM, d'obtenir via le service d'anatomo-pathologie, l'ensemble des résultats évocateurs de colites ischémiques. Cette méthode, seule, n'est pas suffisante puisque tous les patients bénéficiant d'une coloscopie ne font pas l'objet de biopsies, notamment en présence de colites ischémiques gangréneuses ou devant la prise d'anticoagulant par le patient.

Recueil

La réalisation d'un recueil rétrospectif complique la collecte des données. En effet, des informations sont manquantes dans les dossiers des patients. Cela est surtout visible sur le centre de Cherbourg, dont une grande partie des dossiers en 2015 était encore au format papier comme les comptes-rendus anatomo-pathologiques. Sur Caen, l'ensemble du dossier patient est informatisé facilitant l'accès aux données.

Autre limite

Comme nous l'avons vu précédemment (Partie I ; III Epidémiologie ; 1) Fréquence p11), les colites ischémiques ne donnent pas toujours lieu à une hospitalisation, notamment pour les formes frustres. L'étude réalisée ne porte que sur des patients ayant fait l'objet d'une hospitalisation et n'est donc pas exhaustive.

2. Différences entre les centres

Les caractéristiques de la population sur Cherbourg et sur Caen sont identiques, avec un âge moyen et un sexe-ratio similaire ($p > 0,05$). En revanche, on constate qu'à Caen, les patients sont plus à risque de faire une colite ischémique (nombre d'antécédents favorisants et de médicaments pris supérieurs à Cherbourg). L'hôpital de Caen étant un centre hospitalier universitaire, recrute potentiellement des patients ayant plus de comorbidités et pouvant nécessiter une prise en charge plus lourde, ce qui peut expliquer cette différence. Il existe donc un biais de recrutement.

On constate que tous les patients dont l'étiologie retenue est la chirurgie de l'aorte abdominale sont issus du centre de Caen. Cela peut s'expliquer par la présence d'un plateau de chirurgie vasculaire contrairement au site de Cherbourg (71).

Le nombre de colite ischémique médicamenteuse est très disparate entre les 2 centres puisque l'on dénombre 1 cas pour Caen et 7 pour Cherbourg. Pour expliquer cette différence, une des hypothèses possible est la plus grande sensibilisation médicale envers cette étiologie sur

Cherbourg. Ainsi, lors du bilan étiologique, un interrogatoire plus approfondi est réalisé dans ce sens. Cela crée donc un biais entre les 2 centres.

3. Cas dont l'étiologie est médicamenteuse

Caractéristiques des patients et des colites ischémiques

L'étiologie médicamenteuse est retenue chez des patients plus jeunes que pour les autres étiologies comme le stipule les données de la littérature. Les patients sont peu médiqués et ont peu d'antécédents pouvant favoriser l'apparition de colites ischémiques. Le côlon gauche est touché dans tous les cas. Là encore, ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. Les colites ischémiques ont été prises en charge par un traitement médical simple, d'évolution favorable. Par ces résultats, nous pouvons supposer que les colites ischémiques pharmacologiquement induites sont de bon pronostic.

Bilan étiologique

L'origine médicamenteuse est souvent un diagnostic d'exclusion. Dans notre étude, 3 patients n'ont pas eu de bilan de thrombophilie. Cela s'explique par l'âge pour le patient 5 (71 ans). Dans deux autres cas, bien qu'indiqué du fait de l'âge des patients, la non réalisation de ce bilan peut s'expliquer par la chronologie très évocatrice et la prise de médicaments connus pour entraîner des colites ischémiques. Pour ces 2 mêmes patients, seul un ECG a été réalisé dans le bilan cardiologique. La réalisation en laboratoire de ville du bilan de thrombophilie et d'autres examens cardiologiques n'est pas une hypothèse à exclure.

Médicaments incriminés

Toutes ces substances sont connues et décrites dans la littérature comme pouvant induire des colites ischémiques, par vasoconstriction mésentérique, par l'induction d'un état prothrombotique ou encore par augmentation de pression intraluminaire comme nous avons pu le voir dans la partie 2.

Le cas imputé à la cocaïne a été classé délibérément dans l'étiologie médicamenteuse en raison de l'induction pharmacologique de la colite ischémique, et ce, malgré le fait que cette substance illicite ne soit pas utilisée à des fins thérapeutiques.

L'objectif initial de cette étude était d'étudier sur notre cohorte de patients, les différents médicaments mis en cause et ainsi voir dans quelles proportions. Le faible nombre de médicaments impliqués dans les colites, et de patients inclus dans la cohorte rendent impossible ce travail. Nous pouvons malgré tout constater que les AINS, avec 6 cas, sont les souvent suspectés. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela.

