



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**L'Interne des Hôpitaux des Armées
Edouard LOTTE**

le 31 janvier 2013

**Pertinence des indications des antiagrégants plaquettaires
dans une population de patient ayant présenté une
hémorragie digestive. Etude rétrospective à l'HIA Legouest**

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Président du jury

Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE

Juge

Monsieur le Professeur Jean-Marc BOIVIN

Juge

Monsieur le Médecin en chef CORBERAND

Directeur de thèse

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**L'Interne des Hôpitaux des Armées
Edouard LOTTE**

le 31 janvier 2013

**Pertinence des indications des antiagrégants plaquettaires
dans une population de patient ayant présenté une
hémorragie digestive. Etude rétrospective à l'HIA Legouest**

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE

Monsieur le Professeur Jean-Marc BOIVIN

Monsieur le Médecin en chef CORBERAND

Président du jury

Juge

Juge

Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

- Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER -
- Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel SCHMITT
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER -
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Michel WAYOFF

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et président de jury

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'hépatologie et de gastro-entérologie

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE

Professeur de cardiologie et de pathologies vasculaires

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et
de l'intérêt que vous avez témoigné pour notre travail. Nous vous prions
d'accepter nos sincères remerciements*

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Jean-Marc BOIVIN

Professeur des universités de médecine générale

Nous vous faites l'honneur d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Nous avons bénéficié au cours de notre formation de vos compétences et de la rigueur de vos enseignements. Soyez assuré de notre grande reconnaissance et de notre profond respect

A notre juge

Monsieur le Médecin en chef Damien CORBERAND

Praticien certifié en hépatologie et gastro-entérologie

Vous nous avez fait l'immense honneur de diriger cette étude, vous avez permis la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, vos conseils, votre patience, votre bonne humeur, ainsi que pour la confiance que vous nous avez accordée tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Maurice VERGOS

Directeur de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon vermeil

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Didier CAVALLO

Directeur adjoint de l'École du Val de Grâce

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

Mes remerciements s'adressent aussi à :

Monsieur le Médecin en chef Philippe REY

Pour votre accueil, votre formation au cours de notre stage dans le service des maladies digestives, ainsi que pour la relecture et correction de cette étude, veuillez accepter l'expression de notre sincère et profonde reconnaissance.

Monsieur le Médecin en chef Jean-Jacques CHAPUS

Nous vous remercions pour l'ensemble des connaissances acquises grâce à vos conseils et votre exemple. Vous m'avez permis de progresser au quotidien et surtout de devenir un meilleur médecin.

Monsieur le Médecin en chef Henri LE HOT

Nous vous remercions pour votre soutien, et votre formation dans le service d'accueil des urgences de l'HIA Legouest

Monsieur le Médecin principal Nicolas JUZAN

Les six mois passés à vos côtés sont ceux où j'ai véritablement découvert, et appris mon futur métier. Je vous remercie pour votre disponibilité, les compétences que vous avez essayées de me transmettre, et le temps que vous avez accordé pour faire de mon stage en unité une expérience inoubliable.

Madame Anne-Cécile MASSON

Pour votre disponibilité, votre compétence, votre gentillesse, veuillez accepter mes sincères remerciements

Madame Barbara ANDREANI

Pour votre suivi dans l'avancée de ce travail, vos conseils, et votre soutien, veuillez accepter ma gratitude.

A mes parents,

Merci de m'avoir offert une enfance merveilleuse. Merci de m'avoir permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous, et vous en remercie.

A Armand,

Merci d'avoir réussi à me supporter pendant toute notre jeunesse, et d'être si proche de moi.

A Hubert,

Parce que tout simplement tu es une personne excellente. Même si l'on sait qui sera colonel en premier.

A Marie Stéphane,

Maf, tu es et resteras toujours ma sœur préférée, je serai toujours là pour toi.

A mes grands parents,

Merci de tout l'amour que vous m'avez apporté.

A Pep,

Merci pour tous ces moments inoubliables, pour tous ces souvenirs qui resteront gravés à jamais. Merci d'être encore là pour moi aujourd'hui.

A l'ensemble des médecins généralistes ayant participé à l'étude

A Louis, Hélène, Ludivine, Mathieu, Nini, Ninon, Chuck :

Merci d'avoir rendu mes études en médecine inoubliables, et merci à Louis, de m'avoir fait découvrir un pays d'émotion.

A l'ensemble du secteur pilote, et de la boate

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Liste des abréviations.....	20
Introduction.....	21
I. Mise au point des connaissances	23
I.1. Les hémorragies digestives	23
I.1.1. Les hémorragies digestives hautes.....	23
I.1.1.1. L'ulcère gastroduodénal.....	24
I.1.1.2. Les ruptures de varices oesophagiennes.....	24
I.1.2. Les hémorragies digestives basses.....	25
I.1.2.1. Les hémorragies coliques.....	26
I.1.2.2. Les hémorragies intestinales.....	29
I.1.3. Les hémorragies digestives occultes.....	31
I.2. Les antiagrégants plaquettaires.....	33
I.2.1. les inhibiteurs de la COX 1.....	33
I.2.1.1. Les inhibiteurs irréversibles de la COX 1 : l'acide acétylsalicylique.....	33
I.2.1.1.a. La physiologie.....	33
I.2.1.1.b. Les indications.....	34
I.2.1.1.b.1. Prévention primaire de la maladie athéromateuse.....	34
I.2.1.1.b.2. Prévention primaire des cardiopathies emboligènes.....	37
I.2.1.1.b.3. Prévention secondaire de la maladie athéromateuse.....	38
I.2.1.1.b.4. Les autres maladies prothrombotiques non athéromateuses.....	38
I.2.1.2. Les inhibiteurs réversibles de la COX 1 : AINS.....	40
I.2.1.2.a. La physiologie.....	40
I.2.1.2.b. Les indications.....	40
I.2.2. Les inhibiteurs irréversibles des récepteurs à l'ADP.....	41
I.2.2.1. La physiologie.....	41
I.2.2.2. Les indications.....	43
I.2.3. Les inhibiteurs réversibles des récepteurs à l'ADP.....	45
I.2.3.1. La physiologie.....	45
I.2.3.2. Les indications.....	46
I.2.4. Les inhibiteurs de recapture de l'Adénosine et des phosphodiesterases.....	46
I.2.4.1. La physiologie.....	46
I.2.4.2. Les indications.....	47
I.2.5. Les inhibiteurs de l'interaction fibrinogène GPIIb-IIIa.....	47
I.2.5.1. La physiologie.....	47
I.2.5.2. Les indications.....	48
I.2.6. Les analogues stables de la prostacycline.....	49
I.2.6.1. La physiologie.....	49
I.2.6.2. Les indications.....	50

I.2.7. Les autres antiagrégants plaquettaires.....	50
I.3. La toxicité digestive des traitements antiagrégants plaquettaires.....	51
II. Matériel et méthodes	56
III. Résultats	60
III.1. La population de l'étude	60
III.2. Les données des trois groupes de l'étude	66
III.3. La gravité des hémorragies digestives dans cette étude	70
IV. Discussion	74
IV.1. La population de l'étude.....	74
IV.2. Analyse des trois groupes de l'étude	78
IV.3. La gravité des hémorragies digestives dans cette étude.....	81
IV.4. Les points faibles de l'étude.....	82
Conclusion	84
Bibliographie	85
Annexes	93
Annexe 1 : Echelle SCORE.....	93
Annexe 2 : Tableau pour le calcul du score CHA ₂ DS ₂ -VASc	94

Liste des abréviations

AAS : Acide Acétylsalicylique

ADP : Adénosine Diphosphate

AFD : Acide acétylsalicylique à Faible Dose

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur Le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

COX 1 : Cyclo oxygénase de type 1

COX 2 : Cyclo oxygénase de type 2

ESC : European Society of Cardiology

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

GPIIbIIIa : Glycoprotéine 2b et 3a

HAS : Haute Autorité de Santé

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PGG2 : Prostaglandine G2

PGH2 : Prostaglandine H2

SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive

Introduction

En France, à l'heure actuelle, les différents traitements médicamenteux, en particulier leurs effets secondaires font l'objet d'une surveillance de plus en plus rigoureuse. L'analyse du rapport bénéfice/risque est indispensable avant chaque prescription d'un médicament. Ainsi lors de l'initiation d'un traitement, son bénéfice, c'est à dire le gain apporté pour le patient sur différents critères comme la morbi-mortalité, doit non seulement être démontré, mais il doit aussi être supérieur à ses risques, c'est à dire à la probabilité de survenue d'effets secondaires. L'affaire récente du MEDIATOR® montre l'attention portée par la population et les médias sur ce sujet, amenant donc une vigilance accrue de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Les antiagrégants plaquettaires sont des traitements qui ont prouvé un bénéfice notamment dans les maladies cardiovasculaires [1]. Des recommandations établies à partir d'essais thérapeutiques encadrent leur prescription. Elles sont là pour aider le médecin prescripteur à identifier les situations dans lesquelles les antiagrégants apportent un bénéfice. Ces traitements exposent le patient à des effets secondaires. Lorsque le traitement est prescrit en dehors des recommandations, le patient présente toujours le même risque d'événements indésirables, mais il lui apporte plus ou moins de bénéfice : la balance bénéfice risque peut alors s'inverser.

Une proportion significative de la population française est sous traitement antiagrégant (5,6%) [2]. Ces traitements sont responsables d'une augmentation du

risque hémorragique, dont celui de survenue d'hémorragie digestive [3, 4]. Il n'existe pas de donnée dans la littérature sur le nombre de patients traités par antiagrégant plaquettaire en dehors des recommandations. L'objectif de cette étude rétrospective est donc d'évaluer le nombre de prescriptions non pertinentes chez les patients hospitalisés à l'HIA Legouest de 2007 à 2011 et ayant présenté une hémorragie digestive haute ou basse alors qu'ils suivaient un traitement antiagrégant.

I. Mise au point des connaissances

I.1. Les hémorragies digestives

I.1.1. Les hémorragies digestives hautes

L'incidence en France des hémorragies digestives hautes est de 143/100000. L'âge médian est 70 ans [5, 6]. Nous retrouvons une prédominance masculine avec un ratio homme/femme compris entre 1,2 et 3,3 [7]. Cependant, dans certaines études, ce ratio se rapproche de 1 avec le vieillissement de la population [8]. Si l'incidence des hémorragies digestives hautes diminue dans la population générale, elle augmente en revanche chez les patients de plus de 75 ans [9]. Cette évolution peut être expliquée par le vieillissement de la population, la fréquence de l'infection à *Helicobacter pylori*, et la consommation de médicaments gastrotoxiques [10]. La mortalité des hémorragies digestives hautes est de 3,1 à 14% selon les études [6, 9].

Les étiologies des hémorragies digestives hautes sont multiples (Figure 1). Deux causes sont responsables de la moitié des cas : l'ulcère gastroduodénal hémorragique et l'hypertension portale avec notamment la rupture de varices oesophagiennes. Les autres causes sont par ordre de fréquence : l'oesophagite, le syndrome de Mallory Weiss, les gastrites et duodénites, et enfin les causes autres parmi lesquelles on retrouve les tumeurs malignes, l'ampullome vaterien, l'ulcère de Dieulafoy, les angiodysplasies, et les fistules aortodigestives. Environ 4% des étiologies restent inconnues [11].

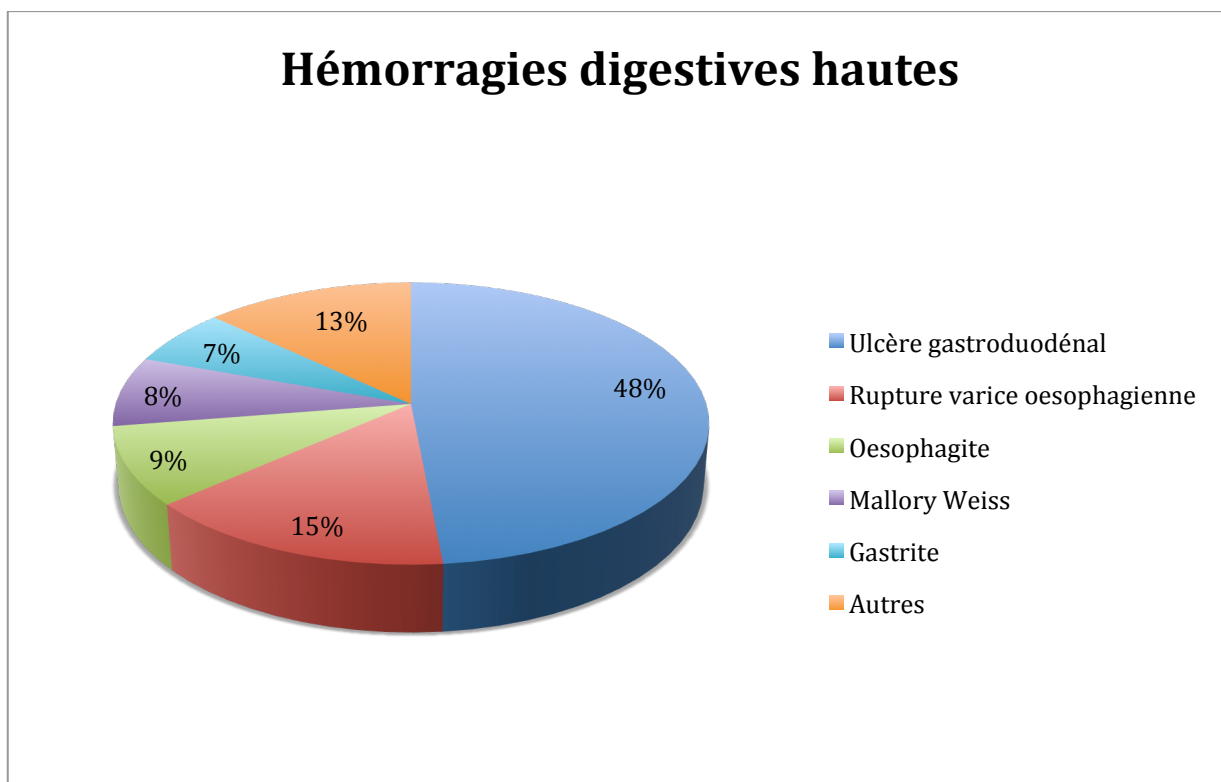
I.1.1.1. L'ulcère gastroduodénal

L'incidence de l'hémorragie digestive d'origine ulcéreuse a diminué de 20% au cours des dix dernières années [5]. En revanche, la mortalité et la récurrence hémorragique n'ont connu aucune amélioration, la mortalité est restée stable à 14% et la récurrence ulcéreuse est passée de 22% à 20% [5]. Cette stabilité a deux explications. Tout d'abord, parmi les patients admis pour ulcère hémorragique au cours des 10 dernières années, on retrouve une augmentation de la proportion de personnes âgées, et donc porteuses de comorbidités [12]. Ensuite 50% des malades ayant une hémorragie d'origine ulcéreuse sont des consommateurs d'Acide Acétylsalicylique (AAS) ou d'Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Si l'infection par *Helicobacter pylori* est un facteur de risque indépendant de l'ulcère gastrique [13], son rôle dans la survenue d'hémorragie digestive haute chez des patients sous antiagrégants plaquettaires est discuté [14].

