

مضادات الالتهاب اللاشحميات والسمية المعوية

N. MAHASSINI ; L. LARAQUI ; Z. BERNOUSSI ; S. SEFIANI ; A. JAHID ; A. HARMOUCH ; F. ZOUAIDIA ;
A. JELTHI ; F.MANSOURI ; A. ELHACHIMI*

ملخص : تمثل المضاعفات الهضمية لمضادات الالتهاب اللاشحميات خطراً طبياً واقتصادياً. والمضاعفات الهضمية هي الأكثر تردداً، ولهذا السبب فهي المعروفة أكثر لدى السرائري والأمراض، وبخصوص المضاعفات المعوية فهي أقل انتشاراً، وسيتناول هذا المقال التأثيرات المعوية الغير مرغوب فيها لمضادات الإلتهاب اللاشحميات التي ستظهر على أمراض موجودة من قبل وآفات محدثة حادة ومزمنة. وبجانب الطفرات الإلتهابية، التقرحات، الناسورات والثقب، يبقى المرض الأكثر هو مرض "بجار ناسون" أو مرض "الحجاب".

Résumé : Les complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent un enjeu médico-économique. Les complications gastriques sont de loin les plus fréquentes et de ce fait les mieux connus chez le clinicien et le pathologiste; quant aux complications intestinales, elles le sont moins bien. Cet article traitera les effets indésirables intestinaux des AINS qui seront distingués sur des pathologies basses pré-existantes et les lésions induites "de novo" aiguës et chroniques. En dehors des poussées inflammatoires, des ulcérations, des fistules et des perforations, la pathologie la plus originale reste la maladie de Bjarnason ou la maladie des diaphragmes.

Mots-clés : Ains-toxicité-intestin-diaphragme.,

Abstract : Digestive complications of non-steroid anti-inflammatory drugs represent a medico economic risk. Gastric complications are by far the most frequent, and for that reason the most known for the clinician and the pathologist. Intestinal complications, are less documented. This article will deal with undesirable intestinal effects of non-steroid anti-inflammatory drugs which will be spotted on pre-existing low pathologies and Beside inflammatory manifestation, ulcerations, fistulas and perforations, the most original pathology remains Bjarnason's disease or diaphragm disease.

Key-words : AINS-toxicity-intestinal-diaphragm.

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus utilisés de part le monde, leurs bénéfices thérapeutiques sont limités par leurs effets secondaires essentiellement au niveau du tube digestif.

Les complications gastro-duodénales sont bien connues depuis de longues années, cependant les effets toxiques au niveau de l'intestin grêle, le côlon et le rectum le sont moins bien et ont été récemment décrits.

Leur mécanisme au niveau intestinal correspond à leur action découplante sur la phosphorylation oxydative et l'augmentation de la perméabilité induisant alors une réaction inflammatoire intestinale responsable des différents effets secondaires à savoir les ulcérations avec exsudation protéique, saignement chronique, perforation ou formation de tissu cicatriciel (diaphragme)...

Notre étude a pour but d'élucider la pathologie liée aux AINS au niveau de l'intestin grêle et du côlon et d'attirer l'attention du clinicien et de l'anatomopathologiste sur ce nouveau volet de la toxicité des AINS.

AINS ET INTESTIN GRÊLE

Durant cette dernière décennie, l'association entre la prise d'AINS et certaines lésions intestinales a été rapportée. Les études sur animal ainsi que les publications d'observations chez l'homme sont plutôt rares.

L'intestin grêle étant difficile à explorer, certaines techniques spécialisées ont été utilisées pour mettre en évidence les lésions intestinales et leur degré d'importance:

- l'injection des polynucléaires marqués à l'iode ¹¹¹ a été réalisée chez un groupe de patients sous AINS pour arthrite rhumatoïde et ostéarthrite. La scintigraphie abdominale a montré une accumulation tardive de l'iode marqué ¹¹¹ au niveau de la fosse iliaque droite chez 50% des patients, ce qui serait témoin d'une inflammation intestinale (1,2,3).

- *Morris* et coll (4) ont exploré par endoscopie 102 malades souffrant d'anémie ferriprive inexpliquée et ont constaté des anomalies muqueuses (point de saignée, érosion et ulcère) chez plus de la moitié des 66 patients sous AINS.

