



G. THIEFFN
Service d'Hépatogastro-entérologie,
Hôpital R. Debré, CHU, REIMS.

Quels patients sous antithrombotiques faut-il protéger sur le plan gastro-entérologique ?

Environ 4 millions de sujets en France reçoivent un traitement antiagrégant ou antivitamine K. Le bénéfice vasculaire de ces traitements est contrebalancé par un risque hémorragique à l'origine d'environ la moitié des hémorragies ulcéreuses iatrogènes.

Les facteurs de risque de ces complications sont les antécédents ulcéreux, les associations de plusieurs antithrombotiques, l'association d'un antithrombotique à des corticoïdes ou un AINS sélectif ou non sélectif, l'infection à *H. pylori* et l'âge supérieur à 70 ans.

La prévention des complications digestives hautes repose sur une gastroprotection par inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients à risque, en plus d'un traitement d'éradication de *H. pylori* chez ceux ayant des antécédents d'ulcère ou d'ulcérations gastro-duodénales.

Le bénéfice des traitements antithrombotiques – antiagrégants plaquet-taires et antivitamines K (AVK) – en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire et cérébrovasculaire est bien établi. Le vieillissement de la population, la fréquence de la pathologie vasculaire et l'élargissement des indications expliquent le nombre croissant de patients recevant ce type de traitement, environ 4 millions en France actuellement.

La contrepartie de l'efficacité thérapeutique de ces médicaments est leur risque hémorragique, notamment au niveau cérébral et gastro-intestinal. Des scores sont disponibles pour préciser le risque vasculaire et déduire le bénéfice attendu du traitement antithrombotique proposé. En revanche, la situation est moins claire pour l'évaluation du risque hémorragique digestif. Les études thérapeutiques randomisées versus placebo ont rapporté des niveaux de risque digestif faibles qui ne sont pas ceux de la "vraie vie".

La connaissance des facteurs de risque permet maintenant d'identifier des sujets chez qui le risque digestif hémorragique est beaucoup plus élevé. Chez ces sujets, la coprescription d'un traitement gastroprotecteur par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) réduit le risque, permettant ainsi d'élargir la population de patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement. L'objectif de cet article est de préciser le niveau de risque digestif des divers antithrombotiques, d'identifier les facteurs qui le modulent et de formuler des recommandations pour la prévention des complications hémorragiques ulcéreuses.

■ RISQUE DE COMPLICATIONS ULCÉREUSES HÉMORRAGIQUES LIÉES AUX TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES

Le nombre de sujets exposés aux antithrombotiques en France est considérable. La prescription de ces médicaments a triplé au cours de la dernière décennie. L'augmentation concerne particulièrement l'aspirine à faible dose (AFD) et le clopidogrel (*fig. 1*). On peut estimer à 2,4 millions le nombre de sujets actuellement traités par AFD et à au moins 850 000 le nombre de sujets recevant un traitement par clopidogrel. Les traitements par antivitamines K ont doublé depuis

10 ans et concernent actuellement environ 750 000 patients. Enfin, chez un nombre non négligeable de patients, les traitements antithrombotiques sont associés : au moins 5 % des patients traités par AFD reçoivent un traitement concomitant par clopidogrel et environ 1 % sont co-traités par AVK.

Le risque digestif lié à l'AFD a été le mieux étudié. Il est bien établi que ce risque persiste même aux doses les plus faibles. Chez les patients traités par AFD au long cours, la prévalence ponctuelle de l'UGD endoscopique est de 10 % et l'incidence annuelle de l'ordre de 30 %. Les essais thérapeutiques randomisés versus placebo, les études de cohorte et les études cas-témoins ont mis en évidence un risque d'hémorragie digestive haute multiplié par un facteur 2 à 4 chez les patients traités par AFD [1]. Bien qu'il soit moins bien documenté, il existe également un risque d'hémorragie digestive significativement augmenté avec les thiénoxydines et antivitamines K [2] (**tableau 1**). L'AFD expose toutefois à un risque supérieur à celui du clopidogrel (RR : 1,45 ; IC 95 % : 1,0-2,1 dans l'étude CAPRIE).