I.1.1.2. Les ruptures de varices oesophagiennes

L'hémorragie par rupture de varice représente 3,1% à 14% des hémorragies digestives hautes. L'âge moyen des patients est inférieur à celui des autres causes d'hémorragie digestive, et le sex-ratio homme/femme est plus élevé [15]. Contrairement aux ulcères hémorragiques, la fréquence des hémorragies par rupture de varice est stable [5, 9].

Figure 1 : les différentes étiologies d'hémorragies digestives hautes



I.1.2. Les hémorragies digestives basses

Les hémorragies digestives basses sont en rapport avec le saignement d'une lésion située au delà de l'angle de Treitz. Elles peuvent se diviser en deux catégories, les hémorragies intestinales et les hémorragies coliques. Elles sont d'origine colique dans 90% des cas [16].

L'incidence en France des hémorragies digestives basses est de 25/100000, soit environ 15000 nouveaux cas par an. L'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge. Leur mortalité est d'environ 5% [16], le sex-ratio est de 1, et l'âge moyen est 72 ± 16 ans [17].

I.1.2.1. Les hémorragies coliques

Les étiologies des hémorragies coliques sont par ordre de fréquence décroissant les saignements diverticulaires, les colites, les angiodysplasies, les hémorragies secondaires à une polypectomie, les causes vasculaires et d'autres causes plus rares (Figure 2).

Les hémorragies diverticulaires sont responsables d'environ 30% des hémorragies coliques [18]. Les diverticules sont des hernies de la muqueuse et de la sous-muqueuse, à travers les couches musculaires de la paroi au niveau de zone de faiblesse correspondant au point de pénétration des vaisseaux droits. Les hémorragies sont liées à des érosions intra-murales des artérioles marginales, secondaires à l'agression mécanique répétée des stercolithes. Parmi les diverticuloses coliques, 3 à 5% sont compliquées d'hémorragies, ce qui représente 13% des complications de la diverticulose colique. Le saignement cède spontanément dans 80 à 90% des cas [16, 19]. Un reflet de la gravité est la nécessité d'un recours à une transfusion sanguine dans la prise en charge du patient. Du fait de sa prévalence élevée dans la population générale, la découverte d'une diverticulose colique lors d'une coloscopie pour hémorragie digestive basse ne suffit pas à affirmer l'origine diverticulaire de l'hémorragie. La diverticulose colique est présente chez 30% des patients de plus de 50 ans, 50% des patients de plus de 70 ans, et 66% des patients de plus de 85 ans [20]. Les hémorragies peuvent être dues à des diverticules du colon droit comme du colon gauche.

Les colites sont responsables d'environ 20% des hémorragies coliques. Il s'agit de colites infectieuses, de maladies inflammatoires de l'intestin, de colites médicamenteuses, ou plus rarement de colite de diversion [21, 22]. Les hémorragies digestives abondantes, sont un peu plus fréquentes en cas de maladie de Crohn qu'au décours de la rectocolite hémorragique [23].

Les angiodysplasies digestives définies par une altération acquise des structures vasculaires de la paroi digestive sont responsables de 3 à 12% des hémorragies coliques. Il s'agit le plus souvent d'une affection dégénérative du sujet âgé. Le diagnostic de certitude peut être difficile du fait de son association fréquente avec une diverticulose colique. L'évolution des angiodysplasies digestives hémorragiques se fait vers l'amélioration spontanée avec des épisodes hémorragiques de moins en moins fréquents [24]. Les angiodysplasies coliques non hémorragiques sont peu à risque de saignement [25].

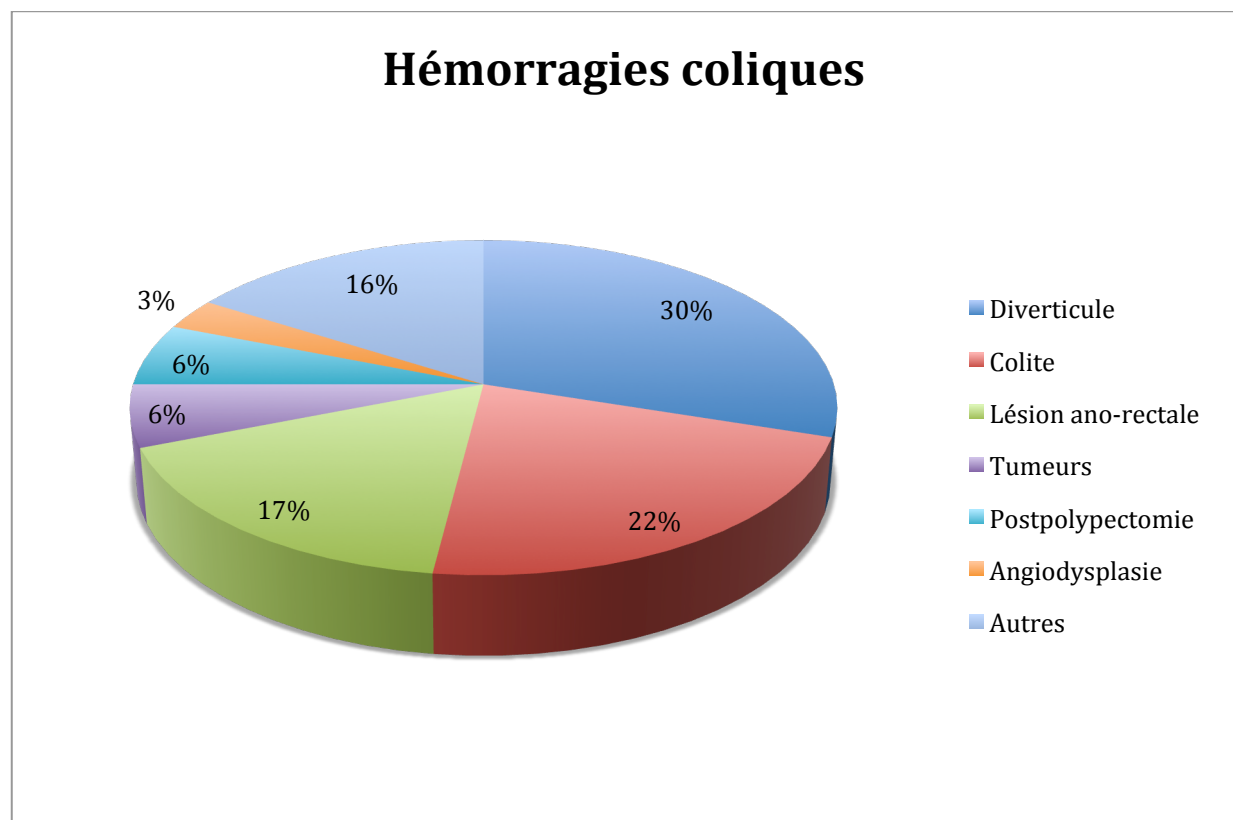
Les hémorragies dans les suites d'une polypectomie sont responsables de 6% des hémorragies coliques [26, 27, 28, 29]. Il s'agit d'un diagnostic facile à évoquer compte tenu du contexte clinique. Le traitement par AAS ou clopidogrel, n'augmente pas le risque hémorragique. Cependant une double antiagrégation plaquettaire (clopidogrel et AAS), ou un traitement par AINS associé à l'antiagrégation plaquettaire, augmente ce risque. La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) a établi des recommandations concernant l'arrêt des antiagrégants plaquettaires en fonction des gestes endoscopiques [30]. La reprise d'une anticoagulation dans la semaine après la polypectomie est associée à un risque important de saignements post polypectomies. De

plus, le risque hémorragique est augmenté avec la taille du polype réséqué. La technique utilisée ne modifie pas le risque hémorragique.

Les causes vasculaires sont responsables de 3 à 9% des hémorragies coliques. Il s'agit surtout de la colite ischémique. Elle survient chez des malades ambulatoires, le pronostic est alors favorable.

Les autres causes d'hémorragies digestives basses comprennent les lésions tumorales bénignes et malignes (2 à 26%) [21], les hémorroïdes, les rectites radiques, l'ulcération de Dieulafoy, et l'endométriose.

Figure 2 : Les différentes étiologies d'hémorragies coliques



I.1.2.2. Les hémorragies intestinales

Les hémorragies intestinales ne sont souvent pas diagnostiquées par la fibroscopie oeso-gastro-duodénale et par l'ileocoloscopie. Environ 5% des hémorragies digestives sont en rapport avec une anomalie de l'intestin grêle. Deux cas de figures se présentent : celui d'une hémorragie digestive dont la cause n'est pas élucidée après la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale et d'une iléocoloscopie, on parle alors d'hémorragie digestive obscure ; et le cas où malgré l'absence d'un saignement extériorisé une cause digestive de saignement dite occulte est évoquée. Une cause colique ou gastrique peut être responsable d'une hémorragie occulte, néanmoins l'étiologie d'une telle hémorragie est souvent intestinale. En effet, 5% des hémorragies digestives échappent à la Fibroscopie oeso-gastro-duodénale et à l'iléocoloscopie [31, 32]. Il s'agit par définition d'hémorragies digestives obscures.

Leur mortalité est de 10% ce qui est supérieur à celle des hémorragies digestives hautes ou coliques, leurs étiologies sont multiples [31]. La vidéocapsule endoscopique, véritable révolution technologique diagnostique, a permis de mieux évaluer la fréquence des différentes lésions responsables. Les différentes séries retrouvent par ordre de fréquence, les anomalies vasculaires, les lésions inflammatoires et médicamenteuses, les causes tumorales et enfin d'autres étiologies plus rares dont le diverticule de Meckel (figure 3) [33].

Les anomalies vasculaires sont responsables de 60 à 80% des hémorragies intestinales [34]. Elles regroupent les angiodysplasies, principales étiologies d'anémie d'origine intestinale [35, 36], les ectasies veineuses ou phlébectasies, les malformations

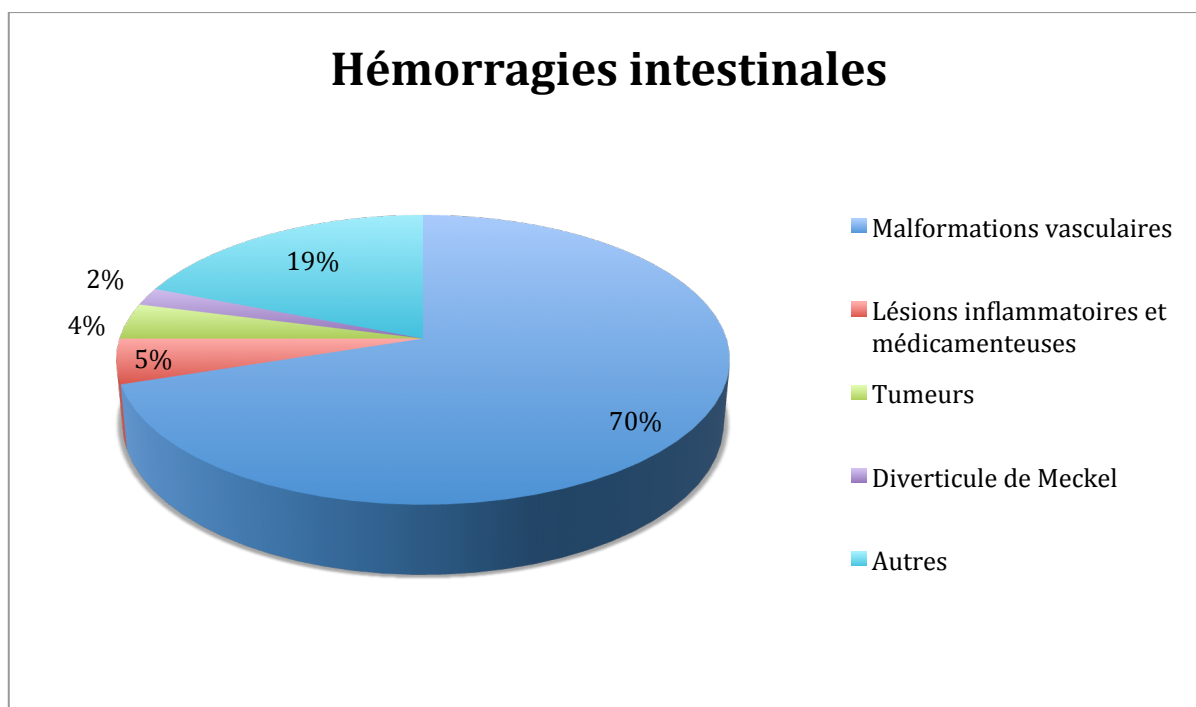
artério-veineuses, les télangiectasies de la maladie de Rendu-Osler, les tumeurs vasculaires de l'enfant et de l'adulte jeune.

Les ulcérations grêliques représentent la troisième cause de saignement intestinal. Les deux étiologies principales sont les lésions inflammatoires et les lésions induites par des médicaments. Elles ne dépassent pas 5% des cas d'hémorragie d'origine intestinale [37]. Il peut s'agir d'une maladie de Crohn ou d'ulcération d'origine médicamenteuse dont la fréquence est difficile à évaluer. Les principaux responsables sont les AINS avec l'apparition de nouvelles lésions intestinales dans 68 à 75% des patients après la prise de 150 mg/j de diclofenac pendant 15 jours [38].

Les tumeurs les plus fréquemment révélées par un saignement intestinal sont les adénocarcinomes, les lymphomes, les tumeurs endocrines et les tumeurs stromales (GIST) [39]. Il s'agit parfois de localisations secondaires de tumeurs primitives cutanées (mélanome) ou bronchiques [40]. Un quart des tumeurs intestinales quel qu'en soit la cause est diagnostiqué suite à un saignement digestif.

Les causes plus rares regroupent le diverticule de Meckel, étiologie classique à évoquer chez l'adulte jeune, représentant 2% des hémorragies d'origine intestinale [37], les fistules artério-duodénales secondaires à une prothèse vasculaire, les artères anormalement persistantes au niveau de la muqueuse intestinale.