- Premièrement, les AINS sont des médicaments très utilisés en automédication, notamment l'ibuprofène, car disponibles en pharmacie sans ordonnance. Ainsi, on peut supposer que les AINS font partie des médicaments pouvant induire une colite ischémique, comme les plus consommés en France. D'après le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), l'ibuprofène est la 2^{ème} molécule la plus vendue en officine. Le NUROFEN® et le NUROFENFLASH® sont respectivement 21^{ème} et 25^{ème} spécialités à prescription médicale facultative les plus vendues en quantité en France en 2013 (75). Leur délivrance fait l'objet de conseils associés, mais la colite ischémique est un effet indésirable peu connu des pharmaciens. Le DULCOLAX® est un médicament lui aussi disponible sans ordonnance, mais certainement moins consommé en France que les AINS.
- D'autre part, de nombreux cas dans la littérature décrivent la responsabilité de ces molécules dans les colites ischémiques. D'après les dossiers étudiés, la prise d'AINS est une question très fréquemment posée aux patients dans le cadre de la recherche étiologique, contrairement aux autres molécules. Nous pouvons supposer que les gastro-entérologues sont plus sensibilisés au rôle de ces médicaments plutôt qu'aux autres molécules potentiellement responsables. Pourtant, comme nous l'avons vu, de nombreux médicaments peuvent entraîner des colites ischémiques, que ce soient des traitements chroniques comme

les antihypertenseurs, les oestroprogestatifs ou des traitements ponctuels comme les décongestionnants. Un interrogatoire rigoureux et le recueil exhaustif du traitement médicamenteux du patient, automédication incluse est essentiel pour réaliser le diagnostic d'une colite ischémique médicamenteuse. Dans ce cadre, le pharmacien peut aider le clinicien en réalisant une conciliation des traitements médicamenteux. Plusieurs sources sont confrontées comme l'entretien avec le patient, l'appel à la pharmacie habituelle du patient, l'appel à l'infirmière libérale, permettant l'exhaustivité du recueil.

Imputabilité médicamenteuse

- Patiente 1 : D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (12h) est compatible avec les données de la littérature (< 30 jours). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est aussi en faveur de cette étiologie. La patiente possède dans son traitement habituel un anti-histaminique, un IEC/SARTAN et un diurétique. Ces deux derniers sont aussi connus pour être responsables de colites ischémiques. Ils auraient pu être suspectés mais l'amélioration clinique de la patiente malgré la poursuite de ces traitements est peu en faveur de cette hypothèse. Nous pouvons donc dire, d'après le score calculé de Naranjo, que l'imputabilité de l'AINS (Kétoprofène) est « probable » mais en l'absence de bilan de thrombophilie, cette étiologie ne peut être écartée.
- Patiente 2 : D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (24h) est compatible avec les données de la littérature (< 30 jours). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est aussi en faveur de cette étiologie. A noter que du STRESAM® étifoxine a été introduit une semaine avant l'apparition des symptômes. Bien qu'aucun cas n'ait été décrit dans la littérature, la chronologie peut être évocatrice, mais son mécanisme d'action sur les récepteurs GABA n'est pas en faveur de cette hypothèse. Nous pouvons donc dire, d'après le score calculé de Naranjo, que l'imputabilité de l'AINS (Ibuprofène) est « probable » mais en l'absence de bilan de thrombophilie, cette étiologie ne peut être écartée.

- Patient 3: D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (8h) est compatible avec les données de la littérature (< 30 jours). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est aussi en faveur de cette étiologie. Les autres traitements du patient dans le cadre de son algie vasculaire de la face comprennent notamment du sumatriptan, introduit au même moment que l'AINS. Cette molécule est bien décrite dans la littérature comme pouvant induire des colites ischémiques. Les bilans cardiaque et de thrombophilie sont négatifs. Nous pouvons donc dire, d'après le score calculé de Naranjo, que l'imputabilité de l'AINS (Kétoprofène) est « probable » mais l'hypothèse d'une colite ischémique induite par le sumatriptan n'est pas à écarter devant ces éléments.
- Patiente 4: D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (12h) semble plus long qu'avec les données de la littérature qui étaient de 1 à 6heures après la prise de DULCOLAX® (bisacodyl). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est en faveur de cette étiologie. Il n'y a pas d'information quand à une éventuelle réintroduction. Son traitement habituel comprend un antihistaminique (ATARAX® hydroxyzine), un antidépresseur, un thymorégulateur, et un antispasmodique. L'antihistaminique prescrit possède une forte charge anticholinergique, pouvant induire par un mécanisme similaire aux neuroleptiques, un ralentissement du péristaltisme intestinal et à terme augmenter la pression intraluminaire. Bien que la pharmacodynamie du médicament puisse être évocatrice, à notre connaissance, aucun cas de colite ischémique induite par ATARAX® n'a été décrit dans la littérature. La très faible posologie prise par la patiente et l'amélioration clinique malgré la poursuite du traitement ne sont pas non plus en faveur de cette étiologie. D'après le score calculé de Naranjo, l'imputabilité du laxatif est « probable ». Le reste du bilan étiologique est fait et les résultats sont négatifs, renforçant la probabilité d'une colite ischémique induite par le DULCOLAX®.
- Patiente 5: D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (7j) est compatible avec les données de la littérature (< 30 jours). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est

aussi en faveur de cette étiologie. Le traitement habituel de la patiente comporte un inhibiteur calcique, un bêtabloquant, un hypolipémiant, un antiagrégant plaquettaire et un IPP. Comme évoqué pour le patient 1, le bêtabloquant, par un mécanisme d'hypotension peut induire des colites ischémiques. L'amélioration clinique malgré la poursuite de son traitement habituel n'est pas en faveur de cette hypothèse. Les autres molécules ne font pas l'objet de publication dans la littérature. Concernant le reste du bilan étiologique, le bilan cardiaque est négatif. Le bilan de thrombophilie est non fait car non indiqué en raison de l'âge de la patiente (71 ans). Nous pouvons donc dire, d'après le score calculé de Naranjo, que l'imputabilité de l'AINS (NABUCOX®) est « probable ».

