

PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES DIGESTIVES D'ORIGINE ULCEREUSE EN 2004.

Frédéric Prat, janvier 2004

L'hémorragie digestive haute demeure au premier plan des urgences digestives. Son incidence, d'après des données épidémiologiques de 1996, était estimée en France à 143 cas pour 100 000 habitants et par an, dont près de 40% étaient d'origine ulcéreuse (1). Au cours de la décennie 90, l'incidence de l'hémorragie digestive ulcéreuse a pourtant diminué de plus de 20%, tandis que la connaissance des mécanismes physiopathologiques d'une part, les traitements médicaux et endoscopiques d'autre part, connaissent des évolutions remarquables. Cependant, une étude néerlandaise, corroborant d'autres travaux européens, vient de montrer que les 2 critères majeurs de l'efficacité de la prise en charge de l'hémorragie digestive haute, la mortalité et la récurrence hémorragique, n'ont connu aucune amélioration au cours de la décennie passée (2) : la mortalité demeure stable à 14% tandis que la récurrence hémorragique n'est passée que de 22 à 20% durant cette période.

Il est donc intéressant d'examiner les évolutions récentes qui ont affecté aussi bien la prise en charge médico-chirurgicale que le profil épidémiologique de l'hémorragie digestive ulcéreuse, afin d'envisager les voies d'une amélioration de son pronostic. Une première donnée est l'augmentation de la proportion de personnes âgées et porteuses de comorbidités parmi les malades admis pour hémorragie ulcéreuse au cours des 10 dernières années (3). Une autre constatation importante réside dans le fait que désormais, environ 50% des malades ayant une hémorragie digestive d'origine ulcéreuse sont des consommateurs d'aspirine ou d'AINS. Le rôle de l'infection par *H pylori* est aussi reconnu comme un cofacteur du risque de complications (hémorragie et perforation) au cours de la maladie ulcéreuse.

Les groupes de patients à haut risque de récurrence hémorragique ont été bien identifiés. La classification du risque de récurrence est basée sur l'aspect macroscopique de l'ulcère lors de l'endoscopie faite en urgence. La classification de Forrest est la plus discriminante à cet égard (tableau 1). Il est désormais indiscutable qu'il faut considérer comme étant à haut risque de récurrence hémorragique non seulement l'ulcère avec saignement actif ou vaisseau visible mais aussi l'ulcère

comportant un caillot adhérent. Quant à l'appréciation du risque vital, elle peut être facilitée par l'utilisation de scores comme celui de Rockall, où interviennent l'âge, les signes de gravité clinique initiaux, l'aspect endoscopique et les comorbidités (tableau 2).

Quelles ont été les avancées récentes de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hémorragie ulcéreuse?

En premier lieu, la qualité de l'endoscopie diagnostique initiale s'est incontestablement améliorée. Bien qu'on ne dispose pas d'études contrôlées pour le démontrer, l'apport de la vidéoendoscopie et la réalisation de l'endoscopie d'urgence en salle d'endoscopie avec du personnel spécialisé ont été des éléments d'amélioration de la qualité. En second lieu, l'utilisation de l'érythromycine (250mg en IV lente) permet de réaliser, moins de 30 minutes après l'injection, une endoscopie de bonne qualité, dans un estomac vide et clair dans 82% des cas contre 33% sous placebo (4).