Figure 3 : Les différentes étiologies d'hémorragies intestinales



I.1.3. Les hémorragies digestives occultes

Une hémorragie occulte est une hémorragie chez un patient avec une anémie ferriprive dont l'étiologie est supposée digestive malgré l'absence d'un saignement extériorisé. L'étiologie de ces hémorragies est souvent intestinale.

Plusieurs examens diagnostics existent pour ce type d'hémorragie. Tout d'abord l'enteroscopie poussée qui est utile pour des lésions situées sur le premier mètre du jejunum ou les 50 derniers centimètres d'iléon.

Ensuite la videocapsule endoscopique. Il s'agit de la méthode non invasive la plus utilisée à l'heure actuelle dans la stratégie diagnostique de l'hémorragie intestinale obscure ou occulte. La videocapsule endoscopique est plus sensible que l'entéroscopie

poussée avec un apport diagnostique différentiel toutes lésions confondues de 35% dans la méta-analyse de Triester et al [35].

Enfin le dernier examen possible est l'entéroscopie à double ballon. Il s'agit d'un examen long, effectué sous contrôle radiologique, à la morbidité non nulle mais qui permet la réalisation de biopsies et éventuellement un traitement endoscopique.

Il est possible aussi de réaliser des examens radiologiques : tomodensitométrie spiralée, entéro-scanner, entéro-Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM).

Les différentes étiologies des hémorragies digestives hautes et basses sont retranscrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : les différentes étiologies d'hémorragies digestives

hémorragies digestives					
hémorragies digestives hautes	%	hémorragies coliques	%	hémorragies intestinales	%
Ulcère gastroduodéal	48,5	Diverticule	30	Malformations vasculaires	70
Rupture varice oesophagienne	15	Colite	22	Lésions inflammatoires et médicamenteuses	5
Oesophagite	9	Lésion ano-rectale	17	Tumeurs	4
Mallory Weiss	8	Tumeurs	6	Diverticule de Meckel	2
Gastrite	6,5	Postpolypectomie	6	Autres	19
Autres	13	Angiodysplasie	3		
		Autres	16		

I.2. Les antiagrégants plaquettaires

Les traitements antiagrégants plaquettaires sont incontournables en pathologie cardiovasculaire. Il en existe cinq catégories différentes.

I.2.1. les inhibiteurs de la COX 1

I.2.1.1. Les inhibiteurs irréversibles de la COX 1 : l'acide acétylsalicylique

I.2.1.1.a. La physiologie

L'aspirine ou acide acétylsalicylique (AAS) est un inhibiteur irréversible de l'enzyme cyclo oxygénase, qui permet le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines primaires ; ces prostaglandines primaires (Prostaglandine H₂ (PGH₂) et Prostaglandine G₂ (PGG₂)) permettent la formation de thromboxane A₂ (puissant agent thrombotique et vasoconstricteur) par les plaquettes circulantes, mais aussi de prostacycline par les cellules endothéliales. L'AAS est de façon prioritaire inhibiteur de la cyclo oxygénase de type 1 (COX 1) et à moindre degré de la cyclo oxygénase de type 2 (COX 2). Des doses de 20 à 325 mg entraînent une inhibition de l'activité enzymatique de 30 à 95%. Au delà de 325 mg, l'activité inhibitrice n'augmente que très peu, et l'effet sur l'agrégation plaquettaire est à peu près identique. L'effet inhibiteur ne s'épuise pas au cours de traitements prolongés et l'activité enzymatique reprend progressivement au fur et à mesure du renouvellement des plaquettes 24 à 48 heures après arrêt du traitement. Le renouvellement du pool plaquettaire est de l'ordre de 10% par jour. Cependant, l'hémostase primaire n'est complètement corrigée que lorsque l'ensemble des plaquettes a été renouvelé, soit 7 à 10 jours. L'AAS allonge le temps de saignement d'environ 50 à 100 % en moyenne, mais des variations individuelles peuvent être

observées. L'acétylsalicylate de lysine se dissociant instantanément et totalement dans l'eau, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal. L'AAS est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique ; le taux sanguin maximal est atteint en 30 à 40 min selon que le sujet est à jeun ou non. Les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques et sont transformés au niveau hépatique (conjugaison et hydroxylation) en métabolites inactifs. L'ensemble des métabolites, de même que l'AAS, sont éliminés par voie rénale. La clairance augmente avec le pH urinaire. Le caractère saturable de la glucuroconjugaison sur la fonction acide de l'acide salicylique, et de la glycuroconjugaison sur la fonction phénol, est responsable d'une cinétique d'accumulation dont il y a lieu de tenir compte lors de traitements prolongés à posologies élevées : la demi-vie d'élimination de l'AAS est dose-dépendante.

I.2.1.1.b. Les indications

En France, il s'agit à l'heure actuelle de la molécule la plus prescrite dans la maladie cardiovasculaire [41], 5,6% de la population est traitée par Acide acétylsalicylique à Faible Dose (AFD), soit moins de 300 mg par jour [42]. Si, en prévention secondaire, des méta-analyses ont prouvé le bénéfice dans la réduction de la morbidimortalité [1], la prescription d'une antiagrégation en prévention primaire est controversée.

I.2.1.1.b.1. Prévention primaire de la maladie athéromateuse

Tout d'abord dans la maladie athéromateuse, en prévention primaire, d'après les recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juin 2012

sur le bon usage des agents antiagrégants plaquettaires, l'AAS est indiqué lorsque le risque d'évènement cardiovasculaire fatal sur les dix prochaines années est évalué à plus de 5% [43]. Cette probabilité peut s'évaluer grâce au SCORE de l'European Society of Cardiology (ESC) (annexe 1) [44].

L'AAS est envisageable en prévention primaire chez les diabétiques à risque cardiovasculaire élevé et qui n'ont pas un risque de saignement supérieur à la normale (pas d'antécédent d'hémorragie gastro duodénale, pas d'antécédent d'ulcères gastroduodénaux, pas de prise concomitante de médicament susceptible d'induire un saignement).

Les diabétiques sont à risque cardiovasculaire élevé dans trois situations :

- Si il existe une microalbuminurie confirmée, une protéinurie, ou une maladie coronaire silencieuse documentée.
- Si deux facteurs de risques cardiovasculaires sont retrouvés parmi les suivants :
 - l'âge (supérieur à 50 ans pour les hommes et supérieur à 60 ans pour les femmes)
 - une durée d'évolution du diabète supérieure à 10 ans
 - une hypertension artérielle
 - un tabagisme actif
 - une dyslipidémie
 - des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce.

- Si le calcul du risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans est supérieur à 5%.

De faibles doses d'AAS peuvent être discutées, en l'absence d'un risque élevé de saignement, chez les diabétiques à risque cardiovasculaire intermédiaire, à savoir les patients normoalbuminuriques, sans maladie coronarienne silencieuse mais ayant un des facteurs de risque rappelés dans le paragraphe précédent. Le calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans est recommandé, justifiant l'AAS si le risque cardiovasculaire fatal est entre 2,5 et 10 %.

Dans une population diabétique, l'AFD ne réduit pas le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en prévention primaire, et le bénéfice dans la survenue d'évènement coronarien est modeste et non significatif. Le nombre relativement restreint d'étude incite à la prudence pour ce qui est de la place du traitement par AFD en prévention primaire d'évènements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques. Le bénéfice attendu de l'AFD chez le diabétique n'excède pas le risque d'évènements hémorragiques majeurs, surtout pour les patients à risque cardiovasculaire faible et chez les patients dont l'âge est supérieur à 70 ans avec un risque hémorragique majeur [45]. L'administration d'AAS en l'absence d'évènement cardiovasculaire avéré n'a pas prouvé son efficacité [46].

Dans le cadre de l'athérome infraclinique, la découverte d'une plaque artérielle lors d'un dépistage symptomatique, n'indique pas la prescription d'un traitement antiplaquettaire si le risque cardiovasculaire n'est pas élevé.

I.2.1.1.b.2. Prévention primaire des cardiopathies emboligènes

Dans le cadre des troubles du rythme supraventriculaire, l'ESC a établi en 2010 un score encadrant les indications de l'AAS et des autres anticoagulants (score CHAD₂DS₂VASc) (annexe 2) [47]. On peut retenir que si le score est égal à 0, l'indication n'est pas formelle mais représente une alternative possible pour le praticien. Un score égal à 1 indique préférentiellement un traitement par antivitamine K (AVK), cependant une alternative par AAS est possible. Dans tous les cas où le score est supérieur à 1, seul les AVK sont recommandés. L'AAS est prescrit dans ces situations seulement lors de l'existence d'une contre-indication formelle aux AVK.

Dans le cas du foramen ovale perméable non fermé, le traitement par AAS est recommandé uniquement après un accident vasculaire cérébral. Lorsque le foramen oval perméable est fermé de manière interventionnelle, un traitement par antiplaquettaire au long cours est indiqué.

Dans le cadre des remplacements valvulaires, l'AAS est préconisé pour les patients avec une bioprothèse aotique implantée par voie percutanée. Dans les bioprothèses chirurgicales aortiques ou mitrales, et les prothèses mécaniques, l'AAS est recommandé en association aux AVK seulement lorsqu'il existe une autre indication formelle d'antiagrégation plaquettaire.

Enfin dans les cardiopathies hypokinétiques avec dysfonction ventriculaire gauche sévère, le traitement antiplaquettaire n'est pas recommandé.

I.2.1.1.b.3. Prévention secondaire de la maladie athéromateuse

L'AAS est indiqué en prévention secondaire après un accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. L'objectif de la prescription d'AAS est d'améliorer le pronostic en réduisant la morbimortalité, après un infarctus du myocarde, dans le cadre de l'angor stable et instable, lors de l'angioplastie coronaire transluminale et après un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué. L'AFD est aussi indiquée dans les autres localisations symptomatiques de la maladie athéroscléreuse, que ce soit au niveau vertébral, intracrânien, carotidien ou de la crosse de l'aorte. Enfin, l'AAS est recommandé en première intention dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) symptomatique.

I.2.1.1.b.4. Les autres maladies prothrombotiques non athéromateuses

L'AAS peut être utilisé dans certaines vascularites (Kawasaki, maladie de Behcet), dans le syndrome des anticorps antiphospholipides, ou dans la maladie de Vaquez.

Le traitement antiplaquettaire n'est pas indiqué dans la maladie thromboembolique veineuse.

Les indications de l'AAS sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 Rappel des différentes indications d'un traitement par AFD

Indications d'un traitement par AFD	
Indications formelles :	- Prévention secondaire après un accident myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose - AOMI symptomatiques - Localisations symptomatiques de la maladie athéroscléreuse. - Prévention du risque thromboembolique dans le cadre des troubles du rythme supraventriculaire avec un score CHADS2VASc égal à 1 - Bioprothèses aortiques implantées par voie percutanée
Indications à discuter aux cas par cas :	- Prévention primaire chez un diabétique à risque cardiovasculaire élevé - Prévention primaire chez un patient avec un risque d'accident lié à l'athérosclérose à 10 ans supérieur à 5% - Vascularite, maladie de Vaquez, syndrome des anticorps antiphospholipides

I.2.1.2. Les inhibiteurs réversibles de la COX 1 : AINS

I.2.1.2.a. La physiologie

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des inhibiteurs compétitifs donc réversibles de la Cox1. Leur durée d'action est temporaire et est liée à la demi-vie de la molécule.

I.2.1.2.b. Les indications

Seul le flurbiprofène (CEBUTID®) à la posologie de 50 mg par jour possède en France une AMM comme antiagrégant plaquettaire. Le CEBUTID® est indiqué dans la prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction chez les patients pour qui un traitement par AAS est temporairement contre indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée). Son efficacité dans la diminution du risque de rethrombose après une perméabilisation coronarienne post infarctus a été démontrée [48]. Sa demi-vie est de 3h30. Son élimination urinaire sous forme glucuro-conjuguée. Son action est rapide et disparaît en 24 heures. Il n'a cependant pas pu être recherché ni démontré, contrairement à l'AAS, une diminution de la mortalité.

I.2.2. Les inhibiteurs irréversibles des récepteurs à l'ADP

Parmi ces molécules, nous retrouvons le ticlopidine (TICLID®), le clopidogrel (PLAVIX®), et le prasugrel (EFIENT®).

I.2.2.1. La physiologie

Les molécules sont dérivées des thiénopyridines. Le clopidogrel (PLAVIX®) est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le clopidogrel doit être métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 pour que soit synthétisé son métabolite actif qui inhibe l'agrégation plaquettaire. Le métabolite actif du clopidogrel inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP, de sorte que l'agrégation plaquettaire est inhibée. Suite à cette fixation irréversible, le fonctionnement des plaquettes est modifié pour le reste de leur durée de vie (environ 7 à 10 jours) et la restauration d'une fonction plaquettaire normale correspond à la période de renouvellement des plaquettes. L'agrégation plaquettaire provoquée par d'autres agonistes de l'ADP est également inhibée par la neutralisation de l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libéré.

Le clopidogrel subit une biotransformation importante lors de son passage hépatique. Le métabolite actif étant synthétisé par les enzymes du cytochrome P450, dont certaines sont polymorphes ou inhibées par d'autres médicaments, tous les patients n'auront pas une inhibition plaquettaire adaptée.

L'administration répétée de 75 mg par jour se traduit par une inhibition importante de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP à partir du 1^{er} jour de traitement ; cette inhibition augmente progressivement pour atteindre un plateau d'équilibre entre le 3^e et le 7^e jour. A l'état d'équilibre, la dose quotidienne de 75 mg/jour permet d'obtenir un taux moyen d'inhibition de 40 à 60 %. L'agrégation plaquettaire et le temps de saignement reviennent progressivement à leurs valeurs initiales, généralement dans les 5 jours après l'arrêt du traitement.

Le prasugrel (EFIENT®) est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type P2Y₁₂ des plaquettes. L'inhibition plaquettaire est plus intense et plus homogène qu'avec le clopidogrel. Son effet est maintenu, comme pour le clopidogrel, pendant toute la durée de vie de la plaquette.

Après traitement, l'agrégation plaquettaire revient progressivement aux valeurs initiales, dans les 7 à 9 jours suivant l'administration d'une dose de charge unique de 60 mg de prasugrel et dans les 5 jours suivant l'arrêt de la dose d'entretien à l'état d'équilibre.

Enfin, concernant le ticlopidine, il a été retiré du marché en raison d'une toxicité rédhibitoire.