En valeur absolue, l'incidence des complications hémorragiques digestives hautes sévères chez les patients traités par AFD a été évaluée de façon variable selon les populations étudiées. Une méta-analyse de 14 études thérapeutiques randomisées vs placebo a évalué à 0,12 % par an l'excès de risque de complications hémorragiques digestives hautes sous AFD par rapport au placebo, soit une hémorragie digestive haute sévère pour 833 patients traités par AFD pendant un an [1]. Ce faible risque s'explique par le processus de sélection des patients dans les essais randomisés (exclusion des patients à haut risque digestif).

Le niveau de risque dans la "vraie vie", mieux appréhendé par les études observationnelles, est plus élevé. Dans une étude sur une base de population, l'incidence des complications hémorragiques chez les sujets traités par AFD était de 0,6 pour 100 patients-années avec un excès de risque deux fois supérieur à celui de la méta-analyse précédemment citée [3]. Enfin, dans une cohorte de patients à risque recrutés dans un service de cardiologie, l'incidence des complications hémorragiques sous AFD était encore deux fois supérieure, soit 1,2 pour 100 patients-années [4].

Au cours des 10 dernières années, la place des antithrombotiques dans la survenue des hémorragies digestives hautes ulcéreuses a augmenté parallèlement à leur prescription. Dans une étude de registre au Royaume-Uni, l'incidence des hémorragies digestives hautes associées à la prise d'AFD a

doublé entre 1996 et 2002 et celle des autres antithrombotiques a triplé alors qu'aucun changement significatif n'était observé pour les hémorragies hautes associées aux AINS (**fig. 2**). Dans le même temps, la mortalité par infarctus du myocarde a significativement diminué [5].

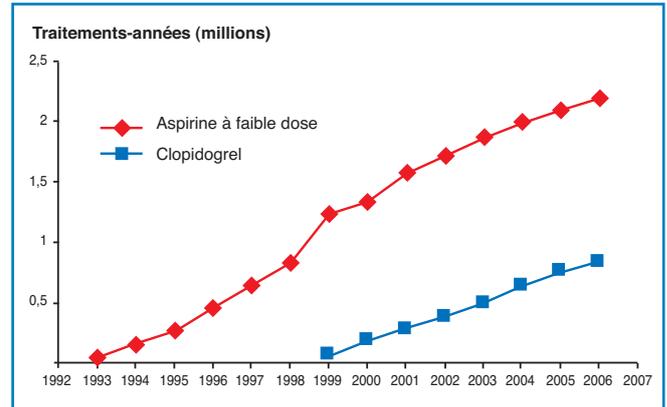


Fig. 1 : Evolution des prescriptions de traitements antiagrégants en France.

Traitements	OR (IC 95 %) pour hémorragie ulcéreuse
AFD	3,7 (3,0-4,5)
Thiénoxydines (clopidogrel-ticlopidine)	2,8 (1,9-4,2)
Antivitamines K	2,8 (2,1-3,7)
AFD + AINS non sélectifs	12,7 (7,0-23,0)
AFD + coxibs	14,5 (3,3-63,9)
AFD + thiénoxydines	16,4 (5,4-49,7)
Thiénoxydines + AINS	15,2 (4,1-56,5)
Antivitamines K + AINS	19,3 (8,2-45,3)

Tableau 1 : Risques de complications hémorragiques ulcéreuses chez des patients traités par antithrombotiques seuls ou en association : résultats de l'étude cas-témoins de Lanos et al. [2].