- Patient 6 : La chronologie est peu compatible puisque l'AINS est pris après l'apparition des symptômes. On retrouve dans le dossier du patient, la notion de prise antérieure, récente d'ibuprofène pour des dorsalgies. Le traitement était arrêté au moment de l'apparition des symptômes et aucun élément chronologique n'est stipulé dans le dossier. Le patient n'a pas de traitement en cours, et est sans antécédent pouvant favoriser les colites ischémiques. Le reste du bilan étiologique est fait et est négatif. Nous pouvons donc dire que, d'après le score calculé de Naranjo, l'imputabilité de l'AINS (ibuprofène) est « possible » mais devant ces éléments, il semble peu probable que l'AINS soit responsable de la colite ischémique.
- Patient 7 : D'un point de vue chronologique, le délai d'apparition (quelques jours) est compatible avec les données de la littérature (< 30 jours). L'évolution favorable à l'arrêt du traitement est aussi en faveur de cette étiologie. Dans ce cas, le manque d'information rend l'interprétation difficile. Le nom de l'AINS n'est pas mentionné dans le dossier du patient, ni la posologie. La chronologie reste vague, avec une notion de traitement pour une poussée de gonarthrose sans date de début de traitement. Les autres médicaments pris par le patient sont un hypolipémiant et un traitement de l'adénome prostatique. Concernant le reste du bilan étiologique, un bilan de thrombophilie a partiellement été réalisé bien que l'âge du patient (80 ans) ne le recommande pas. Le bilan cardiaque reste négatif. Nous pouvons donc

dire que, d'après le score calculé de Naranjo, l'imputabilité de l'AINS est « probable » mais l'absence de certains éléments nous empêche de conclure.

- Patiente 8: Le dossier ne nous permet pas de conclure quant au critère chronologique. En effet, la consommation épisodique de cocaïne est évoquée dans le dossier sans plus d'information, notamment sur le délai d'apparition des symptômes. La prise dans les 3 jours précédents les symptômes est, d'après la littérature, très évocatrice. A l'arrêt de la consommation de cocaïne, l'évolution est favorable. On note dans ses antécédents un premier épisode de colite ischémique en 2014. La poursuite après ce premier épisode de consommation de cocaïne et la réapparition de la pathologie est très en faveur de cette étiologie. Le bilan étiologique réalisé en grande partie lors du premier épisode reste négatif. Nous pouvons donc dire que, d'après le score calculé de Naranjo, l'imputabilité de la molécule est « certaine ».

L'imputabilité reste donc difficile à établir dans nos cas, à cause notamment du manque de données, que ce soit sur la molécule suspectée (patient 7), ou sur le bilan étiologique (patient 1 et 2). Le reste du traitement n'est pas pris en compte, bien que potentiellement imputable (patient 3).

4. Patients dont la colite ischémique est restée sans étiologie

Le bilan étiologique reste négatif pour 28 patients. Chez ces derniers, le traitement médicamenteux a été étudié afin de voir si une étiologie médicamenteuse pouvait être évoquée.

On observe une introduction récente de médicaments pour 5 patients. Dans 2 cas, cela concerne un antibiotique : Augmentin® et Pyostacine®. L'Augmentin® contient de l'amoxicilline, médicament connu comme pouvant favoriser une colite ischémique, ce qui n'est pas le cas de la Pyostacine® (pristinamycine). Pour ces 2 patients, le traitement était déjà arrêté à leur admission. L'imputabilité est donc peu probable. Pour un patient, de l'Inexium® (ésoméprazole) a été introduit 10 jours avant l'apparition des symptômes, mais ce médicament n'est pas connu pour favoriser une colite ischémique. De plus, le traitement a été poursuivi durant l'hospitalisation avec une évolution

favorable, rendant l'imputabilité peu probable. Il en est de même pour 2 autres patients dont l'un prenait du Zelitrex® (valaciclovir) et de l'Aciclovir crème, deux antiviraux, et l'autre patient prenait de l'Ultibro® (indacatérol et glycopyrronium) indiqué dans la BPCO.

Parmi les traitements chroniques, des antihypertenseurs sont présents chez 17 patients. Comme nous l'avons vu, ces médicaments peuvent entraîner une colite ischémique par un mécanisme de bas débit. Ces médicaments ne sont pourtant jamais évoqués comme cause potentielle de la colite ischémique. Pour un patient, un traitement chronique par Dulcolax® (bisacodyl) est mentionné. Ce médicament est connu comme pouvant favoriser les colites ischémiques par augmentation de la pression intraluminaire. De plus, le médicament n'étant pas référencé sur les deux centres hospitaliers, le traitement a nécessairement été arrêté durant la période. Dans ce contexte, il serait intéressant d'approfondir cette hypothèse pour le bilan étiologique. Enfin, un patient était sous AINS au long cours (Advil® ibuprofène). L'introduction n'étant pas récente chez ce patient, l'hypothèse médicamenteuse n'a pas été évoquée. Pourtant, les AINS sont bien décrits dans la littérature comme pouvant induire une colite ischémique. Le manque d'information quant à la poursuite ou non du médicament durant l'hospitalisation ne nous permet pas de conclure sur l'imputabilité.

5. Sous déclaration médicamenteuse

Bien que la responsabilité médicamenteuse ait été retenue pour ces cas, aucun des cas n'a été déclaré au CRPV. Pourtant, la loi oblige les professionnels de santé à déclarer tout évènement indésirable (EI) suspecté d'être induit par un médicament, sans délai (76). Les patients, les associations de patients et les industriels peuvent aussi déclarer des EI.