I.2.2.2. Les indications

Il n'est pas mis en évidence de différence du risque hémorragique entre l'AAS et les thiénoxyridines [49]. Le clopidogrel (PLAVIX®) montre une efficacité par rapport au placebo dans le risque de survenue de nouveaux événements cardiovasculaires [50, 51, 52, 53]. Le clopidogrel est comparé à l'AAS dans l'étude CAPRIE [54]. Une réduction significative de la fréquence de survenue de nouveaux accidents ischémiques est retrouvée. Il n'existe pas en revanche de différence significative sur la mortalité totale entre les deux groupes. Les indications de l'AAS ne s'étendent pas à l'heure actuelle au traitement par thiénoxyridines. Il est indiqué dans la prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou chez les personnes atteintes d'une AOMI établie. Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu, le clopidogrel est préconisé lorsque le segment ST n'est pas sus décalé (angor instable, ou infarctus du myocarde sans onde Q) y compris pour ceux bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent en association avec l'acide acétylsalicylique. Lors du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, le clopidogrel est indiqué en association avec l'acide acétylsalicylique chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. Enfin, cette molécule est recommandé en monothérapie lorsque l'AAS est contre indiqué.

Le prasugrel (EFIENT®) est une nouvelle thiénoxyridine, son action a été évaluée versus le clopidogrel dans le champ spécifique des syndromes coronariens aigus revascularisés par angioplastie percutanée avec implantation ou non de stent. L'essai

TRITON montre que le prasugrel a une efficacité supérieure à celle du clopidogrel [55]. Le bénéfice du prasugrel est évident dans les 3 premiers jours et persiste jusqu'à la fin de l'étude. Cependant cette supériorité en terme d'efficacité s'accompagne d'une augmentation des saignements majeurs. En France à l'heure actuelle, son autorisation de mise sur le marché porte sur la prévention des événements athérombotiques, en association avec l'AAS chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée).

Les indications des dérivés des thiénoxyridines sont rappelée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Rappel des indications des dérivés des thiénoxyridines

Indications des dérivés des thiénoxyridines	
Clopidogrel PLAVIX®	Prasugrel EFIENT®
Prévention secondaire des événements liés à l'athérosclérose : - chez les patients victimes d'un infarctus du myocarde datant de moins de 35 jours - chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois - Chez les patients souffrants d'une artérite oblitérante des membres inférieurs Syndrome coronarien aigu avec ou sans décalage du segment ST	Syndrome coronarien aigu en association avec l'acide acétylsalicylique

I.2.3. Les inhibiteurs réversibles des récepteurs à l'ADP

I.2.3.1. La physiologie

Dans cette famille, nous retrouvons le ticagrélor (BRILIQUE®). Il s'agit d'une nouvelle famille d'antiagrégants plaquettaires, les cyclo-pentyltriazopyrimidines. Il inhibe de manière sélective et réversible les récepteurs P2Y₁₂ de l'ADP. Il ne nécessite pas de métabolisation préalable pour être actif. Cela permet d'une part une action plus rapide et plus efficace de l'activité antiplaquettaire et d'autre part un retour plus rapide de la fonction plaquettaire à la normale après l'arrêt du traitement [56]. Le ticagrélor ne présente pas de différence de sensibilité interindividuelle contrairement au clopidogrel [57].

L'étude internationale PLATO a démontré une réduction de la mortalité globale ($p=0,010$), de la survenue d'infarctus du myocarde ($p=0,00023$) et de thromboses de stent ($p=0,0068$) en comparaison au clopidogrel, sans augmentation significative du nombre d'hémorragies graves ou mortelles [58]. En revanche, un surcroît d'hémorragie a été observé avec le ticagrélor, comme le témoignent les arrêts de traitement secondaires aux saignements.

Cependant, cette nouvelle classe peut entraîner une moins bonne observance du fait de la nécessité d'une prise biquotidienne. De plus, l'apparition d'un nombre important de dyspnées au cours de l'étude PLATO peut freiner l'instauration de ce traitement en première intention.

I.2.3.2. Les indications

Le ticagrélor a obtenu une AMM en France en association à acide acétylsalicylique en prévention des évènements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aortocoronaire.

I.2.4. Les inhibiteurs de recapture de l'Adénosine et des phosphodiesterases

I.2.4.1. La physiologie

Le dipyridamole (PERSANTINE®) possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires mises en évidence in vitro. Il ne modifie cependant pas le temps de saignement in vivo. Le dipyridamole a également un effet coronarodilatateur, avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène. La cinétique est linéaire pour des doses de 25 à 100 mg. Par voie orale, le dipyridamole est rapidement absorbé ; le pic plasmatique est atteint en 1 heure environ. L'alcalinisation gastrique diminue l'absorption. Après administration répétée du dipyridamole en 3 ou 4 prises quotidiennes, l'état d'équilibre est atteint en 2 jours. Il n'est pas observé de phénomène d'accumulation du dipyridamole après des prises répétées.

I.2.4.2. Les indications

Les inhibiteurs de recapture de l'Adénosine et des phosphodiesterases sont une autre catégorie d'antiagrégant plaquettaire dont fait partie le dypiridamol (PERSANTINE®). L'effet antiplaquettaire est cependant modeste, il existe une indication en association avec les anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, et en association avec l'acide acétylsalicylique lors des pontages coronariens ou au décours d'un infarctus du myocarde en prévention des accidents thrombo-emboliques systémiques.

I.2.5. Les inhibiteurs de l'interaction fibrinogène GPIIb-IIIa

Les inhibiteurs de l'interaction fibrinogène des glycoprotéines 2b et 3a (GPIIb-IIIa), sont composés de l'abciximab (REOPRO®), l'éptifibatid (INTEGRILIN®), et le tirofiban (AGGRASTAT®).

I.2.5.1. La physiologie

Les inhibiteurs de l'interaction fibrinogène GPIIb-IIIa sont des antiagrégants plaquettaires puissants. Ils ont un effet rapide lors de leur administration parentérale. Ils bloquent la voie finale de l'agrégation plaquettaire. L'effet des inhibiteurs de l'interaction fibrinogène GPIIb-IIIa est observé dès l'administration du bolus parentéral. A la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques du produit sous forme libre chutent rapidement pendant environ 6 heures, puis décroissent plus lentement. La fonction plaquettaire revient habituellement à la normale en 24 à 48 heures.

I.2.5.2. Les indications

Ils sont réservés aux pathologies coronaires à haut risque thrombotique. L'abciximab (REOPRO®) est indiqué en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique, en prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent), et pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, à court terme (1 mois), chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.

Dans plusieurs études, l'abciximab réduit les complications thrombotiques lors des interventions coronariennes telles que l'angioplastie à ballonnet, l'athérectomie et la pose d'un stent. Ces effets s'observent dans les heures qui suivent l'intervention et persistent pendant 30 jours au cours des études EPIC [59], EPILOG [60], EPISTENT [61], et CAPTURE [62].

L'eptifibatid (INTEGRILIN®) et le tirofiban (AGGRASTAT®) ont des indications semblables, ils sont destinés à être utilisés en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée dans la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique, qui s'accompagne de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques, et qui survient dans les 12 heures pour le tirofiban ou les 24 heures pour l'eptifibatid.

Différentes études montrent le bénéfice du traitement chez les patients ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 à 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une intervention coronarienne percutanée précoce [63].

I.2.6. Les analogues stables de la prostacycline

I.2.6.1. La physiologie

L'iloprost (ILOMEDINE®) est un analogue de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants sont observés : il s'agit d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaires.

Il entraîne une dilatation des artérioles et des veinules, une augmentation de la perfusion du réseau capillaire nutritif et une diminution de l'hyperperméabilité vasculaire au niveau de la microcirculation. Il est aussi responsable d'une activation de la fibrinolyse, d'une inhibition de l'adhésion et de la migration des leucocytes après une lésion endothéliale, et d'une diminution de la libération de radicaux libres d'oxygène. Cependant, le mécanisme d'action exact n'est pas connu. L'état d'équilibre plasmatique de l'iloprost est atteint dès 10 à 20 minutes après le début de la perfusion IV. La concentration plasmatique atteinte lors de l'état d'équilibre est proportionnelle au débit de perfusion ; pour un débit de perfusion de 3 ng/kg/min, elle se situe autour de 135 pg/ml $\pm$ 24. Les concentrations plasmatiques chutent très rapidement après la fin de la perfusion, en raison d'une métabolisation intense. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est de 30 minutes. Ainsi, 2 heures après la fin de la perfusion, la

concentration plasmatique retombe à un niveau inférieur à 10 % de l'état d'équilibre. La pharmacocinétique de l'iloprost est indépendante de l'âge ou du sexe des malades.

I.2.6.2. Les indications

Les analogues stables de la prostacycline, dont l'iloprost (ILOMEDINE®) sont indiqués dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.

I.2.7. Les autres antiagrégants plaquettaires

Les inhibiteurs du thromboxane A2 et de son récepteur font partie des nouveaux antiagrégants plaquettaires et sont encore à l'étude.

I.3. La toxicité digestive des traitements antiagrégants plaquettaires

Plusieurs études démontrent la toxicité de l'AAS au niveau digestif [64, 65, 66, 67]. Cette toxicité est attribuée à des phénomènes locaux (effet toxique local) et à des phénomènes systémiques par l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (cox 1) et de la cyclo-oxygénase 2 (cox 2). La cox 1 est une isoenzyme constitutive qui joue un rôle dans le maintien de l'hémostase, et du point de vue gastrique elle est responsable de la synthèse de prostaglandines non inflammatoires protégeant la muqueuse digestive de l'acidité. Ceci explique pourquoi un traitement par AFD ou par un AINS expose à des ulcères gastroduodénaux du fait d'une moins bonne protection contre l'acidité. La cox 2 est responsable de la synthèse de prostaglandines proinflammatoires dans divers tissus, induites uniquement dans des situations pathologiques. Théoriquement l'action inhibitrice sélective de la cox 2 permet d'espérer une action anti-inflammatoire efficace moins associée à des complications digestives.

Même si le risque relatif d'hémorragie digestive haute est peu élevé, beaucoup de personnes sont exposées [2]. En effet, compte tenu du vieillissement démographique, la population ainsi traitée est en constante augmentation. Or l'incidence de l'ulcère gastroduodénal parmi les patients sous AFD est de 30%, et la prévalence de 10% [68]. De ce fait, les complications du traitement par AAS sont évaluées à 0,5% en France sur les 1,2 millions de patient traités en France, ce qui équivaut à environ 6000 cas par an [2].

L'influence de l'infection par *Helicobacter pylori*, de même que le rôle de la présentation galénique sur le risque de lésions digestives par AFD restent controversés [2], portant dans un modèle d'infection par *Helicobacter pylori* chez la gerbille de Mongolie, les lésions gastriques induites par l'AAS étaient deux fois plus sévères en cas d'infection qu'en son absence [69]. Dans la pratique, une étude prospective, contrôlée réalisée à Hongkong a suggéré indirectement que l'éradication pourrait prévenir les lésions ulcérées induites par l'AAS [18]. Le risque d'hémorragie digestive est moins élevé lors de la prise conjointe d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou de dérivés nitrés. Des études retrouvent une diminution significative du risque d'ulcère avec les traitements inhibiteur de la pompes à protons dans le cadre d'un traitement par AFD [70]. Cependant, à l'heure actuelle en France, il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement un traitement IPP lors de l'introduction d'un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. En revanche, chez les patients ayant présenté une hémorragie digestive lors d'un traitement par AFD et devant poursuivre malgré tout cette thérapie, il est recommandé d'associer un traitement IPP, après avoir recherché et traité si nécessaire une infection à *Helicobacter pylori* [71].

Il existe de nombreuses questions à l'heure actuelle sur l'interaction médicamenteuse entre le clopidogrel et les IPP. En effet, la conversion de la pro-droge du clopidogrel en métabolite actif et la métabolisation des IPP impliquent toutes les deux l'isoforme 2C19 du cytochrome P450 (CYP2C19). Les études pharmacodynamiques suggèrent une diminution de l'effet antiplaquettaire du clopidogrel lors de l'association avec des IPP ayant une forte inhibition du CYP2C19. Cependant à l'heure actuelle, les résultats des études cliniques ne permettent pas de conclure [11]. Il est recommandé aux professionnels de santé d'effectuer une évaluation

du risque gastro-intestinal avant d'associer les IPP au clopidogrel et d'utiliser de préférence des IPP qui ont moins d'interférence avec le clopidogrel. Enfin, bien que cela soit très discuté, il est suggéré de séparer dans la journée l'administration des IPP et du clopidogrel [72].

L'apparition de lésions gastroduodénales liées à l'AAS est dose dépendante [73, 74]. Les doses antalgiques supérieures à 330 mg/j favorisent la survenue d'une hémorragie digestive haute [75, 76, 77]. De plus, le risque se majore avec l'augmentation de la posologie [78, 79, 80, 81, 82]. Si les saignements responsables d'hémorragies digestives hautes lors de la prise d'AAS sont dûs la plupart du temps aux ulcères gastroduodénaux, l'AAS pourrait avoir aussi une toxicité sur l'œsophage [83].

L'AFD est aussi mis en cause dans les hémorragies digestives basses. Il multiplie par 2 ou 3 les risques de saignements gastrointestinaux [84]. Plusieurs études montrent, grâce à l'utilisation de la video capsule endoscopique à la fois chez des volontaires sains et des patients traités, que l'AFD peut causer des lésions de la muqueuse intestinale [85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93]. La prévalence des lésions intestinales trouvées par vidéo capsule endoscopique chez des patients volontaires sains prenant sur une courte période de l'AFD est de 20 à 70% selon les études [85, 86, 87, 88, 89, 90]. Dans les études chez des patients traités de façon chronique, la prévalence des lésions de la muqueuse intestinale est de 65 à 90% [89, 91, 92, 93]. Les études sur la répartition des lésions retrouvées au niveau de l'intestin grêle lors de la réalisation de videocapsule endoscopique sont discordantes chez les patients sous AAS. Certaines évoquent une toxicité prédominante dans la partie distale de l'intestin grêle

[92]. L'association d'antiagrégant plaquettaire comme l'AAS et le clopidogrel, aggraverait encore plus les lésions [94].

La toxicité oesophagienne, gastroduodénale et intestinale de l'AAS entraîne une augmentation du risque d'hémorragies digestives; plusieurs études le confirment.