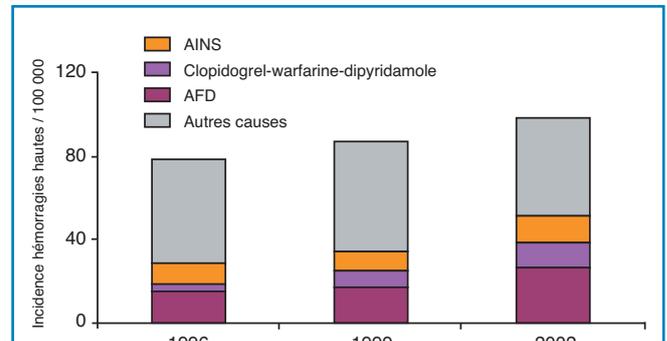


Fig. 2 : Evolution des hémorragies digestives hautes sur une base de population en Ecosse de 1996 à 2002 [5]. L'augmentation de l'incidence globale des hémorragies s'explique par l'augmentation des hémorragies hautes associées à l'aspirine faible dose ($p = 0,004$) et les autres antithrombotiques ($p < 0,001$) alors qu'il n'y a pas d'augmentation significative des cas associés aux AINS ($p = 0,25$).

Dans les études européennes les plus récentes, les hémorragies digestives hautes ulcéreuses sont associées plus d'une fois sur deux à la prise d'AINS ou d'antithrombotiques. Les hémorragies directement attribuables à ces médicaments représentent entre 30 et 40 % de l'ensemble, dont la moitié due aux antithrombotiques.

■ FACTEURS DE RISQUE

A l'échelle individuelle, le niveau de risque digestif lié à la prise d'AFD est modulé par des facteurs qui sont liés au terrain et aux associations thérapeutiques [6] (*tableau II*). Les antécédents d'UGD et notamment d'ulcère compliquent sélectionnent les patients à très haut risque d'hémorragie digestive haute. Chez les patients ayant déjà présenté une hémorragie digestive, le risque de récurrence sous AFD concerne jusqu'à 15 % des patients à 1 an. Le risque digestif de l'AFD augmente avec l'âge, mais cette aggravation reflète principalement l'effet intrinsèque de l'âge indépendamment de la prise d'aspirine [7] (*fig. 3*). En l'absence d'autres facteurs de risque, le risque d'hémorragie gastro-duodénale sévère sous AFD est faible chez les sujets de moins de 50 ans, de l'ordre de 0,2 % patients-années. Il atteint 0,5 % dans la septième décennie et 1,3 % au-delà de 80 ans (*fig. 3*).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'infection à *H. pylori* aggravait significativement le risque de complications ulcéreuses, notamment duodénales, sous AFD [8]. L'association de l'AFD à d'autres antiagrégants ou à des antivitaminés K aggrave le risque hémorragique (*tableau I*), de même que l'association aux corticoïdes et aux AINS. Chez les patients traités par AFD, la coprescription d'un AINS sélectif (coxib) expose à un risque digestif qui rejoint celui des AINS classiques. En revanche, il est bien établi que le risque hémorragique lié à l'AFD ne diffère pas selon la présentation galénique. L'existence d'un effet dose-dépendant entre 75 et 325 mg est controversée et probablement cliniquement non significatif s'il existe. Enfin, il est utile de rappeler que la toxicité de l'AFD ne s'épuise pas au fil du temps. Le risque hémorragique persiste chez les sujets traités au long cours même avec une bonne tolérance symptomatique.

Les facteurs de risque liés aux autres antithrombotiques sont moins bien connus. Deux situations à risque doivent néanmoins être soulignées : celle des associations d'antithrombotiques et celle des patients ayant des antécédents ulcéreux compliqués ou non. Des études récentes ont clairement souligné le risque élevé de récurrence hémorragique sous clopidogrel chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie ulcéreuse (cf. infra).

Facteurs liés au patient

Age > 70 ans
Antécédent d'ulcère gastro-duodénal
Infection *H. pylori*

Facteurs liés aux associations thérapeutiques

Association AFD + autres antiagrégants
Association AFD + AVK
Association AFD + AINS non sélectifs ou sélectifs
Association AFD + corticoïdes

Facteurs liés au traitement

Effet-dose 75-325 mg : controversé - peu/non significatif
Galénique : sans effet
Durée du traitement : risque constant

Tableau II : Facteurs de risque des complications hémorragiques digestives hautes sous aspirine faible dose (AFD).