- Enfin, une étude prospective portant sur 700 nécropsies (5) a montré 8,4% d'ulcère non spécifique chez les patients sous AINS.

Toutes ces constatations font des lésions induites par les AINS au niveau de l'intestin grêle une entité nosologique communément appelée "entéropathie des AINS".

L'importance clinique de cette entéropathie est corrélée à la présence des complications dues aux AINS, celles-ci se résument en ulcères, sténoses, hémorragies et pertes protéiques.

Les sténoses ou maladie des diaphragmes constituent la complication la plus originale.

DIAPHRAGME DE L'INTESTIN GRÊLE OU MALADIE DE BJARNASON

Constitue un sous-groupe important dont les premières descriptions datent depuis plusieurs années (6) et dès lors les publications n'ont cessé de se multiplier.

Il s'agit de sténose à prédominance concentrique de l'intestin grêle dont la morphologie macroscopique et histologique est uniforme.

Cliniquement, les patients peuvent accuser de façon intermittente des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement ou un syndrome sub-occlusif à répétition (7,8).

Biologiquement, les patients peuvent présenter une hypoalbuminémie et une anémie ferriprive.

Cette entité intéresse essentiellement les femmes traitées par AINS pour maladie rhumatismale.

Cependant, le diagnostic pré-opératoire reste difficile, le transit du grêle étant le plus souvent normal ;la laparotomie exploratrice est elle-même inutile et sa négativité devrait alerter le chirurgien chez les patients sous AINS. en pratiquant une compression manuelle d'une anse dilatée en amont du diaphragme il déclenche un bruit caractéristique correspondant à l'écoulement du contenu intestinal à travers la zone dilatée . *Johnston* (7) décrit une technique utilisant une sonde de Foley pour visualiser les diaphragmes après distension de l'intestin par du gaz carbonique.

La conduite à tenir la plus préconisée devant la présence de diaphragmes multiples est la stricturoplastie qui constitue une bonne alternative à la résection intestinale. En dehors des réséctions et des stricturoplasties , des dilatactions pneumatiques per-endoscopiques ont été proposées avec succès comme traitement de ces sténoses.

Ensuite, intervient le pathologiste pour affirmer le diagnostic de diaphragme; la pièce opératoire doit être acheminée au laboratoire dans des conditions strictes et doit répondre aux impératifs suivants:

- pièce non ouverte
- insufflation puis rinçage abondant par du formol pour vider le contenu;
- clampage d'un bout, remplissage par du formol et clampage de l'autre bout.

La fixation dure plus de 24 heures et la dissection de la pièce se fera avec beaucoup d'attention pour visualiser les diaphragmes.

A l'ouverture de la pièce, la lumière intestinale paraît divisée en compartiments inégalement distribués par de fines membranes muqueuses circonférentielles prenant l'aspect de diaphragme; ces membranes sont perforées en

leur centre par un fin orifice de 3 à 4 mm de diamètre et sont retrouvées au milieu de l'intestin grêle et au niveau de l'iléon.

Lorsque les diaphragmes sont multiples, l'aspect est pathognomonique mais la présence d'une ou deux structures peuvent poser certains problèmes de diagnostic différentiel avec la maladie de Crôhn ou la pathologie ischémique.

Histologiquement, les diaphragmes épousent la structure d'une valvule connivente en l'élargissant à sa base. Il existe une fibrose de la moitié superficielle de la sous-muqueuse respectant la musculature au niveau de la base d'implantation.

Au faible grossissement, les bandes collagènes paraissent alignées vers l'apex de la lésion et fusionnent à ce niveau avec la musculature muqueuse.

La muqueuse de l'apex est constamment siège d'une réaction inflammatoire avec ou sans ulcération.

La muqueuse adjacente peut être le siège d'un certain degré d'atrophie villositaire.

L'intensité des lésions diminue de l'apex vers la base du diaphragme.

Entre les diaphragmes, la muqueuse est le plus souvent normale, parfois elle est siège d'atrophie modérée et d'un infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles.