En second lieu, la place désormais prépondérante du traitement endoscopique initial, la diversification des techniques endoscopiques et l'évaluation de leurs apports respectifs ont été des éléments déterminants de l'évolution de la prise en charge de l'hémorragie ulcéreuse au cours des 10 dernières années. Les recommandations actuelles sur la réalisation de l'hémostase des ulcères hémorragiques par voie endoscopique reposent sur plusieurs essais randomisés, des conférences de consensus et deux méta-analyses (5). Il en ressort que l'efficacité et la morbidité du traitement, ainsi que le pronostic sont supérieurs en cas de traitement hémostatique endoscopique par rapport au traitement médical seul suivi de chirurgie en cas de récurrence hémorragique. Les moyens de l'hémostase endoscopique sont au nombre de trois : les techniques d'injection (en général d'adrénaline au 1/10000^e –0.1g/l-), les techniques de thermocoagulation (sonde de coagulation bipolaire, sonde chaude monopolaire, voire plasma d'argon, qui n'a pas été évalué dans cette indication), enfin les techniques de clippage, dont il existe désormais 2 types –à 2 ou 3 branches- sur le marché. L'évaluation scientifique de ces différentes techniques est inégale. Cependant, il est maintenant prouvé que la combinaison des techniques d'injection et de thermocoagulation est plus efficace qu'une technique isolée en cas d'ulcère à haut risque de récurrence hémorragique. La base théorique pour la combinaison des techniques est la différence des mécanismes d'action : l'adrénaline favorise la coagulation intra-artérielle et la formation du caillot, et entraîne une

vasoconstriction, tandis que la chaleur coagule le tissu, provoque le collapsus de la paroi artériolaire et produit un oedème qui contribue à la compression du vaisseau lésé. Enfin, les clips ont un effet purement mécanique de clampage. Les principales causes d'échec du traitement endoscopique sont la taille de l'ulcère (>2cm) et un saignement très actif (6).

En troisième lieu, le traitement médical a connu une évolution très importante, avec la définition de la place et de la méthode d'emploi des IPP au cours de l'hémorragie digestive ulcéreuse. L'intérêt du traitement anti-sécrétoire dans cette indication est de stabiliser le caillot en maintenant un pH intra-gastrique élevé au cours de la phase aiguë. Le niveau de pH cliniquement pertinent (au-dessus de 5, 6, ou 7) demeure incertain. Les anti-sécrétoires de type anti-récepteurs H2 par voie intra-veineuse ne donnaient pas de résultats satisfaisants. Une méta-analyse est venue confirmer que ce traitement n'apporte pas de réduction du taux de récurrence ou de la mortalité de l'ulcère duodénal hémorragique, et une réduction de seulement 7% en cas d'ulcère gastrique (7). Les IPP, d'abord utilisés par voie orale puis par voie veineuse, sont désormais utilisés systématiquement. Les IPP par voie orale ont eu des résultats inégaux, positifs pour certains (8), mais décevants au cours de plusieurs essais randomisés où les taux de récurrence hémorragique étaient de 40 à 50% en cas de vaisseau visible non hémorragique et de 35% en cas de caillot adhérent (5). La publication de Lau et coll en 2000 a indiscutablement modifié la prise en charge médicale de la phase aiguë en montrant la supériorité d'un traitement par IPP intra-veineux à forte dose (80mg en bolus puis 8mg /heure au pousse-seringue pendant 72 heures) par rapport au placebo (6.7% vs 22.5% de récurrence) chez 240 patients ayant un ulcère avec saignement actif ou vaisseau visible déjà traités endoscopiquement (9). L'inconvénient majeur de ce traitement est son coût élevé, qui impose de le réserver aux patients chez lesquels un bénéfice est attendu.

Chez les patients ayant un caillot adhérent, donc à risque intermédiaire, pour lesquels le seul traitement médical était généralement jugé suffisant, la démonstration est faite de la supériorité d'une combinaison de traitement endoscopique et médical par rapport au traitement anti-sécrétoire seul. L'étude de Sung et coll. montre ainsi chez 156 malades une probabilité de récurrence à 30 jours de 11.6% en cas de traitement par oméprazole IV contre 1.1% en cas de traitement combiné (10-12). Ces combinaisons thérapeutiques ont fait régresser l'intérêt pour

une endoscopie systématique de contrôle, qui reste peu pratiquée en raison de son coût et de son acceptabilité.

L'éradication d'*H. pylori* doit bien sûr être faite chez les patients porteurs du germe qui ont eu une hémorragie ulcéreuse. Si l'éradication n'affecte pas le taux de récurrence hémorragique à court terme (13), elle réduit en revanche la récurrence ulcéreuse non hémorragique chez les malades ayant eu une hémorragie ulcéreuse (14).