Les déclarations doivent être faites auprès du CRPV, qui est, entre autres, chargé de déterminer l'imputabilité du médicament dans l'EI. Il utilise notamment la méthode de Bégau *et al* décrite précédemment. Les informations recueillies sont transmises à ANSM. En fonction de la fréquence et de la gravité des EI notifiés, l'ANSM peut modifier les résumés caractéristiques du

produit en ajoutant d'une précaution d'emploi, une surveillance particulière, restreindre l'autorisation de mise sur le marché voire retirer le médicament du marché comme cela a été le cas pour le Médiator® (benfluorex).

Le taux de déclaration est estimé, dans la littérature, à moins de 10% (77). Plusieurs raisons à la sous-déclaration sont évoquées comme la conviction que seuls les EI graves ou inattendus doivent être déclarés, ou qu'ils doivent être avérés et non suspectés (78). Ce manque de connaissance de la loi par les professionnels de santé est une première raison de la sous déclaration. D'autres raisons sont évoquées, comme le manque de temps, la difficulté à trouver le formulaire de déclaration voire l'indifférence dans une plus faible mesure. Cette sous-notification a un impact néfaste sur la détection de risques potentiellement inacceptables pour un médicament donné. La différence de déclaration entre deux médicaments peut entraîner une différence de toxicité apparente, bien que qu'il n'y en ait pas. De plus, la détermination de la fréquence d'apparition, du risque estimé ou autres données épidémiologiques ne sont donc pas faisables (79).

Afin d'augmenter le taux de notifications, certains hôpitaux ont mis en place un système de pharmacovigilance dite « active » comme c'est le cas à Beauvais (80). Dans cet établissement, un interne en pharmacie est chargé de prendre contact avec les services de soins dans lesquels des référents ont été désignés. La personne référente dans le service est chargée d'établir la liste de tous les EI suspectés et la transmet à l'interne qui est chargé de rédiger les déclarations. A Rennes, un réseau régional de pharmacovigilance a été mis en place avec les onze établissements publics du territoire, couvrant ainsi les hôpitaux périphériques. Un correspondant dans chaque établissement périphérique est désigné et un pharmacien dédié est chargé d'animer le réseau (81).

La déclaration des cas de notre étude aurait dû être faite au moment de l'hospitalisation. Le pharmacien peut jouer un rôle dans cette démarche. A Cherbourg, un pharmacien est désigné comme le responsable de la pharmacovigilance au niveau de l'établissement. Lorsqu'un effet indésirable lui est communiqué, il se charge de le notifier au CRPV après avoir récolté les

informations nécessaires. A Caen, les médecins peuvent directement appeler le CRPV présent sur place. Les internes en pharmacie et pharmaciens notamment, se chargent de récolter via le dossier informatisé du patient les informations nécessaires. Un compte-rendu est systématiquement envoyé au déclarant.

Conclusion

La colite ischémique est une pathologie intestinale fréquente. Les symptômes comme les diarrhées, les rectorragies et les douleurs abdominales ne sont pas spécifiques. Elle touche principalement les sujets de plus de 60 ans. Tout le côlon peut être atteint mais la localisation majoritaire est le côlon gauche, en raison de sa vascularisation. Le diagnostic de cette pathologie repose principalement sur la coloscopie et l'histologie. Différentes étiologies sont possibles comme le bas débit, l'occlusion des vaisseaux mésentériques et les médicaments. On en dénombre une cinquantaine de médicaments décrits dans la littérature comme pouvant induire une colite ischémique. Les mécanismes impliqués sont la vasoconstriction (AINS, cocaïne, décongestionnants,...), l'augmentation de pression intraluminale (neuroleptiques, laxatifs, alosétron,...), l'hypotension et le bas débit (anti-hypertenseurs, ...), l'induction d'un vasospasme locale, la formation de lésions thrombotiques. Dans certains cas, le mécanisme n'est pas élucidé.

L'étude rétrospective menée ne nous permet pas, de par son faible effectif, de déterminer une incidence d'apparition des colites ischémiques médicamenteuses ou autres statistiques. Elle suggère que la population touchée est jeune, sans antécédent favorisant, et peu médiquée. Les colites ischémiques médicamenteuses semblent de bon pronostic, avec dans tous les cas une prise en charge médicale simple et une évolution favorable. Les AINS sont suspectés dans la majorité de nos cas. Ces médicaments sont très consommés en France et disponibles sans ordonnance pour certains. L'imputabilité reste toutefois difficile à établir. En effet, des données sur le médicament suspecté (nom du médicament, posologie, chronologie de prise) sont parfois manquantes dans les dossiers médicaux. Le bilan étiologique n'est pas toujours exhaustif. De plus, le traitement chronique du patient n'est souvent pas pris en compte. Cette étude nous a permis de pointer du doigt la sous déclaration des effets indésirables médicamenteux puisqu'aucun cas n'a été notifié et ce, malgré l'obligation légale. Le pharmacien peut aider le clinicien, à la fois dans sa démarche diagnostic en

réalisant une conciliation des traitements médicamenteux, mais aussi en déclarant, le cas échéant, les effets indésirables médicamenteux comme les colites ischémiques.