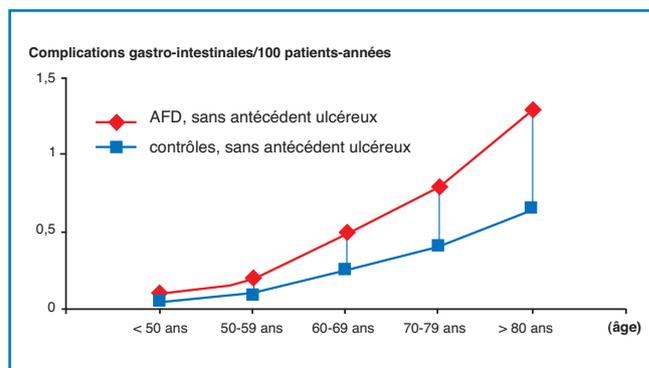


Fig. 3 : Impact de l'âge sur le risque de complications hémorragiques gastro-duodénales chez des patients sous aspirine faible dose (AFD) et des contrôles en l'absence d'antécédent ulcéreux d'après Patrono et al. [7].

■ PREVENTION DU RISQUE DIGESTIF DE L'AFD

1. – Quelles sont les indications des IPP ?

Aucune étude randomisée versus placebo n'a évalué sur une large population le bénéfice des IPP dans la prévention des hémorragies ulcéreuses liées à l'AFD. Néanmoins, il existe de nombreux arguments en faveur de leur efficacité. Des études cas-témoins ont montré que la prise d'IPP chez les patients traités par AFD au long cours était associée à une réduction significative du risque hémorragique, de l'ordre de 70 à 80 %. En accord avec ces résultats, une étude randomisée versus placebo a montré que l'esoméprazole 20 mg/j réduisait significativement le risque d'ulcère endoscopique chez des patients traités par AFD pendant 6 mois. L'incidence cumulée des UGD à 6 mois était de 1,8 % dans le groupe esoméprazole

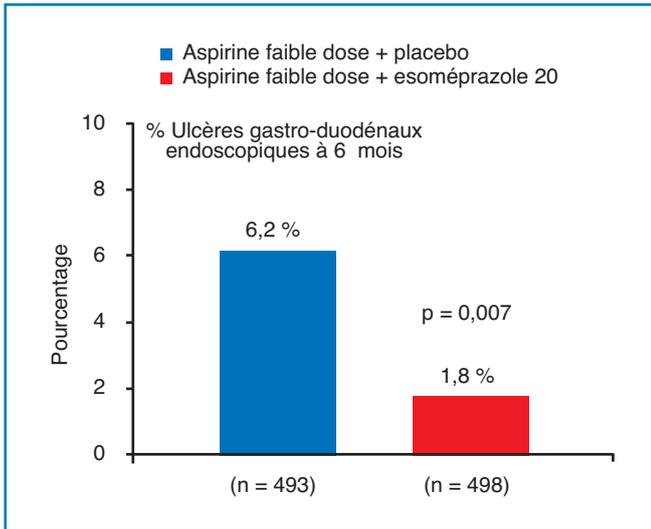


Fig. 4 : Prévention par l'esoméprazole des ulcères gastro-duodénaux endoscopiques induits par l'aspirine à faible dose. Etude prospective randomisée vs placebo chez 991 sujets de plus de 60 ans et *H. pylori* négatif traités par aspirine faible dose (75-325 mg/j) [9].

vs 6,2 % dans le groupe placebo [9] (**fig. 4**). D'autre part, deux études randomisées chez des patients à haut risque ont rapporté que l'association esoméprazole-AFD était significativement supérieure au clopidogrel seul en termes de prévention des complications hémorragiques ulcéreuses [10, 11].