ULCÉRATION ET STÉNOSE DE L'INTESTIN GRÊLE

En 1973, *Sturge* et *Krone* ainsi que de nombreuses études ont soulevé l'hypothèse qu'une partie des " sténoses non spécifiques " de l'intestin grêle pouvait être secondaire au traitement par les AINS (9); les comprimés de potassium et les thiazidiques ont été accusés d'être responsables des " ulcérations non spécifiques " de l'intestin grêle.

Les lésions les plus fréquemment décrites sont des sténoses ulcérées du jéjunum ou de l'iléon pré-terminal; il peut s'agir également de simples ulcérations de la valvule connivente voire de vastes ulcérations confluentes.

Sur le plan histopathologique, ces ulcérations se caractérisent par leur caractère superficiel et sont surélevées par une expansion fibro-musculaire de la sous-muqueuse contrairement aux autres pathologies où les ulcérations sont plutôt creusantes dans la paroi intestinale.

Les sténoses semblent être le résultat de la cicatrisation de ces ulcérations.

HÉMORRAGIE ET PERFORATION

Les hémorragies et les perforations sont décrites comme autres effets secondaires rares des AINS.

Les perforations observées ne semblent pas en relation directe avec l'entéropathie; des cas de perforations grêliques ont été observés chez des prématurés traités par AINS par voie rectale ou par sonde naso-gastrique dans le cadre du traitement de la persistance du canal artériel.

L'hémorragie : l'endoscopie et la colonoscopie réalisées chez des patients sous AINS et ayant un déficit en fer mettent en évidence la source d'hémorragie dans près de 30% des cas. La possibilité que l'entéropathie des AINS soit la source d'hémorragie intestinale a été confirmée dans de nombreuses études.

Une étude utilisant les polynucléaires marqués par l'iode marqué 111 et des hématies marquées par le technécium 99m a montré une accumulation simultanée de l'iode et du technécium suggérant que les patients saignaient au niveau du site inflammatoire.

De plus, il existe une corrélation significative entre l'activité inflammatoire démontrée par excrétion fécale des polynucléaires marqués et le degré d'hémorragie démontrée par l'excrétion fécale des hématies marquées.

Enfin, il n'existe pas de corrélation significative entre les lésions endoscopiques ou histologiques, l'inflammation et l'hémorragie chez le même patient.

L'ensemble de ces suggestions établit que l'intestin grêle est souvent source de déperditions sanguines chez les patients sous AINS.

PERTES PROTÉIQUES ET AINS

Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère, présentent une hypoalbuminémie dans 10% des cas.

Dans le passé, on incriminait un défaut de synthèse hépatique d'albumine. Actuellement, l'individualisation de l'entéropathie aux AINS a permis de mettre cette perte protéique au niveau intestinale sur le compte de cette entéropathie.

Ainsi l'hypoalbuminémie due au défaut de synthèse hépatique ne sera pas convenablement traitée tant que persiste cette entéropathie aux AINS.

AINS ET CÔLON

Deux situations doivent être envisagées en fonction de la présence ou non de pathologie colique pré-existante :

AINS et côlon normal :

Les AINS peuvent induire sur une muqueuse colique saine des lésions de colites, d'ulcérations, de diaphragmes ou de perforations.

Les colites dues aux AINS sont le plus souvent non spé-

cifiques; cliniquement, elles se caractérisent par l'apparition brutale d'une diarrhée chez un patient sous AINS au long cours. De ce fait, les AINS ne sont pas soupçonnés comme responsables et le patient continue la prise d'AINS.

Les lésions peuvent intéresser le rectum seul ou tout le cadre cœlique.

Sur le plan histologique, l'infiltrat inflammatoire est à prédominance lymphocytaire avec présence de polynucléaires en intra-épithélial; les anomalies architecturales sont minimales.

On note par ailleurs, l'augmentation du nombre des cellules en apoptose (5 cellules apoptotiques par 100 cryptes contre 1 par 100 cryptes en muqueuse normale).

Notons que des cas de colites collagènes ou de colites à éosinophiles ont été rapportés chez les malades sous AINS.

Quant à la maladie de Bjarnason, elle est plus rare qu'au niveau de l'intestin grêle et présente les mêmes aspects macroscopiques et histologiques, son siège électif est le côlon droit et la partie droite du côlon transverse.