LISTE DES ABREVIATIONS

AEG : altération de l'état général
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMI : Artère mésentérique inférieure
AMS : Artère mésentérique supérieure
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ATB : Antibiotique
ATCD : Antécédents
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti-vitamine K
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
BZD : Benzodiazépines
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée
CLC : Canal Chlore
COX : Cyclo-oxygénase
CR : Compte-rendu
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
DIM : Département d'information médicale
ECG : Electrocardiogramme
EI : Evénement indésirable
ETO : Echographie transoesophagienne
ETT : Echographie transthoracique
HTA : Hypertension artérielle
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : Interféron
IL : Interleukine
iNOS : Oxyde nitrique synthétase induite
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
MAT : Microangiopathie thrombotiques
NF : Non fait
NFS : Numération formule sanguine

PLP : Protéines liant la pénicilline

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

SRAA : système rénine – angiotensine - aldostérone

TNF : Tumor necrosis factor

VO : Varices œsophagiennes

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du côlon	4
Figure 2 : Vascularisation du côlon	5
Figure 3 : Muqueuse colique normale	6
Figure 4 : Les différents stades endoscopiques des colites ischémiques	14
Figure 5 : Lésions anatomopathologiques de colites ischémiques	15
Figure 6 : Images scannographiques de colites ischémiques.....	16
Figure 7 : Démarche de l'enquête étiologique à réaliser devant une colite ischémique chez un patient < 50 ans	24
Figure 8 : Démarche de l'enquête étiologique à réaliser devant une colite ischémique chez un patient > 50 ans	25
Figure 9 : Liste des principaux médicaments associés aux colites ischémiques	27
Figure 10 : Médicaments dispensés dans les 379 cas d'ischémies coliques et chez les 1516 témoins	28
Figure 11 : Médicaments rapportés dans les cas de colites ischémiques.....	29
Figure 12 : Médicaments potentiellement responsables de colites ischémiques	30
Figure 13 : Mécanisme d'action des AINS.....	31
Figure 14 : Mécanisme d'action des IEC, ARA2 et de l'aliskiren	35
Figure 15 : Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques	48
Figure 16 : Mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques	48
Figure 17 : Mécanismes de formations des colites ischémiques et médicaments associés.....	58
Figure 18 : Synthèse des données de la littérature.....	59
Figure 19 : Méthode d'évaluation de la causalité de l'alosétron dans les colites ischémiques selon Ringel et al	65
Figure 20 : Diagramme de flux de l'étude	70
Figure 21 : Différents symptômes présentés lors d'une colite ischémique	71
Figure 22 : Localisation des colites ischémiques.....	73
Figure 23 : Antécédents des patients ayant développé une colite ischémique par centre.....	74
Figure 24 : Médicaments pris par les patients ayant développé une colite ischémique.....	75
Figure 25 : Etiologies retenues des colites ischémiques	77
Figure 26 : Symptômes des patients ayant eu une colite ischémique médicamenteuse	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales étiologies des colites ischémiques	23
Tableau 2 : Synthèse des colites ischémiques médicamenteuses	82

ANNEXE

	CAEN	CHERBOURG
Symptômes		
- Triade	8	18
- Diarrhées	8	11
- Douleurs abdominales	10	20
- Rectorragies	7	15
- Anémie/Déglobulisation	6	1
- Défense	2	0
- Malaise / Troubles de la conscience	2	4
- Nausées/Vomissements	3	12
- AEG	1	0
- Autre	3	8
Localisation		
- Côlon Gauche	24 (85,7%)	40 (95,2%)
- Côlon Transverse	1 (3,6%)	1 (2,4%)
- Côlon Droite	2 (7,2%)	1 (2,4%)
- Absence de CR	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Diagnostic		
Coloscopie		
- Faite, évocatrice d'une colite ischémique	21 (75,0%)	35 (83,3%)
- Faite, non évocatrice d'une colite ischémique	4 (14,3%)	4 (9,5%)
- NF	2 (7,1%)	3 (7,1%)
- Absence de CR	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Histologie		
- Faite, évocatrice d'une colite ischémique	12 (42,9%)	24 (57,1%)
- Faite, non évocatrice d'une colite ischémique	4 (14,3%)	5 (11,9%)
- NF	2 (7,1%)	7 (16,7%)
- Absence de CR	1 (3,6%)	6 (14,3%)
Scanner		
- Fait, évocateur d'une colite ischémique	6 (21,4%)	7 (16,7%)
- Fait, non évocateur d'une colite ischémique	6 (21,4%)	6 (14,3%)
- NF	15 (53,6%)	29 (69,0%)
- Absence de CR	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Biologie		
Leucocytes		
- Hyperleucocytose	20 (71,4%)	26 (61,9%)
- Leucocytes normaux	8 (28,6%)	38,1%)
Lactates		
- Hyperlactatémie	9 (32,1%)	2 (4,8%)
- Lactates normaux	6 (21,4%)	1 (2,4%)
- NF	13 (46,4%)	39 (92,9%)