Sur le plan de la prophylaxie primaire et secondaire de l'hémorragie ulcéreuse, le groupe cible est bien sûr celui des consommateurs d'aspirine et/ou d'AINS. Lai et coll. ont montré dans une série de 123 patients ayant déjà eu une complication ulcéreuse et traités au long cours par aspirine que le taux de récurrence des complications était de seulement 1.6% en cas d'éradication d'*H. pylori* suivie d'IPP au long cours contre 14.8% sous placebo au cours des 12 mois de suivi (15). Une autre étude importante a comparé la probabilité de récurrence hémorragique à 6 mois chez des patients traités par une association d'AINS classique (diclofenac) et d'IPP d'une part, par celecoxib d'autre part. Les résultats (6.4% et 4.9%) n'étaient pas différents et finalement assez peu satisfaisants (16).

Que peut-on conclure de ce rapide tour d'horizon et quelles sont donc les voies envisageables d'une amélioration du pronostic de l'hémorragie d'origine ulcéreuse ? Le vieillissement de la population et son corollaire de comorbidités d'une part, l'augmentation des prescriptions d'AINS et d'aspirine d'autre part, sont les 2 principaux responsables de l'absence d'amélioration du pronostic de l'hémorragie ulcéreuse malgré la baisse de son incidence et les progrès remarquables de sa prise en charge médico-endoscopique. Puisqu'il sera difficile à court terme de faire rajeunir la population française, les progrès du traitement viendront d'une combinaison encore à optimiser de techniques endoscopiques et du traitement anti-sécrétoire. En matière de prophylaxie de l'hémorragie ulcéreuse, outre les progrès pharmacologiques probables concernant aussi bien les AINS que l'aspirine, des études sont nécessaires afin de déterminer si l'éradication d'*H. pylori* doit être faite chez tout patient devant consommer régulièrement ce type de molécules.

REFERENCES

- 1- Czernichow P , Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal hemorrhage in four french geographical areas. *Eur J Gastroentrol Hepatol* 2000;12:175-81
- 2- Van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EAJ, Geraedts AAM, Tijssen JGP, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-9
- 3- Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of hemorrhage among older subjects. *Gut* 2002;50:460-4
- 4- Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002;123:17-23
- 5- Jensen DM. Treatment of patients at high risk for recurrent bleeding from a peptic ulcer. *Ann Intern Med* 2003;139:294-5
- 6- Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 2002;50:322-5
- 7- Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1137-42
- 8- Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:211-6
- 9- Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6
- 10- Sung JJ, Chan FK, Lau JY, Yung MY, Leung WK, Wu JC, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003;139:237-43
- 11- Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002;123:407-13

- 12-Bleau BL, Gostout CJ, Sherma KE, Shaw MJ, Harforf W, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:1-6
- 13-Schilling , Demel A, Nusse T, Weidmann E, Riemann JF. *Helicobacter pylori* infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy* 2003;35:393-6
- 14-Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Haapiainen R, Kivilaakso E, Sipponen P, et al. Eradication of *helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcers. *Am J gastroenterol* 2003;98:2192-7
- 15-Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8
- 16-Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10

Classification de Forrest

Classification		Description	Traitement endoscopique
I	Ia	Saignement	OUI
	Ib	Saignement	OUI
II	IIa	Vaisseau	OUI
	IIb	Caillot	OUI
	IIc	Dépôts	NON
III		Fond propre	NON

	Prévalence	Récidive	Mortalité
Forrest I ou IIa	25 %	35 %	11 %
Forrest IIb	15 %	10 %	7 %
Forrest IIc	60 %	< 5 %	2 %

Score de Rockall

	0	1	2	3
Age	< 60 ans	60-79	> 80	
Choc	Non	Fc \geq 100	Fc > 100 PAs <	
Co-morbidité	Non	Non	Insuf. cardiaque, autre	Insuf. rénale ou hépatique, cancer disséminé
Diagnostic	Mallory-Weiss ou	Autres	Cancer	
Signes de saignement	Non	Non	Forrest I, IIa	