Dans les deux études, les patients inclus avaient des antécédents d'UGD compliqué. Après cicatrisation et éradication de *H. pylori*, ils étaient traités soit par AFD associée à l'esoméprazole 20 ou 40 mg/j, soit par clopidogrel seul. Les résultats des deux études étaient concordants. L'incidence annuelle de la récurrence hémorragique était de l'ordre de 10 % dans les groupes clopidogrel des deux études versus moins de 1 % dans les groupes AFD esoméprazole (**fig. 5**). La différence était très significative en faveur de l'association AFD-esoméprazole. Les études IPP vs éradication de *H. pylori* détaillées ci-dessous apportent également des arguments supplémentaires en faveur de l'efficacité des IPP.

En pratique, la mise en route d'une gastroprotection par IPP apparaît justifiée chez les patients à risque : antécédent ulcéreux compliqué ou non, association de l'AFD à un autre anti-thrombotique, aux corticoïdes ou à un AINS sélectif ou non sélectif, âge > 70 ans.

2. – Quelles sont les indications de l'éradication de *H. pylori* ?

L'intérêt de l'éradication de *H. pylori* chez des patients à haut risque digestif (antécédent d'UGD compliqué) traités par AFD

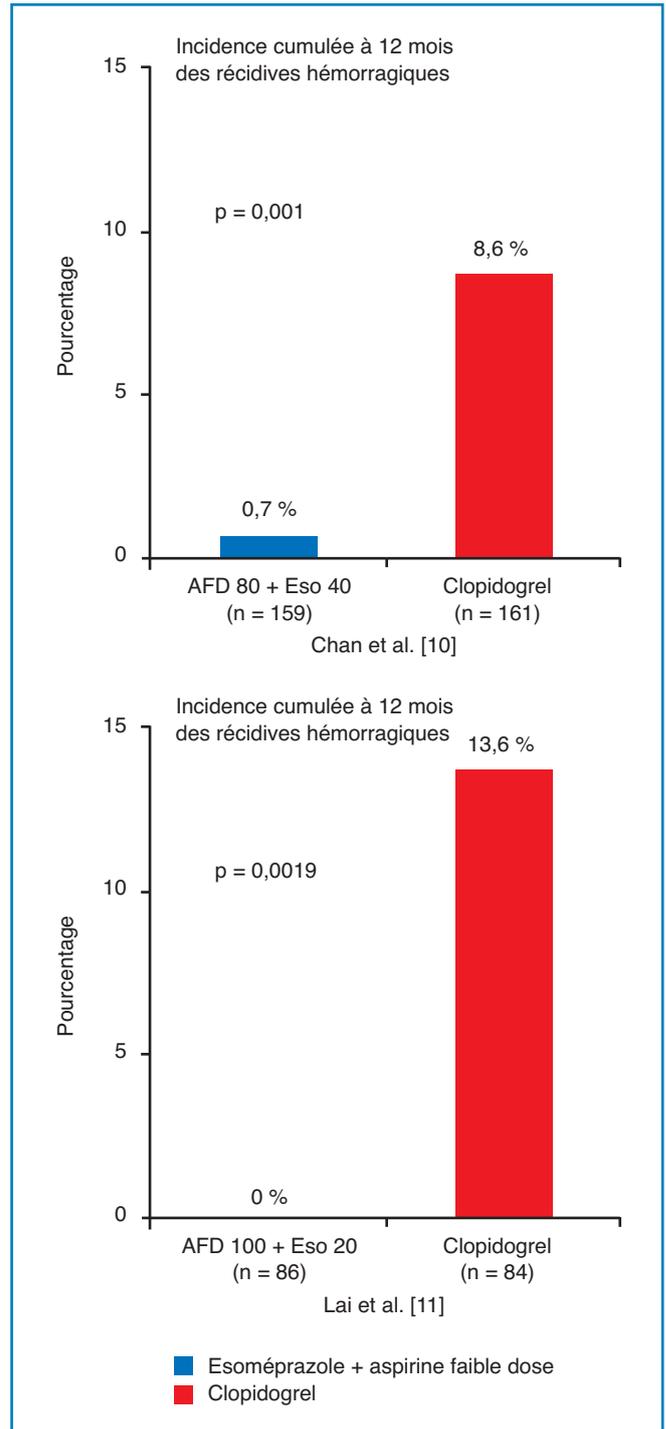


Fig. 5 : Etudes randomisées aspirine faible dose (AFD) + esoméprazole vs clopidogrel seul comparant la fréquence de la récurrence hémorragique ulcéreuse chez des patients *H. pylori* négatif ayant déjà présenté une hémorragie haute sous aspirine seule [10, 11].