Une méta-analyse de 24 essais randomisés a cumulé 33 622 patients sous AAS à des doses de 50 à 1 500 mg par jour pendant au moins un an (moyenne 28 mois), à l'exclusion de patients ayant des antécédents d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastroduodéal, ou d'autres contre-indications à l'AAS [67]. Le risque d'hémorragie digestive était de 2,47 % sous AAS (vs 1,42 % sous placebo), soit un Odds ratio à 1,68 (IC 95 % : 1,51-1,88). Pour les 8 essais dont les doses d'AAS étaient de 50 à 162,5 mg par jour, cumulant 24 964 patients, le risque d'hémorragie digestive était de 2,30 % sous AAS (vs 1,45 % sous placebo), soit un Odds ratio à 1,59 (IC 95 % : 1,40-1,81).

Une autre méta-analyse de 6 essais de l'AFD en prévention tertiaire, cumulant 3 127 malades recevant des doses de 50 à 325 mg par jour pendant au moins 3 mois, a montré un risque d'hémorragie digestive de 1,6 % (vs 0,6 % sous placebo), soit un risque relatif de 2,5 (IC 95 % : 1,4-4,7) [64].

Enfin, une dernière méta-analyse de 4 essais en prévention primaire, cumulant 25133 malades recevant de 75 à 500 mg par jour d'AAS, a montré un Odds ratio d'hémorragie digestive lié à l'AAS de 1,69 (IC 95 % : 1,38-2,07) [65].

Dans une étude en population générale au Danemark, après exclusion des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de cancers, le risque relatif d'hémorragie digestive était de 2,6 (IC 95% : 2,2-2,9) en cas de prise d'AFD sans autre médicament gastrotoxique. Ce risque ne varie pas avec l'âge ou le sexe [66].

Les hémorragies digestives secondaires à la prise au long cours de clopidogrel sont semblables dans leur présentation et leur pronostic. Cependant, les patients prenant de l'AFD présentent plus fréquemment des hémorragies secondaires à une gastrite érosive et diverticulose colique [95]. Une étude montre un Odds ratio lié à la prise thienopyridine de 2,8 (IC 95% :2,0-3,6) [96].

II. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur dossiers, des patients admis à l'Hôpital d'instruction des armées (HIA) Legouest pour hémorragie digestive entre janvier 2007 et décembre 2012 inclus. Cette étude de dossiers a été complétée par une enquête téléphonique auprès des médecins traitants.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le pourcentage de patients traités par antiagrégants plaquettaires en dehors des recommandations et ayant présenté une hémorragie digestive sous antiagrégants.

Le critère d'évaluation principal est l'absence d'indication valide, c'est à dire respectant les recommandations pour l'instauration d'un traitement antiagrégant plaquettaire.

Les dossiers des patients ont été recherchés à partir de mots clés sur le logiciel de cotation. Ces mots clés étaient : hémorragie, ulcère, saignement, rectorragies, choc hémorragique, colite, anémie ferriprive. Tous les dossiers de patients ayant présenté une hémorragie digestive ont été étudiés. Les dossiers de patients ne prenant pas d'antiagrégant plaquettaire ont été exclus. Toutes les hémorragies digestives hautes et basses survenues sous antiagrégants plaquettaires ont été incluses.

Sur l'ensemble des dossiers, différentes données ont fait l'objet d'un recueil: l'âge, le sexe, le nom du traitement antiagrégant plaquettaire, son indication, la prise

d'un traitement anticoagulant, le type d'hémorragie basse ou haute, son étiologie, la prise d'un traitement inhibiteur de la pompe à protons, et le statut *Helicobacter pylori*. Pour évaluer la gravité de l'hémorragie, le nombre de transfusion, les séjours en réanimation et les décès ont été notés. D'autres données ont aussi été collectées comme le tabagisme et la consommation d'alcool.

L'indication du traitement antiagrégant plaquettaire a été recherchée à partir des données médicales disponibles dans les dossiers médicaux et des renseignements supplémentaires recueillis par téléphone auprès des médecins traitants. A l'issue de cette étape, les indications du traitement ont été comparées aux recommandations de la Haute Autorité de Santé. La population de l'étude a ainsi été séparée en trois groupes : le groupe « indication valide » comprenant les patients pour lesquels l'indication correspondait aux recommandations, le groupe « indication non valide » composé des patients en dehors des recommandations, et le groupe « indication discutable ». Si après étude du dossier, et appel du médecin traitant, l'indication du traitement antiagrégant plaquettaire prescrit n'était toujours pas connue, le patient était placé dans le groupe « indication non valide ».

Les indications « valides » sont les suivantes :

- la prévention secondaire après un accident myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique
- les localisations symptomatiques de la maladie athéroscléreuse
- la prévention du risque thromboembolique dans le cadre des troubles du rythme supraventriculaire avec un score CHADS2VASc égal ou supérieur à 1

- les bioprothèses aortiques implantées par voie percutanée

Les indications « discutables » sont les suivantes :

- la prévention primaire chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire
- la prévention primaire chez les patients avec un risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans supérieur à 5%

Les indications « non valides » regroupent les indications n'entrant dans aucun des deux cadres précédents.

Les étiologies des hémorragies digestives hautes ont été réparties en quatre groupes, les ulcères gastroduodénaux, les oesophagites et gastrites, les ruptures de varices oesophagiennes, et enfin dans le dernier groupe toutes les autres étiologies.

Pour les hémorragies digestives basses, les étiologies ont été réparties en cinq groupes, les hémorragies diverticulaires, les colites, les lésions anorectales non tumorales, les causes tumorales, et enfin les autres étiologies.

La gravité des hémorragies a été évaluée en fonction de la nécessité d'une transfusion. Trois groupes ont été définis, le premier lorsque qu'aucune transfusion n'a été nécessaire, le deuxième lorsque que la transfusion a nécessité moins de 4 concentrés de globules rouges, et le troisième lorsqu'au moins 4 concentrés de globules rouges ont dû être transfusés. Toujours dans l'optique d'évaluer la gravité de l'hémorragie, il a été noté si les patients ont séjourné en réanimation lors de

l'hospitalisation pour leur hémorragie, ou si ils sont décédés lors du séjour à l'HIA Legouest.

Les traitements antiagrégants plaquettaires n'étant pas tous les mêmes, les patients ont été répartis en 5 groupes. Ceux prenant juste de l'AAS, ceux sous AAS associé un traitement anticoagulant en plus, ceux sous AAS avec une thiénoxyridine, ceux sous thiénoxyridine seul et ceux avec un autre traitement antiagrégant plaquettaire.

L'ensemble des données a été recueilli sur tableur Excel. Une simple étude descriptive a initialement été réalisée, notamment pour analyser les proportions des groupes « indication valide », « indication discutable », et « indication non valide ». Ensuite différentes données ont été croisées pour calculer des Odds ratio, avec mesure du p selon la méthode Khi2 si l'ensemble des valeurs de l'échantillon est supérieur à 5, ou selon le test exact de Fischer dans le négative.

III. Résultats

III.1. La population de l'étude

Du 1 janvier 2007 au 31 décembre 2011, 593 patients ont consulté à l'HIA Legouest pour hémorragie digestive. Parmi ces patients, 139 soit 23,44% prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire ; 51 soit 8,60% étaient anticoagulés sans traitement antiagrégant plaquettaire associé ; et 403 soit 67,96% n'avaient ni traitement antiagrégant plaquettaire, ni traitement anticoagulant

La population est composée de 86 hommes et de 53 femmes, âgés de 46 à 91 ans. La moyenne d'âge de la population de l'étude est de 73,3 ans, et la médiane de 75 ans. Les hémorragies digestives basses sont au nombre de 71, et les hémorragies digestives hautes au nombre 68 (tableau 4).

Tableau 4 : Les principales caractéristiques de la population

		Nombre de patients	%	Moyenne d'âge	Médiane d'âge
Population totale		139	100	73,3	75
Sexe	Homme	86	61,9	71,3	72,5
	Femme	53	38,1	76,5	79
Hémorragie	haute	68	48,9	73	74
	basse	71	51,1	73	75

Les tableaux 5 et 6 montrent la répartition homme femme des hémorragies hautes et basses. Le sex-ratio est de 2,1 en faveur des hommes pour les hémorragies digestives hautes, et de 1,3 toujours en faveur des hommes pour les hémorragies digestives basses.

Tableau 5 : La moyenne d'âge des hémorragies digestives hautes en fonction du sexe

	Nombre de patients	%	Moyenne d'âge	Médiane d'âge
Homme	46	67,6	71	71
Femme	22	32,4	79	82

Tableau 6 : La moyenne d'âge des hémorragies digestives basses en fonction du sexe

	Nombre de patients	%	Moyenne d'âge	Médiane d'âge
Homme	40	56,3	72	75
Femme	31	43,7	75	76

Les étiologies des hémorragies digestives hautes et basses sont résumées par les deux graphismes suivants (figure 4 et 5).

Figure 4 : Les étiologies des hémorragies digestives hautes

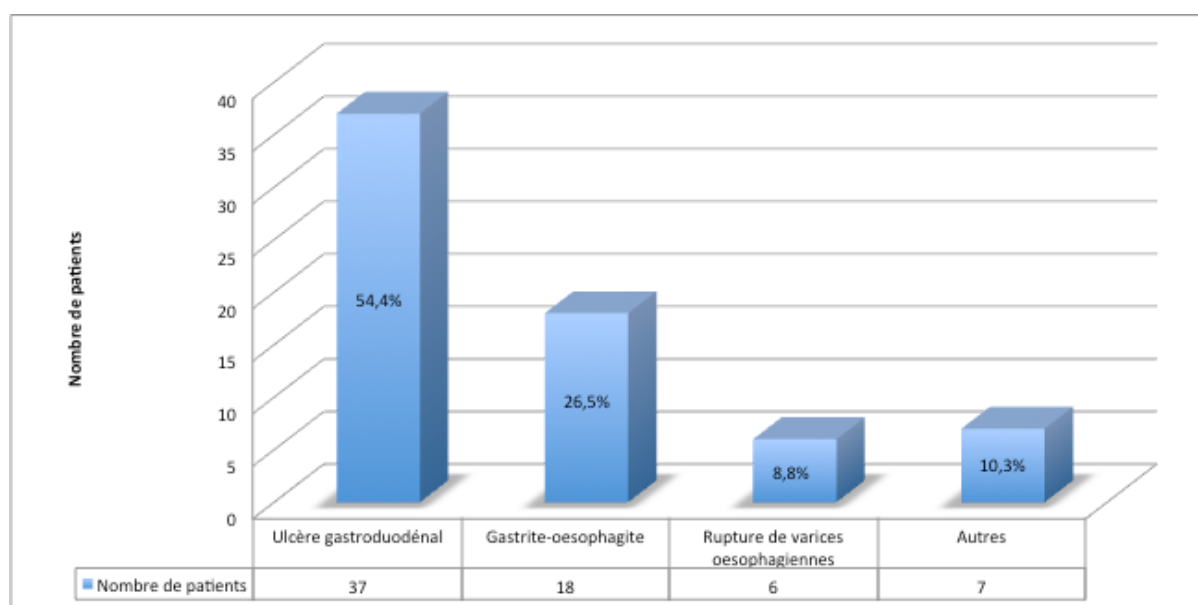
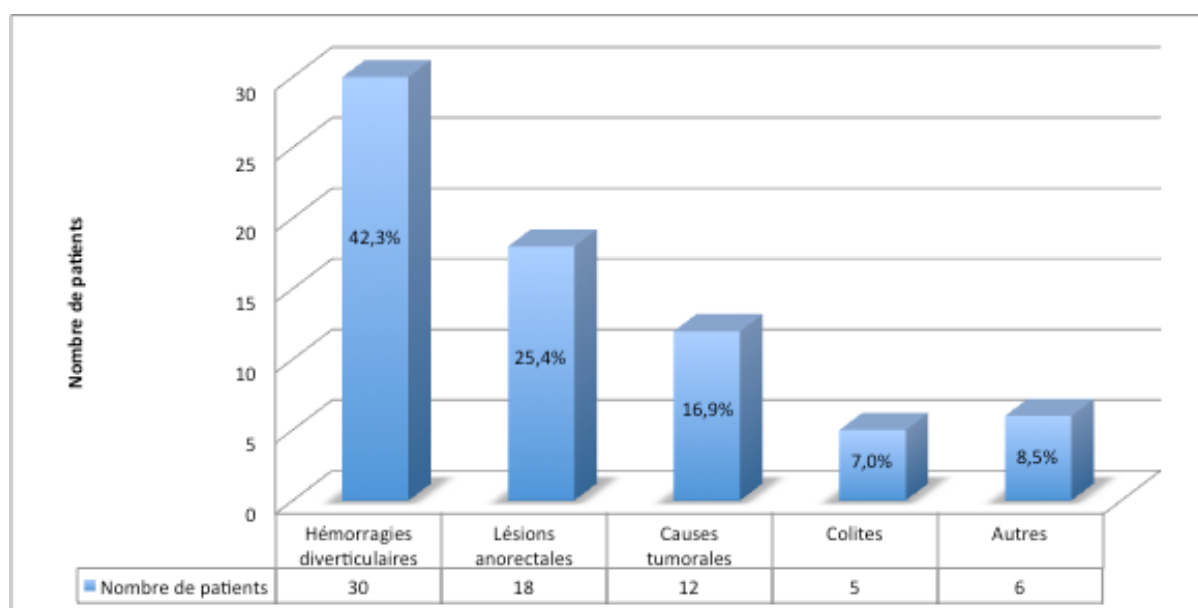


Figure 5 : Les étiologies des hémorragies digestives basses



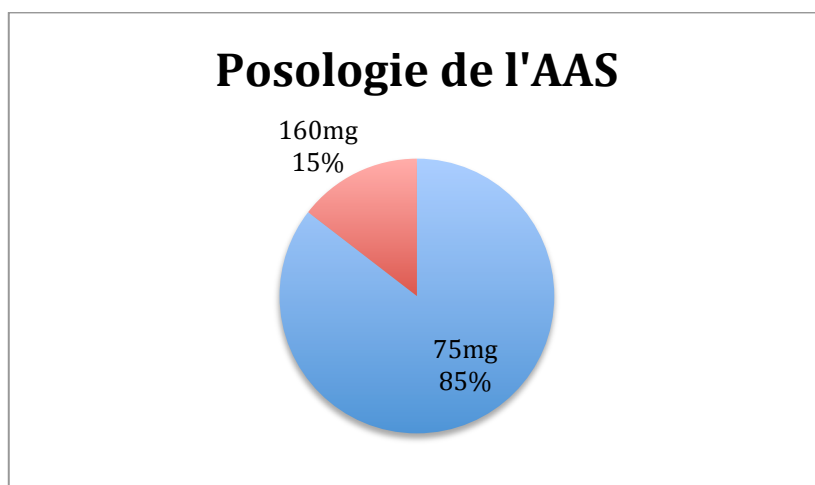
Les traitements sont composés de l'AAS seul dans 89 cas, associé aux dérivés des thiénopyridines dans 23 cas, ou associé à des traitements anticoagulants dans 11 cas. 23 patients étaient traités par du clopidogrel seul (tableau 7).