AINS et pathologie cœlique pré-existante

- *la maladie diverticulaire :*

La prise d'AINS favorise la survenue de complications de la maladie diverticulaire. De nombreuses études prospectives et rétrospectives confirment cette notion avec un risque multiplié par 5 de péritonite par perforation diverticulaire chez les patients sous AINS de même que les fistules, les abcès et les hémorragies (8,9,10,14).

- *les maladies inflammatoires ou cryptogénétiques du côlon :*

Théoriquement les AINS devraient avoir un effet bénéfique sur les maladies inflammatoires du côlon par la diminution de la synthèse locale des prostaglandines qu'ils induisent, or les études expérimentales et de nombreuses observations plaident en faveur d'une toxicité des AINS chez ces patients avec survenue de poussées évolutives de leur maladie (13)

En pratique, la prescription d'AINS doit être prudente chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin, d'autant plus que ces AINS restent le traitement de base des manifestations articulaires de ces maladies.

CONCLUSION

Si les AINS ont des effets secondaires gastro-duodénaux bien répertoriés et bien reconnus, leur toxicité intestinale et recto-colique l'est beaucoup moins.

En pathologie intestinale, le pathologiste est sollicité et intervient activement principalement dans le diagnostic des diaphragmes ou maladie de Bjarnason.

Par ailleurs, les lésions induites par les AINS devraient être présentes à l'esprit du clinicien et du pathologiste et figurer dans le cadre de nombreux diagnostics différentiels des ulcérations et des perforations intestinales.

Ainsi, comme l'a si bien dit Bjarnason, le pathologiste ne rencontre que la partie visible de l'iceberg que sont les lésions induites par les AINS.

BIBLIOGRAPHIE

1. **I. Bjarnason, G. Zanelli, S. Tetal.** Non steroidal inflammatory drug induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987, 93: 480-9
2. **P-J. Rooney, RT. Jenkins, KM. Smith, G. Loates.** 111-Indiumlabelled polymorphonuclear scans in rheumatoid arthritis an important clinical cause of positive results. *Br. J Rheumatol* 1986; 15 : 167-70.
3. **AW. Segall, DA. Isenberg, V. Hajiroosow, S. Tolfree, J. Clark, ML. Snaith.** Preliminary evidence for gut involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986, 15 : 167-70.
4. **AJ. Morris, R. Madhok, RD. Sturrok, HA. Capell, JF. Mackenzie.** Enteroscopic diagnosis of the small bowel in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991, 1: 520.
5. **MC. Allison, AG. Howatson, CJ. Torrance, FD. Lee, RI. Russel.** Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl J Med* 1992; 327 : 749-54.
6. **F. Hubert, F. Sturges.** Ulceration and stricture of the jejunum in a patient on long-term indomethacin therapy. *The american J of gastroenterology* 163-165.
7. **F. Johnston.** Recurrent small bowel obstruction associated with piroxicam. *Br J Surg* 1987; 74 : 654.
8. **I. Fellow, JM. Clarke, P. Roberts.** Non steroidal anti-inflammatory drug included jejunal and colonic diaphragm disease : a case report of two cases. *Gat* 1992; 33 : 1424-6.
9. **D. Gargot, S. Chaussade.** Retentissements et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. Masson, Paris, 1993. *Gastroenterol clin biol* 1993, 17 : 553-559.
10. **F. Halter, M. Kaufmann, W. Schweizer, C. Ruchti.** Diaphragm de l'intestin grêle et du côlon induits par les AINS. *Acta endoscopica*. Vol 25-N : 2-1995.
11. **B. Dousset, Y. Chapuis.** Hemorragie et perforation digestive sous AINS. *Sem Hôp Paris*; 1996; 72 : N 17-18. 522-526.
12. **L. Chauvelot-Moachon.** Mécanismes des effets secondaires des AINS sur le tube digestif. *Sem Hôp Paris* 1996 : 72 : N 17-18. 517-521.
13. **F. Castex, B. Bazin, J F. Colombel.** Toxicité recto-côlique des AINS. *Acta endoscopica*. Vol 25 N 2-1995.
14. **I. Bjarnason, A B. Price.** The small and large intestinal pathologies of non-steroidal anti-inflammatory drug ingestion. *Ann Pathol.* 1994, 14, N 5, p 326-332. Masson, Paris, 1994.