a fait l'objet de deux études randomisées vs IPP [12, 13] (**fig. 6**). Dans une première étude, l'éradication seule était comparée à l'oméprazole 20 mg/j. Les probabilités de récurrence hémorra-

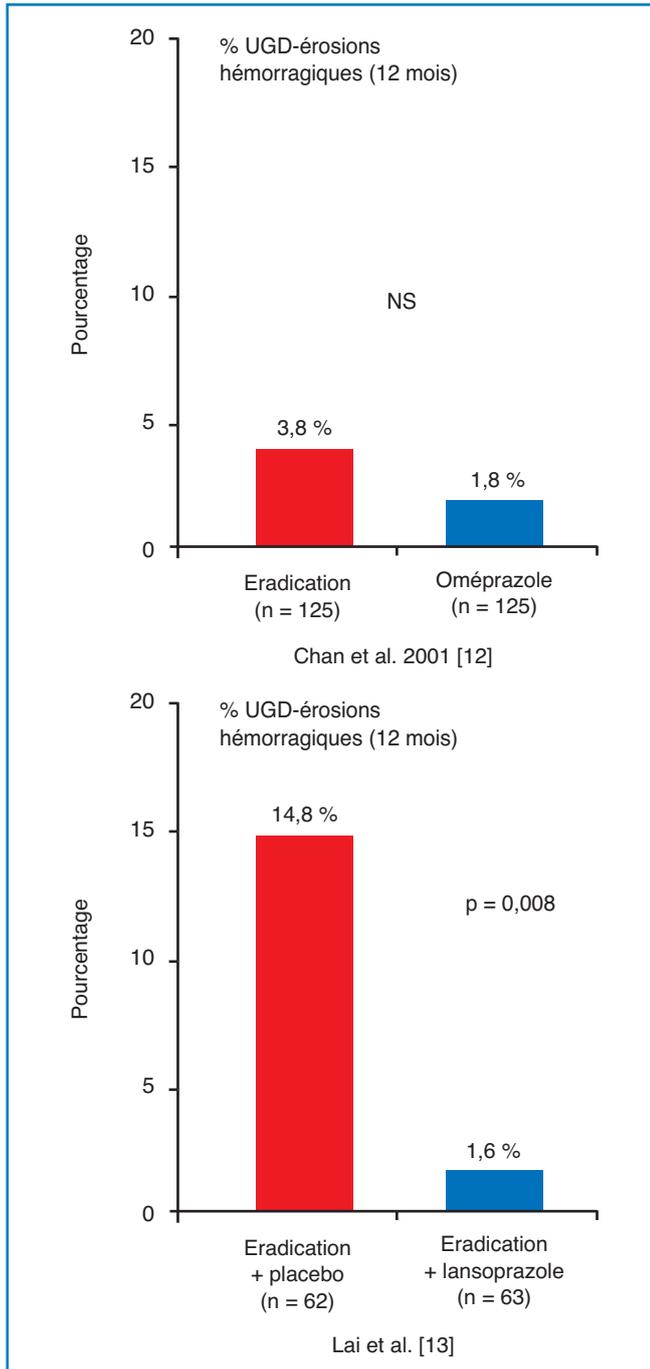


Fig. 6 : Prévention des complications ulcéreuses liées à l'aspirine à faible dose chez des patients *H. pylori* positif : résultats de deux études randomisées éradication *H. pylori* seule vs IPP [12, 13].