Tableau 7 : Les différents traitements antiagrégants plaquettaires des patients de cette étude.

Traitement antiagrégant plaquettaire	nombre de patients	%
AFD	89	64,0
Thienopyridine	23	16,6
AFD et thienopyridine	13	9,4
AFD et traitement anticoagulant	11	7,9
Autres associations	3	2,2

Parmi les patients prenant de l'AAS, 94 personnes recevaient une dose de 75mg par jour, et 16 en recevaient 160mg par jour (figure 6).

Figure 6 : La proportion des différentes posologies de l'AAS dans l'étude



La présence d'un traitement IPP au long cours a été retrouvée chez 41% des patients dans cette étude (tableau 8).

Tableau 8 : Inhibiteur de la Pompe à Proton (IPP) dans cette étude

Prescription d'IPP	Nombre de patients	%
Oui	57	41
Non, ou inconnue	82	59

Parmi les patients hospitalisés pour des hémorragies digestives secondaires à des oesophagites, gastrites, ou des ulcères gastroduodénaux, les résultats d'une éventuelle recherche d'*Helicobacter pylori* ne sont pas retrouvés dans 70,9% des dossiers (tableau 9).

Tableau 9 : Epidémiologie de l'infection par *Helicobacter pylori* chez les patients hospitalisés pour oesophagite, gastrite et ulcère gastroduodénaux.

Recherche d'<i>Helicobacter pylori</i>	nombre de patients	%
Positive	11	20,0
Négative	5	9,1
Non retrouvée	39	70,9

Dans cette étude, 8 patients sont alcooliques non sevrés. Ils présentent significativement plus d'hémorragies digestives hautes (tableau 10).

Tableau 10 : Le rapport entre le type de l'hémorragie digestive et l'alcoolisme actif

	Alcoolisme actif		
Type d'hémorragie	Non	Oui	Total
Basse	70	1	71
Haute	61	7	68
Total	131	8	139
OR (IC à 95%)	8,03 (1,18-184,78)		p=0,027

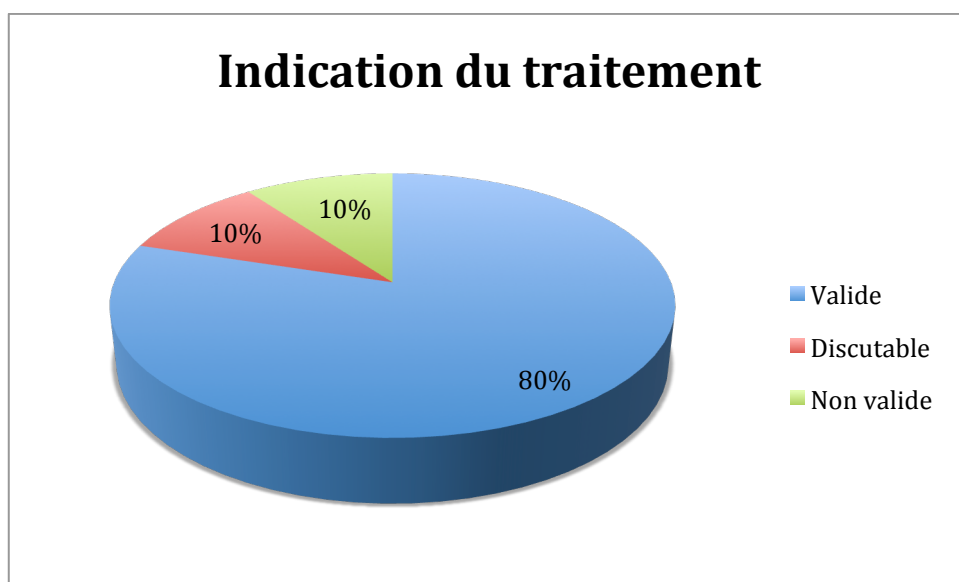
III.2. Les données des trois groupes de l'étude

Sur l'ensemble de la population, 111 patients prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire avec une indication indiscutable, 14 avaient une indication discutable et 14 n'avaient aucune indication valide (tableau 11).

Tableau 11 : L'effectif des trois groupes de l'étude

Nom du groupe	Nombre de patients	%
Indication valide	111	79,9
Indication discutable	14	10,1
Indication non valide	14	10,1

Figure 7 : La répartition des trois groupes de l'étude



Les tableaux 12, 13, et 14 détaillent l'ensemble des indications des traitements dans les trois groupes de cette étude. Dans le groupe « indication valide », certains patients souffrent de plusieurs pathologies pouvant justifier la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. Dans le groupe « indication non valide », aucune justification du traitement antiagrégant plaquettaire n'a été retrouvée après la lecture du dossier et l'appel du médecin traitant pour deux patients.

Tableau 12 : L'ensemble des indications valides des traitements antiagrégants plaquettaires

Indications valides	Nombre de patients	%
Cardiopathie ischémique (CI)	42	38
Accident vasculaire cérébral (AVC)	23	21
Trouble du rythme supraventriculaire	20	18
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)	10	9
CI, AOMI	6	5
CI, Trouble du rythme supraventriculaire	4	4
CI, AVC	2	2
AVC, Trouble du rythme supraventriculaire	2	2

Tableau 13 : L'ensemble des indications discutables des traitements antiagrégants plaquettaires

Indications discutables	Nombre de patients	%
Prévention primaire chez un diabétique à haut risque	11	79
Risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans supérieur à 5%	3	21

Tableau 14 : L'ensemble des indications non valides des traitements antiagrégants plaquettaires

Indications non valides	Nombre de patients	%
Prévention primaire mais risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans inférieur à 5%	10	71
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs non symptomatique	2	14
aucune indication retrouvée	2	14

Parmi les patients du groupe « indication non valide », cinq ont un traitement par IPP au long cours. Dans ce groupe, 8 patients ont dû être transfusés. Parmi les patients transfusés, quatre présentaient un ulcère gastroduodéal, deux une hémorragie diverticulaire, et deux une gastrite ou oesophagite. Toujours parmi les patients transfusés, 3 patients ont dû séjourner en réanimation, le premier pour la prise en charge d'une défaillance multiviscérale, le deuxième pour un choc septique et le troisième pour un syndrome de détresse respiratoire aigue. Ces trois patients avaient d'autres comorbidités : une pneumopathie sur une tumeur bronchique, un adénocarcinome de l'ampoule de water, et pour le patient décédé, une occlusion intestinale.

Le tableau 15 retranscrit le nombre de patient sous AFD dans les trois groupes de l'étude. Lors de la comparaison des statistiques de ces groupes, les résultats montrent que l'AFD est significativement moins prescrit dans le groupe « indication valide ». (p=0,007)

Tableau 15 : proportion des traitements antiagrégants plaquettaires dans les différents groupes

	Groupe		
Antiagrégant plaquettaire	Indication non valide, Indication discutable	Indication valide	Total
AFD	24	65	89
Autre	4	46	50
Total	28	111	139
OR (IC à 95%)	4,25 (1,28-15,56)		p=0,007

Un peu plus d'un tiers (35,7%) des patients des groupes « indication discutable » et « non valide » prenaient un traitement par IPP (tableau 16).

Tableau 16 : Proportion de patient sous Inhibiteur de la Pompe à Proton dans les groupes « indication non valide » et « indication discutable »

Prescription d'IPP	Nombre de patients	%
Oui	10	35,7
Non	18	64,3

Le tableau 17 détaille l'ensemble des transfusions nécessaires, le nombre de séjour en réanimation afin de traiter les hémorragies. Le nombre de décès est aussi rapporté. Nous recensons ainsi dans le groupe « indications non valides » huit patients qui ont dû être transfusés, dont trois ont nécessité un séjour en réanimation, et un décès.

Tableau 17 : Le nombre de transfusions, de séjour en réanimation et de décès dans les différents groupes

	Groupe		
	Indication non valide	Indication discutable	Indication valide
Patient	14	14	111
Transfusion	8	3	46
Réanimation	3	2	22
Décès	1	1	11

III.3. La gravité des hémorragies digestives dans cette étude

Sur les 139 patients, 57 ont nécessité la transfusion d'au moins une poche de concentré de globules rouges culot (tableau 18), 27 ont séjourné en réanimation, et 13 sont décédés

Tableau 18 : Le nombre de transfusion des concentrés de globules rouges

Nombre de CGR	nombre de patients	%
Aucun culot	82	59
moins de 4 CGR	41	29
4 CGR ou plus	16	12

Dans cette étude, les hémorragies digestives ont entraîné significativement plus de transfusion (tableau 19), et de séjours en réanimation (tableau 20), et de décès (tableau 21). De plus les patients ayant séjourné en réanimation ont requis plus de transfusions que les autres (tableau 22).

Tableau 19 : Le rapport entre le type de l'hémorragie digestive et la transfusion des patients

	Transfusion		
Type d'hémorragie	Non	Oui	Total
Basse	51	20	71
Haute	31	37	68
Total	82	57	139
OR (IC à 95%)	3,04 (1,50-6,19)		p=0,0017

Tableau 20 : La proportion des hémorragies digestives basses et hautes chez les patients ayant ou non séjourné en réanimation

	Séjour en réanimation		
Type hémorragie	Non	Oui	Total
Basse	62	9	71
Haute	50	18	68
Total	112	27	139
OR (IC à 95%)	2,48 (1,03-6,21)		p=0,040

Tableau 21 : Le rapport entre le type de l'hémorragie digestive et le décès du patient

	Décès		
Type d'hémorragie	Non	Oui	Total
Basse	68	3	71
Haute	58	10	68
Total	126	13	139
OR (IC à 95%)	3,91 (1,07-18,22)		p=0,034

Tableau 22 : La proportion de patient transfusé parmi ceux ayant ou non séjourné en réanimation

	Séjour en réanimation		
Transfusion	Non	Oui	Total
non	72	10	82
oui	40	17	57
Total	112	27	139
OR (IC à 95%)	3,06 (1,27-7,51)		p=0,0098

Sur l'ensemble des décès de cette étude, 6 sont dus à un choc septique, 5 sont des patients avec une maladie oncologique avancée. Pour les 2 autres décès, le premier patient est décédé des suites d'un choc hémorragique réfractaire au traitement secondaire à un ulcère gastrique, et le deuxième suite à une hémorragie digestive secondaire à une résection iléale dans le cadre d'une vascularite compliquée. Ces deux patients appartenaient au groupe « indication valide ».

Le tableau 23 regroupe l'ensemble des patients prenant de l'AFD dans cette étude. Nous remarquons qu'il n'y a pas de différence significative du nombre de patients transfusés selon que la posologie est de 75mg ou 160 mg par jour.

Tableau 23 : Le rapport entre la posologie de l'AFD et la transfusion des patients

	Transfusion		
Posologie de l'AFD (mg)	non	oui	Total
160	10	6	16
75	51	43	94
Total	61	49	110
OR (IC à 95%)	1,41 (0,75-1,76)		p=0,54

IV. Discussion

IV.1. La population de l'étude

Pour cette étude, 593 dossiers de patients ayant présenté une hémorragie digestive ont été consultés. Parmi eux, 139 ont été inclus car prenant un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. Tous ces patients ont été hospitalisés à l'hôpital d'instruction des armées Legouest.

La prévalence des patients sous antiagrégant plaquettaires dans l'étude est élevée (23,44%) par rapport à la prévalence en population générale (5,6% en France) [2]. Ce chiffre est expliqué par la sélection de la population pour l'étude. En effet, les patients sélectionnés ont présenté une hémorragie digestive dont nous savons qu'elles sont favorisées par les traitements antiagrégant plaquettaires.

La population est composée à 61,9% d'homme, ce qui correspond aux données générales épidémiologiques de la littérature. La moyenne d'âge est de 73,31 ans. Cette moyenne plus élevée rappelle qu'il s'agit d'une population de patients sous antiagrégants plaquettaires. Or ces traitements sont indiqués dans des pathologies dont l'incidence augmente avec le vieillissement. L'âge est parfois justement une justification à part entière de l'indication du traitement antiagrégant plaquettaire notamment dans le calcul de risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans.

Le nombre d'hémorragies digestives basses est similaire à celui des hémorragies digestives hautes. Or en France, l'incidence des hémorragies digestives basses est

habituellement plus faible. Ce chiffre est en partie expliqué par l'âge de notre population. Les hémorragies digestives basses, notamment l'hémorragie diverticulaire, la colite ischémique ou les tumeurs coliques, sont plus fréquentes dans cette tranche d'âge.

Le sex-ratio homme/femme est de 1,6. En revanche lorsque nous séparons les hémorragies digestives hautes et basses, nous retrouvons respectivement un sex-ratio de 2,1 et de 1,3 toujours en faveur de la population masculine. La moyenne d'âge aussi bien pour les hémorragies digestives basses que hautes est de 73 ans. Ces données correspondent à celles de la littérature médicale [7, 17].

Dans notre étude, l'ulcère gastroduodénal représente 54,4% des étiologies des hémorragies digestives hautes. Ce qui est conforme, bien qu'un peu plus élevé, aux données épidémiologiques des hémorragies digestives hautes publiées (figure 1). Les gastrites et oesophagites représentent aussi une proportion supérieure à celle du tableau 1. En revanche, les ruptures de varices oesophagiennes sont deux fois moins fréquentes (8,8%) dans cette étude. Ces données peuvent être expliquées par la population sur laquelle portent ces statistiques. En effet, il s'agit d'une population sous antiagrégants plaquettaires qui interviennent de manière très importante dans la physiopathologie des ulcères gastroduodénaux. En revanche, même s'ils peuvent en aggraver le pronostic, les traitements antiagrégants plaquettaires n'interviennent pas directement dans la gastropathie d'hypertension portale ni la formation des varices oesophagiennes.

Pour les hémorragies digestives basses, les hémorragies diverticulaires sont plus fréquentes dans notre analyse par rapport aux données de la littérature (42,3% contre 30%). Il en est de même pour les lésions anorectales (25,4% contre 17%) et pour les étiologies tumorales (16,9% contre 6%). Cependant, les colites sont beaucoup moins fréquentes (7% contre 22%). L'explication de telles divergences dans les résultats réside dans l'absence d'implication des antiagrégants dans la physiopathologie des colites infectieuses et des maladies inflammatoires de l'intestin qui sont deux causes fréquentes de colite. La proportion de sujet atteint de colite diminue donc dans cette étude au profit des autres étiologies.

