

AINS et anticoagulants oraux : risque accru d'hémorragies et d'accidents thromboemboliques

Dr Jean-Pierre Usdin

30

Bridgeport , Etats-Unis -- La prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) augmente avec l'âge, tout comme les pathologies et manifestations ostéo-articulaires (OA). Ces deux pathologies sont loin d'être rares chez un même patient. La prévention des accidents thromboemboliques au cours de la FA suit des règles très précises : traitement anticoagulant selon le score CHA²DS²-VASc. *A contrario*, le soulagement des douleurs OA chroniques, rebelles, invalidantes fait appel, souvent en auto-prescription, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont on sait qu'ils sont responsables d'hémorragies, de thromboses.

A partir de l'étude RE-LY

Pour évaluer le risque de l'association anticoagulants oraux (AO) et AINS, **Anthony P Kent** et coll. (*Department of Internal Medicine, Bridgeport Hospital, Yale New Haven Health, Bridgeport, Connecticut*) ont réalisé une analyse *post hoc* des événements hémorragiques et cardiovasculaires chez les patients traités ou non par un AINS à partir de l'étude **RE-LY** (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*) qui comparait deux doses de dabigatran etexilate (DE) à la warfarine (W) chez des patients ayant une FA non valvulaire^[1].

« Il s'agit de la première analyse évaluant le risque d'un traitement AINS chez des patients prenant un AO, ici le DE (aux doses de 110mg X2 ou 150mg X2) dans le contexte d'une FA non valvulaire », précise Anthony Kent.

Chez les 18 000 patients randomisés dans RE-LY, 2 300 (12,6%) ont pris au moins une fois un AINS non sélectif, ils ont été comparés aux quelques 15 700 patients qui n'ont pas utilisé d'AINS pendant les trois ans de l'étude. L'analyse statistique a utilisé le modèle de régression Cox, ajusté à 17 facteurs confondants. La fréquence, la durée d'utilisation des AINS ont aussi été prises en compte dans l'analyse.

Plus de saignements majeurs, d'AVC et d'hospitalisations

L'âge moyen des patients (hommes : 63,5%) dans tous les groupes était de 71 ans.

Il s'agit de la première analyse évaluant le risque d'un traitement AINS chez des patients prenant un anticoagulant oral...dans le contexte d'une FA non valvulaire. Anthony P Kent

La proportion de patients ayant utilisé au moins une fois un AINS est la même dans les trois groupes d'ACO de l'ordre de 13% qu'ils soient traités par W, ou DE 110mg X2 ou DE 150mg X2. Le score CHA²DS²-VASc moyen est identique, soit 3,6. L'adjonction d'Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est retrouvée chez 16,5% dans le groupe AINS,

13,8% pour le groupe anticoagulant oral. Les patients prenant de l'aspirine seule, ou le célécoxib ont été exclus de l'analyse.

Le taux annuel de saignements majeurs a été significativement plus élevé en cas de traitement par un AINS : 5,4% vs 3,4% [risque relatif (RR) :1,68 (IC95% :1,4-2,02)]. Et ce sont surtout des hémorragies digestives (40%) majeures [RR : 1,81 (IC95 : 1,35-2,43)], qu'il y ait prise ou non d'IPP. Ce risque a été le même quel que soit l'anticoagulant utilisé : W ou DE 110mg X2 ou DE 150mg X2 (P interaction 0,93 vs 0,63). Le pourcentage d'hémorragies majeures non digestives a été de 60%.

La survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'embolies systémiques a été significativement plus élevée (ajustement à la fréquence/durée du traitement) en cas de prise d'AINS [RR 1,50 (IC : 1,12-2,01)] soit 2,4% par an contre 1,4% par an. Il y a eu plus d'AVC ischémiques [RR 1,55 (IC 1,11-1,26)] dans le groupe AINS. Inversement, il n'y a eu pas d'hémorragies cérébrales (RR :1,08 ns).

L'AINS n'a pas altéré l'efficacité des deux doses de DE vis-à-vis de la W (P interaction : 0,59 vs 0,54).

Le taux des hospitalisations a été plus important dans le groupe AINS (W, DE 110mgX2, DE 150mg X2) [RR : 1,64 (IC 1,51-1,77)], soit 30% par an contre 20% chez les autres patients.

Le taux d'infarctus du myocarde (0,7%/an) a été faible, et identique que les patients aient pris ou non un AINS. Il en est de même du taux annuel de mortalité (3,3%/an) avec ou sans traitement par AINS.

L'utilisation d'un AINS n'altère pas significativement la relative efficacité ou sécurité du DE 110mg X2 ou DE 150mg X2 comparés à la W. Anthony P Kent

Eléments d'explication et limites de l'étude

Comment expliquer le risque hémorragique notamment gastrique (40% des hémorragies) même chez les patients traités par un IPP ? Très probablement, par le mécanisme d'action des AINS non sélectifs, inhibant, les enzymes cyclooxygénases 1 et 2, associant un effet anticoagulant, doublé d'une agression sur la muqueuse gastrique et le reste du tractus digestif.

Quant aux fréquents accidents thrombotiques, ils seraient liés à l'arrêt des AO lorsque survient un saignement : 39% des patients^[2] ayant une hémorragie.

Dans cette analyse, il n'a pas été tenu compte d'une éventuelle utilisation de l'aspirine, ni, en raison du petit nombre de patients, du célécoxib. Les auteurs précisent aussi qu'il n'a pas été possible de connaître l'indication, la dose et le type d'AINS.

Les chercheurs précisent également que « dans un contexte de thrombose veineuse, les AINS n'avaient pas affecté le taux de saignement. Le contraste avec cette étude est dû à une population différente », remarque le Dr Kent.

Comment prendre en charge les douleurs OA chez les patients ayant une FA?

C'est la bonne question posée par les éditorialistes : **Valentin Fuster**^[2] (rédacteur en chef du *JACC*), **Sam Schulman** (*HHS-General Hospital Hamilton Ontario. Canada*) et **James Aisenberg** (*department of medicine Mount Sinai NY, NY*)^[3].

Il y a peu de place pour les antidouleurs : on connaît les dangers de l'addiction à la codéine. Le paracétamol n'est pas anodin non plus car les risques de surdosage et d'accoutumance sont réels. Le célécoxib, par son effet sélectif Cox-2, fait courir moins de menace intestinale que les AINS non sélectifs mais le risque cardiaque avec cette classe n'est pas nul^[2,3].

Malheureusement, face à ce double-problème [hémorragique, thrombotique], nous n'avons pas de solution unique. Sam Schulman

« Quant au traitement renforcé par les IPP, au-delà du blocage de l'acidité gastrique on sait qu'il peut être responsable, par le biais d'une modification du microbiome, d'une inflammation sur la muqueuse du tube digestif en aval du ligament de Treitz », souligne Sam Schulman.

Une infection gastrique par l'*Helicobacter pylori* doit être recherchée et traitée, la résistance du germe aux précédents traitements a motivé le retour au traitement par le bismuth... Bien sûr, on pense à la perte de poids ou le recours à la chirurgie orthopédique quand c'est possible.

« Malheureusement, face à ce double-problème [hémorragique, thrombotique], nous n'avons pas de solution unique », conclut Sam Schulman.

L'étude RE-LY a été sponsorisée par Boehringer Ingelheim. L'analyse post hoc n'a pas été sponsorisée.

Le Dr Shulman reçoit des honoraires et subventions de Boehringer Ingelheim. Le Dr Aisenberg n'a pas de conflits d'intérêt en rapport avec le sujet.