gique à 6 mois dans les deux groupes étaient respectivement de 1,9 % et 0,9 %, non significativement différentes [12]. Une deuxième étude a rapporté des résultats sensiblement différents. Après cicatrisation ulcéreuse et éradication, les patients poursuivaient leur traitement AFD et étaient traités soit par lanso-

- ▶ La toxicité digestive de l'aspirine persiste aux doses anti-agrégantes les plus faibles, quelle que soit la présentation galénique, et ne s'épuise pas au fil du temps.
- ▶ Une gastro-protection par IPP est recommandée chez les patients à risque : antécédent ulcéreux compliqué ou non, association de l'aspirine à faible dose à un autre antithrombotique, aux corticoïdes ou à un AINS sélectif ou non, âge supérieur à 70 ans.
- ▶ La recherche et le traitement d'une infection gastrique à *Helicobacter pylori* sont recommandés chez tous les patients ayant des antécédents d'ulcère ou d'ulcérations gastro-duodénales, mais ne dispensent pas d'un traitement complémentaire par IPP au long cours.
- ▶ Chez les patients ayant un passé ulcéreux compliqué, le clopidogrel expose à un risque élevé de récurrence hémorragique, proche de celui de l'aspirine à faible dose. L'éradication d'*H. pylori* et le traitement IPP au long cours sont indiqués quel que soit le traitement antiagrégant proposé.

prazole 30 mg/j, soit par placebo. Après un suivi médian de 12 mois, les taux de récurrences hémorragiques étaient de 14,8 % dans le groupe placebo et 1,6 % dans le groupe lansoprazole [12, 13]. Même si les récurrences hémorragiques dans le groupe placebo étaient pour moitié liées à un échec de l'éradication, cette étude indique que l'éradication seule est insuffisante chez les patients à haut risque. En pratique, il est recommandé chez les patients traités par AFD et ayant des antécédents ulcéreux de traiter une éventuelle infection à *H. pylori* et de maintenir une gastroprotection par IPP pendant toute la durée du traitement antiagrégant. Les IPP permettent de limiter le risque digestif résiduel, y compris celui lié à un échec d'éradication qui n'est pas rare en France du fait des résistances.

Faut-il étendre la recommandation d'éradication aux malades *H. pylori* positif traités par AFD et n'ayant pas d'antécédent ulcéreux ? La question est controversée. Toutefois, aucune étude ne démontre le bénéfice médico-économique d'une telle attitude qui serait très lourde et très coûteuse à mettre en œuvre. Dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît donc pas justifié de proposer un dépistage et un traitement systématiques de l'infection à *H. pylori* chez les sujets sans facteur de risque traités par AFD.

3. – Faut-il interrompre l'AFD en cas d'ulcère hémorragique ?

C'est une question importante qui divise régulièrement gastro-entérologues et cardiologues. Les résultats préliminaires d'une étude randomisée comparant la poursuite de l'AFD à son interruption chez des patients hospitalisés pour hémorragie ulcéreuse ont été rapportés récemment [14]. Tous les patients recevaient un traitement par IPP en plus d'une hém-

stase endoscopique. Dans cette étude, la poursuite de l'AFD n'entraînait pas d'augmentation significative des récurrences hémorragiques ni du recours à la chirurgie. En revanche, l'arrêt du traitement antiagrégant pendant la phase de cicatrisation se traduisait par une augmentation significative de la mortalité à 1 et 2 mois.

En pratique, chez les patients traités par AFD et ayant une hémorragie ulcéreuse, le bénéfice vasculaire de l'AFD doit être réévalué et le traitement maintenu si ce bénéfice est confirmé.

■ PREVENTION DU RISQUE DIGESTIF LIÉ AUX ANTITHROMBOTIQUES NON SALICYLES

Très peu de données sont disponibles sur la prévention des complications hémorragiques ulcéreuses liées aux antithrombotiques non salicylés. Une étude cas-témoins récente suggère toutefois l'efficacité des IPP dans cette indication. Le risque d'hémorragie ulcéreuse était de 2,1 (1,5-2,9) sous antiagrégants non salicylés seuls et de 0,9 (0,4-2,3) chez ceux recevant un traitement concomitant par IPP [15].