CPK		
- Fait	2 (7,1%)	1 (2,4%)
- NF	26 (92,6%)	41 (97,6%)
Ionogramme sanguin		
- Fait	28 (100,0%)	42 (100,0%)
- NF	0 (0,0%)	0 (0,0%)
CRP		
- Elevée	22 (78,6%)	28 (66,7%)
- Normale	4 (14,3%)	14 (33,3%)
- - NF	2 (7,1%)	0 (0,0%)
Signes de Gravités		
- Oui	4 (14,3%)	3 (7,1%)
- Non	21 (75,0%)	36 (85,7%)
- NF	2 (7,1%)	3 (7,1%)
- Autres	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Prise en charge de la colite ischémique		
- Chirurgicale	5 (17,9%)	0 (0,0%)
- Autre	23 (82,1%)	42 (100,0%)
Evolution de la colite ischémique		
- Simple	21 (75,0%)	36 (85,7%)
- Séquelles	4 (14,3%)	4 (9,5%)
- Récidive	0 (0,0%)	2 (4,8%)
- Décès	3 (10,7%)	0(0,0%)
Bilan étiologique		
Thrombophilie		
- Fait, résultats négatifs	0 (0,0%)	7 (16,7%)
- Fait, au moins un prélèvement en faveur d'une thrombophilie	0 (0,0%)	4 (9,5%)
- Bilan partiellement effectué	1 (3,6%)	6 (14,3%)
- NF	27 (96,4%)	25 (59,5%)
Bilan cardiaque		
Holter ECG		
- Fait	8 (28,6%)	28 (66,7%)
- NF	20 (71,4%)	14 (33,3%)
ECG		
- Fait	25 (89,3%)	40 (95,2%)
- NF	3 (10,7%)	2 (4,8%)
ETT		
- Fait	15 (53,6%)	27 (64,3%)
- NF	13 (46,4%)	15 (35,7%)
ETO		
- Fait	1 (3,6%)	1 (2,4%)
- NF	27 (96,4%)	41 (97,6%)
Bilan		
- En faveur d'une cause emboligène	4 (14,3%)	5 (11,9%)
- Non évocateur d'une cause emboligène	24 (85,7%)	37 (88,1%)
Etiologie médicamenteuse évoquée		
- Oui	1 (3,6%)	7 (16,7%)
- Non	23 (82,1%)	35 (83,3%)

Etiologie retenue		
- Cardiopathie emboligène	4 (14,3%)	5 (11,9%)
- Terrain vasculaire du patient	0 (0,0%)	5 (11,9%)
- Médicamenteuse	1 (3,6%)	7 (16,7%)
- Thrombophilie	1 (3,6%)	3 (7,1%)
- Maladie hématologique	2 (7,1%)	0 (0,0%)
- Bas débit	2 (7,1%)	2 (4,8%)
- Chirurgie de l'aorte abdominale	6 (21,4%)	0 (0,0%)
- Effort physique prolongé	0 (0,0%)	1 (2,4%)
- Obstruction colique sur cancer	0 (0,0%)	2 (4,8%)
- Sténose de l'artère mésentérique	1 (3,6%)	0 (0,0%)
- Absence d'étiologie	11 (39,3%)	17 (40,5%)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Green BT, Tandler DA. Ischemic Colitis : A Clinical Review. South Med J. févr 2005;98(2):217-22
2. Theodoropoulou A. Ischemic colitis: Clinical practice in diagnosis and treatment. World J Gastroenterol. 2008;14(48):7302-8
3. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 4 - Côlon. Elsevier-Masson; 2014
4. Savoye G, Gangloff A. Colite Ischémique. POST'U. 2015;229-38.
5. Fernández JC. Risk factors associated with the development of ischemic colitis. World J Gastroenterol. 2010;16(36):4564-4569
6. Petit A, Guédon C, Duhamel C, Lerebours E, Colin R. Colite Ischémique « ambulatoire ». Aspects cliniques évolutifs et étiologiques de 88 cas. Gastroentérologie Clin Biol. 1990;14(10):739-43
7. Yadav S, Dave M, EdakkanambethVarayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, et al. A Population-based Study of Incidence, Risk Factors, Clinical Spectrum, and Outcomes of Ischemic Colitis. Clin GastroenterolHepatol. avr 2015;13(4):731-738
8. Hochain P. La Colite Ischémique. Lett Hépatogastroentérologie. oct 1999;II(5):210-4
9. Savoye G, Ben Soussan E, Hochain P, Lerebours E. Comment et jusqu'où explorer une colite ischémique ? GastroenterolClin Biol. 2002;26:B12-23
10. Sadler MD, Ravindran NC, Hubbard J, Myers RP, Ghosh S, Beck PL, et al. predictors of mortality among patients undergoing colectomy for ischemic colitis: a population-based, United states study. Can J GastroenterolHepatol. 2014;28(11):600-604
11. Higgins PDR, Davis KJ, Laine L. The epidemiology of ischaemic colitis. Aliment PharmacolTher. avr 2004;19(7):729-38
12. Brandt L, Boley S. Colonic ischemia. SurgClin North Am. 1992;72:203-29
13. CAZALS-HATEM. Muqueuse Colique Inflammatoire Démarche Diagnostic [Internet]. AFIAP. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.afiap.fr/uploads/File/Cours%20national%202012/Muqueuse%20colique%20inflammatoire.pdf>
14. Savoye G, Gangloff A. La colite ischémique. JFHOD; 2015; Rouen
15. Vered A. Colite ischémique chez le sujet âgé. Lett Hépatogastroentérologie. Déc 2008;XI(6):220-3
16. Ellis NC, McAlexander WW. Enterocolitis Associated With Cocaine Use: Dis Colon Rectum. Déc 2005;48(12):2313-6