Dans notre étude, 41% des patients prennent des IPP au long cours. Ce chiffre est cependant à prendre avec du recul. En effet, il a parfois été difficile de déterminer si au moment de l'accident hémorragique, le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons était déjà prescrit, ou s'il a été introduit suite à cet événement. De plus, il peut y avoir un biais de sélection. Les patients sous IPP déclarent moins d'ulcères gastroduodénaux, et sont donc moins représentés. Toutefois, nous pouvons rappeler qu'en dehors d'un antécédent particulier (ulcère gastroduodéal), la coprescription d'IPP avec un traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandée.

Parmi les patients hospitalisés pour ulcère gastroduodéal, gastrite, ou oesophagite, une infection par *Helicobacter pylori* a été retrouvée dans seulement 20% des cas. La recherche d'*Helicobacter pylori* n'est pas spécifiée dans 70% des cas. Les 10% restant sont les patients avec une recherche d'*Helicobacter pylori* revenue négative. Ce chiffre est important et incite à modifier les pratiques professionnelles. Il ne semble pourtant pas correspondre à la pratique du service et peut être expliqué par

un mauvais archivage des résultats. En effet les résultats arrivent avec un décalage par rapport à la sortie de l'hospitalisation. Lorsque ceux ci sont positifs, cela apparaît ensuite dans les dossiers car une éradication est faite. Cependant si le résultat est négatif, comme cela n'implique pas de modification de la prise en charge thérapeutique aucune trace n'apparaît dans le dossier.

Le traitement antiagrégant plaquettaire le plus prescrit dans l'étude est le KARDEGIC. De plus très peu de patients sont traités par prasugrel (EFIENT), ou par les autres classes d'antiagrégants plaquettaires. Le recrutement de l'HIA Legouest explique cela. En effet, ne possédant pas de service de cardiologie interventionnelle, l'ensemble des patients, avec des traitements antiagrégant plaquettaire prescrits seulement par cure de courte durée après les syndromes coronariens aigus, ne sont pas orientés vers l'HIA Legouest. Lorsque ceux ci sont victime des effets secondaires de ses médicaments, ils sont en priorité adressés dans l'hôpital où ils sont suivis.

Les patients alcooliques non sevrés déclarent significativement plus d'hémorragies digestives hautes que basses. Parmi les nombreux effets secondaires de la consommation excessive d'alcool, nous retrouvons la gastropathie hypertensive qui est responsable d'hémorragies par rupture de varices oesophagiennes. Les chiffres relevés plus haut s'expliquent ici.

IV.2. Analyse des trois groupes de l'étude

Le groupe « indication valide » est composé de 111 patients. 80% des patients traités par antiagrégant plaquettaire ont une indication indiscutable. Il s'agit le plus souvent de la prévention secondaire chez des patients avec une cardiopathie ischémique (38%), ou victimes d'accident vasculaire cérébral (21%). Les troubles du rythme supraventriculaire représentent 18% des patients, et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique 9%. Le reste des patients (14%) a plusieurs indications valides d'un traitement antiagrégant plaquettaire. Chez ces patients, la survenue d'une hémorragie digestive ne remet pas en question l'indication du traitement. Elle est un effet secondaire possible du traitement antiagrégant. Il s'agit d'une éventualité qui a nécessairement été envisagée lors de la mise en route du traitement. L'indication des antiagrégants justifiée par le bénéfice attendu a primé sur les effets indésirables. En revanche dans certains cas particuliers, notamment lors d'une double antiagrégation plaquettaire, une discussion doit être initiée entre le cardiologue et le gastroenterologue pour réévaluer le rapport bénéfice risque à la lumière de l'épisode hémorragique.

Les indications discutables concernent 14 patients soit 10% de la population étudiée. Chez 11 patients, l'indication est la prévention primaire chez un patient diabétique à risque cardiovasculaire élevé. Les trois autres patients ont un risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans supérieur à 5%. Il est néanmoins trop facile de remettre en cause a posteriori un traitement surtout si celui ci est responsable de complications. C'est dans ce groupe que le rapport bénéfice/risque mérite d'être le plus

étudié par le médecin prescripteur. Si la liberté de prescription est un principe fondamental qui va de pair avec l'indépendance professionnelle et la responsabilité du médecin, cette notion a évolué même si elle reste un élément essentiel de la confiance que porte le patient à son médecin. L'article 8 du code de l'Ordre National des Médecins (article R.4127-8 du code de la santé publique) stipule que « le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ». Les circonstances qui conduisent à la prescription d'un médicament sont influencées par l'expérience du médecin, la relation immédiate médecin/malade, les antécédents des complications survenues dans sa patientèle ; autant d'éléments qui sont difficiles à appréhender à la simple lecture d'un dossier. Il est de plus parfois délicat pour un médecin généraliste de revenir sur une décision hospitalière de traitement.

Sur l'ensemble des patients traités par antiagrégants plaquettaires hospitalisés à l'HIA Legouest pour hémorragie digestive, 14 patients n'ont aucune indication à recevoir de tels traitements. Cela représente 10% de la population de l'étude. Chez dix patients, l'AFD est prescrite dans le cadre de la prévention primaire, alors que l'évaluation du risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans était inférieure à 5%. Chez deux patients, un traitement par clopidogrel est instauré pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs non symptomatique. Enfin chez deux patients, aucune indication de l'AFD n'est retrouvée. Un traitement par IPP est prescrit pour cinq des patients de ce groupe. Cependant une transfusion a été nécessaire pour huit personnes, 3 ont dû séjourner en réanimation, et un patient est décédé. Si, comme nous l'avons vu plus haut, si le décès et les séjours en réanimation ne sont pas seulement imputables au traitement antiagrégant plaquettaire, celui ci est incontestablement un facteur de gravité lors de la prise en charge du patient.

Nous remarquons que dans les groupes « non valide » et « discutable », la proportion de patient sous AFD est significativement plus importante que dans le groupe « valide ». Ceci est probablement lié aux recommandations sur les indications des traitements par AAS au long cours qui laissent beaucoup plus de marge au prescripteur par rapport aux autres traitements antiagrégants plaquettaires.

Dans les groupes « indication discutable » et indication non valide », seulement 35,7% des patients ont un IPP. La question d'instaurer un traitement par IPP chez des patients sans antécédent hémorragique se pose une nouvelle fois, surtout chez des personnes recevant un traitement reconnu comme gastrotoxique, et plus encore lorsque la prescription est faite hors recommandation.

Ces données non négligeables doivent inciter les médecins généralistes traitants, ainsi que les médecins hospitaliers à réévaluer régulièrement les thérapeutiques de leurs patients. Il est impossible d'imputer l'entière responsabilité au traitement antiagrégant plaquettaire de l'hémorragie digestive, notamment du fait de l'existence de cofacteurs difficiles à quantifier, comme les interactions médicamenteuses chez ces patients qui ont souvent de multiples prescriptions, ou de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sans connaissance des effets iatrogènes, ou encore de l'existence de comorbidité. Mais il est prouvé que les traitements antiagrégants plaquettaires sont un facteur de risque à la fois d'hémorragie digestive et de sa gravité. Ce traitement doit donc être discuté régulièrement. Les 14 patients du groupe « indication non valide » de notre étude doivent être une motivation supplémentaire à la réévaluation de ces traitements, d'autant plus que 8 d'entre eux ont été transfusés, 3 ont été hospitalisés en réanimation dont l'un est décédé.

Il faut ensuite rappeler que les recommandations sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires évoluent régulièrement. Bien qu'elles sont très claires dans certaines situations cliniques, comme la prévention secondaire après un accident myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose, elles laissent dans d'autres circonstances une liberté de prescription au praticien. Cette liberté est très importante, car chaque patient est unique, mais elle peut être source de confusion pour le praticien. Souvent les traitements antiagrégants plaquettaires sont initiés par un cardiologue. Il est donc très difficile pour le médecin généraliste de remettre en question la validité de l'indication.

IV.3. La gravité des hémorragies digestives dans cette étude

La mortalité des patients est de 9,35%. Celle ci semble importante. Nous pouvons l'expliquer par le fait que les patients de l'étude sont sous antiagrégant plaquettaire, traitement qui est un facteur aggravant de l'hémorragie, donc de son pronostic. D'autre part les patients sous antiagrégant plaquettaire présentent plus de morbidité que la population générale ; le terrain vasculaire, cardiaque et général est en effet moins bon. Enfin plusieurs décès sont survenus chez des patients transférés d'autres hôpitaux car ils étaient dans un état clinique trop grave pour leur plateau technique. Ainsi sur l'ensemble des décès, deux seulement sont liés à un choc hémorragique. Les autres patients sont décédés secondairement à un choc septique, ou à une maladie oncologique compliquée.

Nous remarquons qu'il y a eu significativement plus de patients transfusés parmi ceux ayant séjourné en réanimation. Toujours parmi les patients ayant séjournés en réanimation, nous retrouvons aussi significativement plus de patients atteints d'hémorragies digestives hautes. Dans la littérature, comme il a été décrit plus haut, la mortalité des hémorragies digestives hautes est légèrement supérieure à celle des hémorragies digestives basses. Notre étude confirme ce constat. Ce critère de gravité est corroboré par les séjours plus fréquents en réanimation chez les patients atteints d'hémorragies digestives hautes et la proportion significativement plus élevée d'hémorragies digestives hautes parmi les patients transfusés.

Nous ne notons pas de lien entre les posologies de l'AAS et la gravité des hémorragies. En effet, les patients prenant 160 mg par jour d'AAS n'ont pas significativement eu besoin de plus de transfusion que les patients prenant seulement 75 mg par jour.

IV.4. Les points faibles de l'étude

Notre étude présente des limites, il s'agit d'une étude monocentrique, dans un hôpital n'ayant pas de service de cardiologie interventionnelle. Certains traitements antiagrégants plaquettaires, comme ceux utilisés en phase aigue des syndromes coronariens ou encore certaines molécules récentes n'ont pas été étudiées.

Certains cofacteurs de risque d'hémorragie digestive n'ont pu être recueillis de manière exhaustive comme par exemple la prise d'AINS, ou l'infection par *Helicobacter pylori* dans les ulcères de l'estomac.

Enfin, dans l'évaluation de l'indication du traitement antiagrégant plaquettaire, certaines données de l'évaluation du risque cardiovasculaire, comme la mesure de la tension artérielle, ou encore le taux de cholestérol sont récupérés de manière indirecte, auprès des médecins traitants. Il peut donc avoir une erreur lors de la transmission des chiffres.

Conclusion

Sur les cinq dernières années, un patient sur dix hospitalisés pour une hémorragie digestive, prenant un traitement antiagrégant plaquettaire, n'avait pas d'indication valide à la prescription de cette molécule. Il est pourtant maintenant reconnu que ces traitements favorisent les hémorragies digestives. Il est donc important en tant que médecin, généraliste ou hospitalier, de réévaluer régulièrement le traitement de ses patients. C'est non seulement valable pour les antiagrégants plaquettaires mais aussi pour l'ensemble des thérapeutiques dans le but de simplifier les ordonnances, d'améliorer l'observance, et de diminuer les effets secondaires. Si un patient sur dix n'avait pas d'indication valide, huit patients sur dix prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire avec une indication tout à fait pertinente. Cela prouve que ce travail d'évaluation des indications des traitements antiagrégants plaquettaires est donc très souvent effectué par les médecins généralistes de Moselle. Les indications discutables représentent un patient sur dix, soit une proportion aussi importante que les indications non valides. Cela montre que la médecine ne peut être exercée de manière manichéenne avec d'un côté des indications valides et de l'autre des indications non valides. Et cela parce que d'une part les recommandations sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires laissent au prescripteur une marge de manœuvre notamment dans la prescription d'AFD chez le sujet diabétique ; et d'autre part, l'évolution de ces recommandations, au fur et à mesure des différentes études, nuancent parfois des indications qui étaient auparavant indiscutables. Donc non seulement le travail du médecin généraliste consiste en la réévaluation des traitements médicamenteux, mais de plus cette réflexion doit régulière et conforme aux évolutions constantes des recommandations Ceci est valable pour tout traitement.

Bibliographie

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Capet C, Czernichow P, Dupas JL, Gorla O, Gouérou H, Hochain P, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients treated by low-dose aspirin. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001;25(3):233-8.
3. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(12):1362-8.
4. Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am. Heart J.* 2009;157(2):369-74.
5. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EAJ, Geraedts AAM, Tijssen JGP, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(7):1494-9.
6. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(2):177-82.
7. Hernández-Díaz S, Rodríguez LAG. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(2):157-63.
8. Sanders DS, Perry MJ, Jones SGW, McFarlane E, Johnson AG, Gleeson DC, et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(5):487-94.
9. Di Fiore F, Lecleire S, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Dupas J-L, et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal haemorrhage: a comparison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicentre French study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(6):641-7.
10. Davidovic M, Svorcan P, Milanovic P, Antovic A, Milosevic D. Specifics of *Helicobacter pylori* infection/NSAID effects in the elderly. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(3):253-8.

11. Henrion J, Schapira M, Ghilain J-M, Maisin J-M, De maeght S, Deltenre P, et al. Upper gastrointestinal bleeding: what has changed during the last 20 years? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008;32(10):839-47.
12. Higham J, Kang J-Y, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut.* 2002;50(4):460-4.
13. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
14. Thiéfin G, Jolly D. Impact of *Helicobacter pylori* infection on the risk of gastroduodenal ulcer in patients treated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004;28 Spec No 3:C45-57.
15. Lecleire S, Di Fiore F, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Rudelli A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005;39(4):321-7.
16. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest. Endosc.* 1998;48(6):606-17.
17. Société Française d'Endoscopie Digestive. Hémorragie digestive basse aigue. Décembre 2010.
18. Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(2):317-22.
19. McGuire HH Jr. Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Ann. Surg.* 1994;220(5):653-6.
20. Bourreille A, Montravers P, Boyer J, Schmit J-L, Teillet L, Loiseau D. Traitement médical des diverticulites aiguës non compliquées. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007;31:21-26
21. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 1999;49(2):228-38.
22. Bini EJ, Weinshel EH, Falkenstein DB. Risk factors for recurrent bleeding and mortality in human immunodeficiency virus infected patients with acute lower GI hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 1999;49(6):748-53.
23. Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Alexander GL, Balm RK, et al. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. *Gastrointest. Endosc.* 1999;49(2):153-7.
24. Saurin JC. Les malformations vasculaires acquises du tube digestif. In : Boyer, Ponchon T, eds. *Endoscopie digestive interventionnelle*. Paris : Doin 2002:163-71.

25. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90(4):564-7.
26. Sorbi D, Norton I, Conio M, Balm R, Zinsmeister A, Gostout CJ. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2000;51(6):690-6.
27. Chavalitdhamrong D, Jensen DM, Kovacs TOG, Jutabha R, Dulai G, Ohning G, et al. Ischemic colitis as a cause of severe hematochezia: risk factors and outcomes compared with other colon diagnoses. *Gastrointest. Endosc.* 2011;74(4):852-7.
28. Gibbs DH, Opelka FG, Beck DE, Hicks TC, Timmcke AE, Gathright JB Jr. Postpolypectomy colonic hemorrhage. *Dis. Colon Rectum* 1996;39(7):806-10.
29. Rex DK, Lewis BS, Waye JD. Colonoscopy and endoscopic therapy for delayed post-polypectomy hemorrhage. *Gastrointest. Endosc.* 1992;38(2):127-9.
30. Société Française d'endoscopie digestive. Haute Autorité de Santé (Service des bonnes pratiques professionnelles). Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien. Juin 2012.
31. Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58(3):330-5.
32. Lai LH, Wong GLH, Chow DKL, Lau JYW, Sung JY, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(6):1224-8.
33. Gralnek IM. Obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2005;128(5):1424-30.
34. Saurin J-C, Maunoury V, Lapalus M-G, Cellier C, Delvaux M, Favre O, et al. [International consensus in Paris, 2006, on the indications and use of the endoscopic videocapsule test. Report of the SFED Capsule Commission]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007;31(10):798-805.
35. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100(11):2407-18.
36. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;22(7):595-604.
37. Attar A, Bouhnik Y. Les hémorragies digestives d'origine intestinale. In : Lesur G, Prat F, eds. *Doin* 2006:82-90.

38. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;28(5):1172-8.
39. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest. Endosc.* 2003;58(1):80-8.
40. Berger A, Cellier C, Daniel C, Kron C, Riquet M, Barbier JP, et al. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung: clinical findings and outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94(7):1884-7.
41. Lévesque H. [Antiplatelet agents and digestive endoscopic procedures]. *Rev Med Interne* 2007;28(9):581-3.
42. Czernichow P, Merle V. [Epidemiology of digestive complications associated with use of low-dose aspirin]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004;28 Spec No 3:C37-44.
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Haute Autorité de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012.
44. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 Suppl 2:E1-40.
45. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531-b4531.
46. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840-a1840.
47. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12(10):1360-420.
48. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur. Heart J.* 1993;14(7):951-7.
49. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.

50. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur. Heart J.* 2000;21(24):2033-41.
51. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294(10):1224-32.
52. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
53. Conolly S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for prevention of vascular events in patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: the results of ACTIVE-A. Late-breaking clinical trials VI. Congrès de l'American College of Cardiology. 31 mars 2009.
54. Durand-Zaleski I, Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. *Pharmacoeconomics* 2004;22 Suppl 4:19-27.
55. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J.* 2009;30(14):1753-63.
56. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120(25):2577-85.
57. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121(10):1188-99.
58. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am. Heart J.* 2009;157(4):599-605.
59. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994;343(8902):881-6.

60. The EPILOG Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-Dose Heparin during Percutaneous Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine* 1997;336(24):1689-97.
61. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352(9122):87-92.
62. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *The Lancet* 1997;349(9063):1429-35.
63. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT) : randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
64. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(19):2197-202.
65. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85(3):265-71.
66. Sørensen HT, Møllemlkjær L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95(9):2218-24.
67. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
68. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ and al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharm Ther.* 2005;22:795-801.
69. Yoshida N, Sugimoto N, Hirayama F, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, et al. Helicobacter pylori infection potentiates aspirin induced gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Gut.* 2002;50(5):594-8.
70. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(26):2033-8.
71. Haute Autorité de Santé. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. janvier 2009.
72. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Haute Autorité de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. Argumentaire. Juin 2012.

73. Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. *Ann. Intern. Med.* 1986;104(3):390-8.
74. Mielants H, Verbruggen G, Schelstraete K, Veys EM. Salicylate-induced gastrointestinal bleeding: comparison between soluble buffered, enteric-coated, and intravenous administration. *J. Rheumatol.* 1979;6(2):210-8.
75. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N. Engl. J. Med.* 1974;290(21):1158-62.
76. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(10):787-96.
77. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991;337(8733):85-9.
78. Graham DY, Smith JL, Dobbs SM. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. *Dig. Dis. Sci.* 1983;28(1):1-6.
79. O'Laughlin JC, Hoftiezer JW, Ivey KJ. Effect of aspirin on the human stomach in normals: endoscopic comparison of damage produced one hour, 24 hours, and 2 weeks after administration. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1981;67:211-4.
80. Slattery J, Warlow CP, Shorrock CJ, Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin--analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut.* 1995;37(4):509-11.
81. Graham DY, Smith JL, Spjut HJ, Torres E. Gastric adaptation. Studies in humans during continuous aspirin administration. *Gastroenterology.* 1988;95(2):327-33.
82. Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, Walt RP, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28(5):581-5.
83. Lanas A, Hirschowitz BI. Significant role of aspirin use in patients with esophagitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1991;13(6):622-7.
84. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;24(6):897-908.
85. Endo H, Hosono K, Inamori M, Kato S, Nozaki Y, Yoneda K, et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion.* 2009;79(1):44-51.

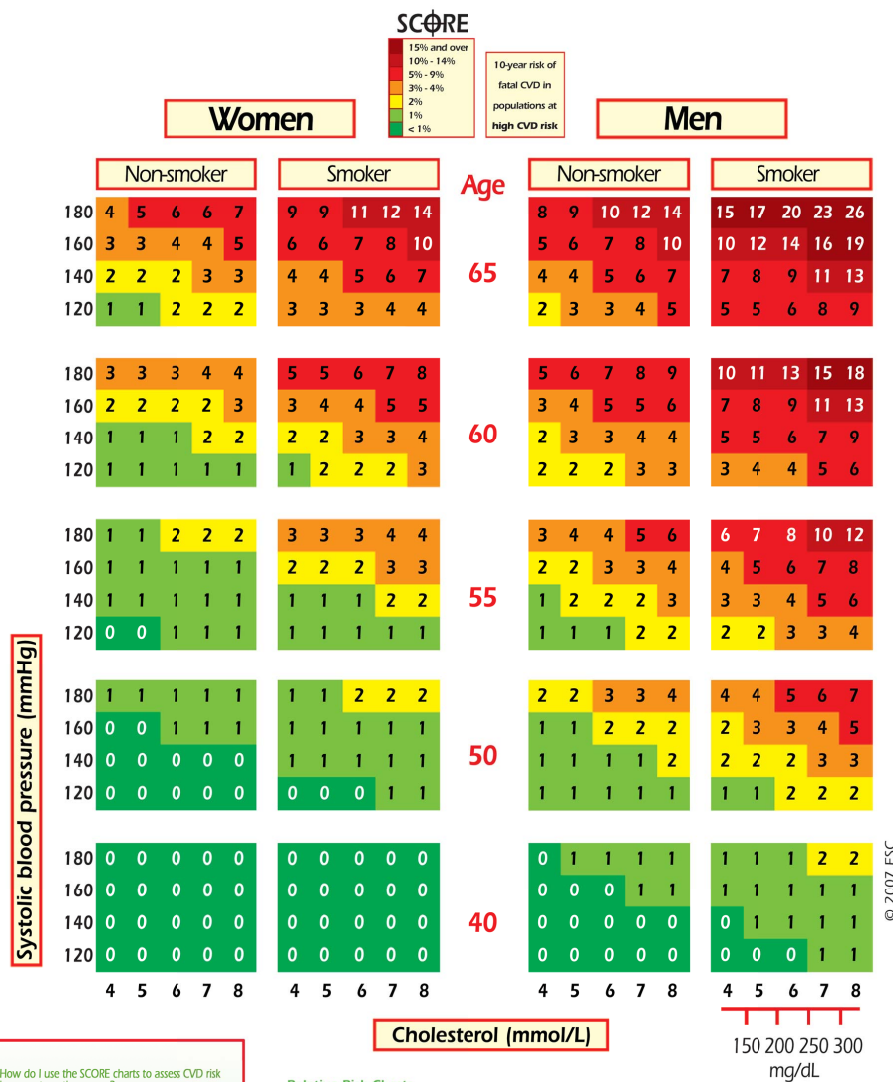
86. Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A, Argonz JE, Sugai E, Vazquez H, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7(5):524-9.
87. Shiotani A, Haruma K, Nishi R, Fujita M, Kamada T, Honda K, et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45(3):292-8.
88. Nishida U, Kato M, Nishida M, Kamada G, Yoshida T, Ono S, et al. Evaluation of small bowel blood flow in healthy subjects receiving low-dose aspirin. *World J. Gastroenterol.* 2011;17(2):226-30.
89. Endo H, Hosono K, Higurashi T, Sakai E, Iida H, Sakamoto Y, et al. Quantitative analysis of low-dose aspirin-associated small bowel injury using a capsule endoscopy scoring index. *Dig Endosc.* 2011;23(1):56-61.
90. Nishida U, Kato M, Nishida M, Kamada G, Ono S, Shimizu Y, et al. Evaluation of gastrointestinal injury and blood flow of small bowel during low-dose aspirin administration. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(3):245-50.
91. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(11):1279-82.
92. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J. Gastroenterol.* 2009;44(6):544-9.
93. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J. Gastroenterol.* 2011;46(7):894-905.
94. Shiotani A, Honda K, Murao T, Ishii M, Fujita M, Matsumoto H, et al. Combination of low-dose aspirin and thienopyridine exacerbates small bowel injury. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011;46(3):281-6.
95. Bretagne JF, Nalet B, Lesur G, Bour B, Soufflet C, Barthékemy P. Caractéristiques des hémorragies digestives hautes et basses associées aux traitements anti-agrégants plaquettaires (AAP). Existe-t-il des différences entre traitements par aspirine et clopidogrel? *Gastroenterol Clin Biol*, 2009; 33:122
96. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez 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(12):1731-8.

Annexes

Annexe 1 : Echelle SCORE

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



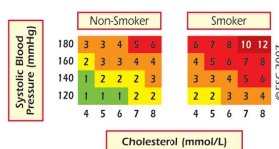
How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the low risk chart in Belgium*, France, Greece*, Italy, Luxembourg, Spain*, Switzerland and Portugal; use the high risk chart in other countries of Europe.
 *Updated, re-calibrated charts are now available for Belgium, Germany, Greece, The Netherlands, Spain, Sweden and Poland.
2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.
3. Check the qualifiers
4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this may be explained to the person by using the relative risk chart. As the person ages, a high relative risk will translate into a high total risk. More intensive lifestyle advice will be needed in such persons.

Relative Risk Charts

This chart may be used to show younger people at low total risk that, relative to others in their age group, their risk may be many times higher than necessary. This may help to motivate decisions about avoidance of smoking, healthy nutrition and exercise, as well as flagging those who may become candidates for medication. This chart refers to relative risk, not percentage risk, thus the person in the top-right corner is at twelve times higher risk than the person in the bottom-left corner.



Risk estimation using SCORE: Qualifiers

- The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.
- As with all risk estimation systems, risk will be overestimated in countries with a falling CVD mortality rate, and underestimated if it is rising.
- At any given age, risk appears lower for men than for women. This is misleading since, although the charts are based on data from men, CVD inspection of the charts shows that the risk is merely delayed by 10 years.
- Risk may be higher than indicated in the chart in:
 - Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
 - Those with a strong family history of premature CVD
 - The socially deprived
- Subjects with diabetes may be 5 fold higher in women with diabetes and 3 fold higher in men with diabetes compared to those without diabetes
- Those with low HDL cholesterol or high triglycerides
- Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example a reduced carotid intima-media thickness or on imaging such as carotid ultrasonography or scanning.

Annexe 2 : Tableau pour le calcul du score CHA₂DS₂-VASc

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
'Major' risk factors		'Clinically relevant non-major' risk factors
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥75 years		Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤40%) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor		Score
Congestive heart failure/LV dysfunction		1
Hypertension		1
Age ≥75		2
Diabetes mellitus		1
Stroke/TIA/thrombo-embolism		2
Vascular disease ^a		1
Age 65–74		1
Sex category (i.e. female sex)		1
Maximum score		9
(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Une proportion importante de la population française suit un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours. Ces traitements entraînent une augmentation du risque d'hémorragie digestive ; leur indication doit donc être connue et en lien avec les recommandations de bonne pratique de l'HAS. L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de l'indication des antiagrégants plaquettaires chez les patients ayant présenté une hémorragie digestive et pris en charge dans l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Legouest entre janvier 2007 et décembre 2011. Tous les patients hospitalisés à l'HIA Legouest pour une hémorragie digestive soit 593 dossiers ont été consultés. Parmi ces dossiers, les patients sous antiagrégants plaquettaires ont été identifiés soit 139 personnes.

Les dossiers et les médecins traitants de 139 patients ont ainsi été consultés dans cette étude rétrospective. Le traitement antiagrégant plaquettaire, son indication, la prise concomitante d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton, et différentes données épidémiologiques ont ainsi été recueillis. Les indications ont été comparées aux dernières recommandations de l'HAS. Trois groupes ont été créés, l'un avec les indications valides, un avec les indications non valides et enfin le dernier avec les indications discutables.

Le groupe « indication non valide » représente 10% de la population ; dans la prise en charge de ces patients, huit ont dû être transfusés, 3 ont dû séjourner en réanimation. Un patient est décédé. Le groupe « indication discutable » représente 10% de la population, et le groupe « indication valide » 80% de la population. Au total, 57 patients ont été transfusés, 27 ont séjournés en réanimation, et 13 sont décédés.

Ces résultats révèlent l'intérêt d'évaluer les indications des traitements antiagrégants plaquettaires, ceux ci pouvant entraîner des effets secondaires graves.

TITRE EN ANGLAIS

Relevance of medical indication anti-platelet agents among a population of patient who suffered gastrointestinal bleeding. Retrospective study at HIA Legouest

DISCIPLINE

MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS

Antiagrégant plaquettaire, Hémorragie digestive, Indication antiagrégation plaquettaire, balance bénéfice/risque, recommandations de bonnes pratiques

INTITULÉ et ADRESSE de l'UFR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