Pour ce qui concerne le clopidogrel, on a vu précédemment que le risque de récurrence hémorragique était élevé chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie ulcéreuse, même après éradication de *H. pylori*. En pratique, ces patients à haut risque relèvent d'une association AFD-IPP ou clopidogrel-IPP selon le niveau de bénéfice vasculaire recherché.

Pour les antivitamines K, les recommandations s'adressent aux patients ayant des antécédents ulcéreux, compliqués ou non : traitement d'une éventuelle infection à *H. pylori* et traitement complémentaire par IPP pendant toute la durée du traitement anticoagulant. Compte tenu de l'augmentation du risque hémorragique, l'association anticoagulants-AFD justifie également une protection par IPP même en l'absence d'antécédent ulcéreux.

■ CONCLUSION

La forte augmentation des prescriptions d'antithrombotiques au cours des 10 dernières années a modifié dans les pays occidentaux l'épidémiologie des hémorragies digestives hautes

iatrogènes. Le nombre de complications liées aux antithrombotiques rejoint maintenant celui des complications liées aux AINS. La prévention de ces complications repose sur une gastroprotection par IPP chez tous les patients à risque, en plus d'un traitement d'éradication de *H. pylori* chez les patients aux antécédents d'ulcère ou d'ulcérations gastro-duodénales. ■

Bibliographie

1. McQUAID KR, LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*, 2006; 119: 624-38.
2. LANAS A, GARCIA-RODRIGUEZ LA, ARROYO MT, GOMOLLON F, FEU F, GONZALEZ-PEREZ A *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*, 2006; 55: 1731-8.
3. SØRENSEN HT, MELLEMKJÆR L, BLOT WJ, NIELSEN GL, STEFFENSEN FH, MCLAUGHLIN JK, OLSEN JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 2218-24.
4. SERRANO P, LANAS A, ARROYO MT, FERREIRA IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardio-vascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16: 1945-53.
5. TAHA AS, ANGERSON WJ, KNILL-JONES RP, BLATCHFORD O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – A 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 22: 285-9.
6. LAINE L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24: 897-908.
7. PATRONO C, GARCIA RODRIGUEZ LA, LANDOLFI R, BAIGENT C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2373-83.
8. THIEFEN G, JOLLY D. Impact de l'infection à *Helicobacter pylori* sur le risque de complications gastro-duodénales des traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004; 28: C45-C57.
9. YEOMANS ND, LANAS A, LABENZ J, VELDTHUYZEN VAN ZANTEN S, VAN RENSBURG C *et al.* Prevention of low dose aspirin-associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 mg per day. *Gastroenterology*, 2006; 130: A-81.
10. CHAN FK, CHING JY, HUNG LC, WONG VW, LEUNG VK, KUNG NN *et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*, 2005; 352: 238-44.
11. LAI KC, CHU KM, HUI WM, WONG BC, HUNG WK, LOO CK *et al.* Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 860-5.
12. CHAN FK, CHUNG SCS, SUEN BY, LEE YT, LEUNG WK, LEUNG VK, WU JCY, LAU JY, HUI Y, LAI MS, CHAN HL, SUNG JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 2001; 344: 967-73.
13. LAI KC, LAM SK, CHU KM, WONG BCY, HUI WM, HU WHC, LAU GKK, WONG WM, YUEN MF, CHAN AOO, LAI CL, WONG J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*, 2002; 346: 2033-8.
14. SUNG J, LAU J, CHING J, LEUNG WK, LEE YT, WU J, LEUNG V, CHAN F. Can aspirin be reintroduced with proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis, A double blinded randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2006; 130: A44.
15. IBANEZ L, VIDAL X, VENDRELL L, MORETTI U, LAPORTE JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23: 235-42.