17. Crenn P. Quel bilan étiologique pour une colite ischémique? *Gastroenterol-BOULOGNE*. 1998;12:213–217
18. Moghadamyeghaneh Z, Sgroi MD, Chen SL, Kabutey N-K, Stamos MJ, Fujitani RM. Risk factors and outcomes of postoperative ischemic colitis in contemporary open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg. avr* 2016;63(4):866-72
19. FitzGerald J, Hernandez III L. Ischemic Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 25 mai 2015;28(02):093-8
20. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Theodoropoulou A, Kouroumalis EA. Role of acquired and hereditary thrombotic risk factors in colon ischemia of ambulatory patients. *Gastroenterology.* sept 2001;121(3):561-5
21. Horat N, Rosso R, Remy C, Giovannacci L. Une colite ischémique particulière. 2011 [cité 6 août 2017]; Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/resource/jf/journal/file/download/article/fms.2011.07417/2011-04-279.pdf/>
22. Lee SO. Colonoscopy-induced ischemic colitis in patients without risk factors. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3698
23. Lewis JH. The risk of ischaemic colitis in irritable bowel syndrome patients treated with serotonergic therapies. *Drug Saf.* 2011;34(7):545–565
24. Longstreth GF, Yao JF. Diseases and Drugs That Increase Risk of Acute Large Bowel Ischemia. *ClinGastroenterolHepatol.* janv 2010;8(1):49-54
25. Bielefeldt K. Ischemic Colitis as a Complication of Medication Use: An Analysis of the Federal Adverse Event Reporting System. *Dig Dis Sci.* sept 2016;61(9):2655-65
26. Colin R, Hochain P, Czernichow P, Petit A, Manchon N-D, Berkelmans I. Non Steroidal anti-inflammatory drugs and segmental non-gangrenous colitis : a case-control study. *European J GastroenterolHepatol.* 1993;5:715-9
27. Appu S, Thompson G. Gangrenous ischaemic colitis following non-steroidal anti-inflammatory drug overdose. *ANZ JSurg.* 2001;71:694-5
28. Hass DJ, Kozuch P, Brandt LJ. Pharmacologically Mediated Colon Ischemia. *Am J Gastroenterol.* août 2007;102(8):1765-80
29. Béchade D, Algayres J., Coutant G, Bili H, Desramé J, Daly J. Colite ischémique segmentaire non gangréneuse au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Médecine Interne.* 1999;20:184-5
30. Radaelli F, Feltri M, Meucci G, Spinzi G, Terruzzi V, Minoli G. Ischemic colitis associated with rofecoxib. *Dig Liver Dis.* mai 2005;37(5):372-6
31. Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone [Internet]. [cité 20 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.chuv.ch/nephrologie/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf>

32. Hines DM, McGuiness CB, Schlienger RG, Makin C. Incidence of Ischemic Colitis in Treated, Commercially Insured Hypertensive Adults: A Cohort Study of US Health Claims Data. *Am J Cardiovasc Drugs*. avr 2015;15(2):135-149
33. Westgeest HM, Akol H, C.M.A Schreuder T. Pure naratriptan-induced ischemic colitis: A case report. *Turk J Gastroenterol*. 1 mars 2010;21(1):42-4
34. Akbar A, Nissan G, Chaudhry P, Rangasamy P, Mudrovich S. Isolated naratriptan-associated ischemic colitis. *Proc BaylUniv Med Cent*. 2016;29(4):410
35. Nguyen TQ, Lewis JH. Sumatriptan-Associated Ischemic Colitis: Case report and Review of the Literature and FAERS. *Drug Saf*. févr 2014;37(2):109-21
36. Gallo-Torres H, Brinker A, Avigan M. Alosetron: Ischemic Colitis and Serious Complications of Constipation. *Am J Gastroenterol*. mai 2006;101(5):1080-3
37. Sherid M, Samo S, Husein H, Sulaiman S, Vainder JA. Pseudoephedrine-induced ischemic colitis: Case report and literature review: Pseudoephedrine-induced ischemic colitis. *J Dig Dis*. mai 2014;15(5):276-80
38. Ward PW, Shaneyfelt TM, Roan RM. Acute ischaemic colitis associated with oral phenylephrine decongestant use. *Case Rep*. 2014; bcr-2013-202518
39. Morra HAL, Fine SN, Dickstein G. Colonic ischemia with laxative use in young adults. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2134-6
40. Ajani S, Hurt RT, Teeters DA, Bellmore LR. Ischaemic colitis associated with oral contraceptive and bisacodyl use. *BMJ Case Rep*. 2012;1-4
41. Chang I., Kahler K. H., Sarawate C., Quimbo R., Kralstein J. Assessment of potential risk factors associated with ischaemic colitis. *NeurogastroenterolMotil*. 2008;20:36-42
42. Baudet J-S, Castro V, Redondo I. Recurrent Ischemic Colitis Induced by Colonoscopy Bowel Lavage. *Am J Gastroenterol*. mars 2010;105(3):700-1
43. Solis-Munoz P, Munoz-Yagüe MT, Rodriguez-Gil Y, Colina F, Solis-Herruzo JA. Ischemic colitis associated with hormonal contraceptive treatment delivered via vaginal ring. *Rev EspEnferm Dig*. 2013;105(1):59-60
44. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Armenian B, Bründler M-A, Hadengue A. Ischemic colitis during pregnancy and contraceptive medication. *Digestion*. 2001;64(2):125–127
45. Manickam P, Jaurigue M, Batke M, Cappell MS. Recurrent ischemic colitis associated with oral contraceptive therapy: OC pill associated ischemic colitis. *J Dig Dis*. juin 2014;15(6):331-3
46. Deana D, Dean P. Reversible ischemic colitis in young women. Association with oral contraceptive use. *Am J SurgPathol*. 1995;19(4):454-62

47. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res.* juill 2010;126(1):5-11
48. Seon CS, Park YS, Park SH, Ryu SR, Jo YJ, Kim SH, et al. A Case of Oral-contraceptive Related Ischemic Colitis in Young Woman. *Clin Endosc.* 2011;44(2):129
49. Galinier M. Les tonicardiaques [Internet]. 2004 [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/module12/corpus/tonicard/les_tonicardiaques.pdf
50. Hyson EA, Burell M, Toffler R. Drug-induced Gastrointestinal Disease. *GastrointestRadiol.* 1977;2:183-212
51. Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol.* avr 2007;38(4):527-36
52. Antipsychotiques : les points essentiels. Pharmacomedical.org
53. Stahl. Stahl Online [Internet]. 2017. Disponible sur: http://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter5_summary.htm&name=Chapter%205&title=Summary
54. Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, et al. Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2009;18(10):948-55
55. Fernandes SR, Alves R, AraújoCorreia L, Gonçalves AR, Malaquias J, Oliveira E, et al. Severe ischemic colitis following olanzapine use: a Case Report. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2016;108(9):595-598
56. Cuny P, Houot M, Ginisty S, Horowicz S, Plassart F, Mentec H, et al. Colite ischémique sous quétiapine associée à d'autres molécules anticholinergiques : à propos d'un cas. *L'Encéphale.* févr 2017;43(1):81-4
57. Peyro Saint Paul L, Mosquet B, Hourmand-Ollivier I, Perroux D, Morello R, Roberge C. Les colites ischémiques en psychiatrie. *GastroentérologieClin Biol.* juin 2008;32(6-7):578-80
58. Baptista T, Baptista T. A fatal case of ischemic colitis during clozapine administration. *Rev Bras Psiquiatr.* déc 2014;36(4):358-358
59. Shah V, Anderson J. Clozapine-induced ischaemic colitis. *BMJ Case Rep.* 2013 : bcr-2012-007933
60. Loureiro JF, Mansur R, Correa PA, Drigo JM, Teixeira CV, Solak CR, et al. Cocaine-induced ischemic colitis. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58:14
61. Baik SJ. Ischemic colitis during interferon-ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4233-4236

62. Salk A, Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Ischemic Colitis with Type I Interferons Used in the Treatment of Hepatitis C and Multiple Sclerosis: An Evaluation from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* avr 2013;47(4):537- 42
63. Salk A, Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Ischaemic Colitis in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors: An Analysis of Reports to the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf.* mai 2013;36(5):329- 34
64. Osumi H, Ozaka M, Ishii H, Sasahira N. Severe ischemic colitis after treatment of bile-duct cancer using gemcitabine and cisplatin. *Jpn J Clin Oncol.* 4 janv 2015;45(4):402- 3
65. Guerrini S, Bucalossi A, Cioffi Squitieri N, Mazzei FG, Volterrani L, Mazzei MA. Ischemic colitis diagnosed by magnetic resonance imaging during lenalidomide treatment in a patient with relapsed multiple myeloma. *Tumori J.* 2016;102(Suppl. 2):110- 2
66. Sherid M. Lubiprostone induced ischemic colitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(2):299-303
67. Perez-Carral C. Acute ischaemic colitis due to hypotension and amoxicillin allergy. *Postgrad Med J.* 1 mai 2004;80(943):298- 9
68. Vitor S, Nunes A, Fonseca C, Freitas J. Ibandronate-associated ischemic colitis: case report. *Acta Reumatol Port [Internet].* 2012 [cité 6 août 2017];37(4). Disponible sur: http://www.actareumatologica.pt/oldsite/conteudo/pdfs/ARP_2012_4__10__CC_ARP2012-00006.pdf
69. Tan J, Pretorius CF, Flanagan PV, Pais A. Adverse drug reaction: rosuvastatin as a cause for ischaemic colitis in a 64-year-old woman. *BMJ Case Rep [Internet].* 27 juill 2012 [cité 19 juill 2016];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448351/>
70. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* nov 2011;66(6):517- 25
71. Eiden C, Peyrière H. Comparaison de deux méthodes d'imputabilité des effets indésirables du voricanazole notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance : Bégau versus Naranjo. *Pharm Hosp.* 2009;44:186- 9
72. Ringel Y, Wilson J, D'Agostino R. Development and validation of an ischemic colitis clinical diagnostic assessment instrument. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 2):A467
73. CHPC. Chiffres clés - Pour l'année 2016 [Internet]. Centre Hospitalier Public du Cotentin. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.ch-cotentin.fr/chpc/chiffres-clefs>
74. CHU de Caen. Découvrez le CHU - Chiffres clés 2016 [Internet]. CHU de Caen. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.chu-caen.fr/page.php?famille=1&idpage=46>

75. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
76. ANSM. Votre déclaration concerne un médicament - Vous êtes un professionnel de santé [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante>
77. Heeley E, Layton D, Wilton LV, Shakir S. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet*. déc 2001;358(9296):1872- 3
78. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2009;32(1):19–31
79. Moride Y, Haramburu F, Requejo A., Begaud B. Under-reporting of adverse reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43:177- 81
80. Ameye T, Perron J, Adehoss A, Guillocheau E, Schmit B. Initiative face à la sous-déclaration des effets indésirables médicamenteux dans un centre hospitalier: mise en place d'un système de pharmacovigilance active. *Pharmactuel* [Internet]. 2015 [cité 19 août 2017];48(1). Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1024>
81. Picard S, Polard E, Oger E, Bellissant E. Impact de la mise en place d'un réseau régional de pharmacovigilance sur la notification d'effets indésirables : bilan à 3 ans. *Thérapie*. mai 2015;70(3):293- 9

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.