

Endoscopie digestive et antiagrégants : comment bien gérer nos patients en 2011 ?

Digestive endoscopy and platelet antiaggregants: How to manage in 2011?

Arthur Laquière, Géraldine Gascou-Tessonier, Christian Boustière
Hôpital Saint-Joseph, Service de gastroentérologie, boulevard de Louvain, 13008 Marseille, France

e-mail : <boustiere@wanadoo.fr>

Résumé

Les antiagrégants plaquettaires sont de plus en plus souvent prescrits et sont présents chez environ 13 % des malades ayant une endoscopie digestive. La continuation du traitement dépend du risque thrombotique du malade et du risque hémorragique potentiel du geste endoscopique. Dans la majorité des cas, l'endoscopie peut être faite sous aspirine seule et/ou après cinq jours d'arrêt du clopidogrel. Le traitement antiagrégant doit être repris au plus tard deux jours après l'endoscopie. En cas de risque thrombotique majeur, le double traitement antiagrégant ne devant pas être arrêté, il faut privilégier, si possible, des investigations non invasives ou différer l'examen.

■ **Mots clés** : endoscopie, antiagrégants plaquettaires, risque thrombotique, risque hémorragique

Abstract

Platelet antiaggregants are more and more widely prescribed and are encountered in around 13% of patients undergoing digestive endoscopy. Continuing or stopping this treatment depends on the thrombotic risk of the patient and the haemorrhagic risk of the procedure. In most of the cases, endoscopy might be performed under aspirin only and/or after a five-day withdrawal from clopidogrel. Platelet antiaggregant treatment might be taken again two days after endoscopy. In case of major thrombotic risk, excluding the discontinuation of double antiaggregant drugs, one should consider non-invasive alternative to endoscopy or delay the procedure.

■ **Key words**: endoscopy, platelet antiaggregant treatment, thrombotic risk, haemorrhagic risk

La prévalence des patients traités par antiagrégants plaquettaires (AAP) ne cesse de croître en France, en raison de la multiplication de leurs indications, liée notamment à l'émergence de nouvelles techniques (stents actifs) et de nouvelles modalités de prévention du risque thromboembolique mais aussi du vieillissement naturel de la popu-

lation. L'augmentation parallèle des prescriptions d'AAP et du nombre d'endoscopies pose le problème de la gestion du risque hémorragique lié au geste réalisé par le gastroentérologue et du risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement lorsqu'il est nécessaire. L'arrêt des AAP chez le patient coronarien, afin de réaliser un geste invasif, est un

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : C. Boustière

Pour citer cet article : Laquière A, Gascou-Tessonier G, Boustière C. Endoscopie digestive et antiagrégants : comment bien gérer nos patients en 2011 ? *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 21-27. doi : 10.1684/hpg.2010.0538

facteur de risque majeur de thrombose pour tous les stents, mais il est particulièrement élevé chez les porteurs d'un stent actif.

État des lieux en France

Les résultats d'observatoires récents ont révélé que 12,2 % des sujets de plus de 50 ans sont traités par aspirine à faible dose, soit environ 2,4 millions de personnes [1]. Ce chiffre global est en constante augmentation et on peut estimer que 200 000 à 300 000 nouveaux patients par an entreront dans un schéma de prévention par AAP.

En 2007, 117 000 angioplasties ont été réalisées en France avec le plus souvent la pose d'un stent, dont environ la moitié étaient des stents actifs, et ce geste était accompagné de l'instauration ou du renouvellement d'un traitement AAP avec mise en place d'une double antiagrégation pouvant aller jusqu'à 12 mois.

“ 12,2 % des sujets de plus de 50 ans sont traités par aspirine à faible dose, soit environ 2,4 millions de personnes ”

Par ailleurs, le nombre d'endoscopies digestives réalisées chaque année augmente (enquête « deux jours d'endoscopie en France », 2008) et, en particulier, le nombre de coloscopies (environ 1,25 millions) conséquence essentiellement de la mise en place du dépistage généralisé organisé du cancer colorectal. Dans ce contexte, un patient sur trois aura une exérèse d'un polype adénomateux ce qui transforme évidemment la coloscopie diagnostique en geste thérapeutique pour plus de 300 000 patients. La même enquête a permis de chiffrer à 13 % les endoscopies digestives concernant des patients sous AAP ou anti-coagulant [2].

“ Les endoscopies digestives concernent des patients sous AAP ou anticoagulant dans 13 % des cas ”

La prise en charge de ce type de patient en vue d'un acte endoscopique a fait l'objet d'une recommandation de la SFED publiée en 2006 [3] et ayant abouti à une classification des gestes en fonction de leur risque hémorragique en trois catégories. Sur le plan international, on dispose de la recommandation américaine de l'ASGE, réactualisée et publiée en 2009 [4], et anglaise, qui est tout à fait comparable avec de nombreux points non discutés [5]. C'est pourquoi la HAS, en partenariat avec la SFED, a entrepris l'élaboration d'un consensus formalisé

d'experts sur ce thème dont la publication est prévue cette année.

Les principales questions qu'il faut se poser

La réalisation d'un examen endoscopique chez un patient sous AAP implique de pouvoir répondre à plusieurs questions en amont de l'acte :

- quel est le risque thrombotique du patient ?
- quels sont les différents AAP et leurs modalités d'utilisation ?
- faut-il réaliser un bilan d'hémostase ?
- quel est le risque hémorragique potentiel du geste endoscopique ?

Quel est le risque thrombotique du patient sous antiagrégants plaquettaires ?

Idéalement, c'est en concertation avec le médecin prescripteur du traitement que les adaptations thérapeutiques devraient être envisagées en évaluant, au cas par cas, le rapport bénéfice/risque de la procédure et des modifications du traitement antithrombotique [6]. Le plus souvent, cette situation idéale est difficile à mettre en œuvre et le gastroentérologue ne pourra se dispenser de connaître le niveau de risque cardiovasculaire de son patient, ne serait-ce que pour valider le bien-fondé de l'indication de l'endoscopie. Ainsi, on peut classer le risque thrombotique en deux niveaux selon la date de pose du stent, sa nature (nu ou actif) et les facteurs de risques associés (diabète, sténoses coronaires complexes, altération de la fonction ventriculaire, antécédents d'accident vasculaire cérébral), selon la recommandation de la Sfar en 2006 [7] :

- risque majeur : pose de stent nu de moins de 6 semaines ou stent actif de moins de douze mois ;
- risque modéré : stent nu de plus de 6 semaines ou stent actif de plus de 6 semaines après la pose, et maladie coronarienne contrôlée. Un patient classé en risque modéré mais avec facteurs de risques présents ou maladie coronarienne instable est reclassé en risque majeur.

“ Le gastroentérologue ne pourra se dispenser de connaître le niveau de risque cardiovasculaire de son patient, ne serait-ce que pour valider le bien-fondé de l'indication de l'endoscopie ”

Le niveau de risque majeur nécessite une double antiagrégation par aspirine (ASP) à faible dose : 75 mg associé au clopidogrel (CLO) 75 mg par jour, traitement qui doit

être maintenu 6 semaines pour les stents nus et jusqu'à 12 mois pour les stents actifs [8].

Le niveau de risque modéré nécessite en principe le maintien d'un AAP en monothérapie, le plus souvent ASP mais certains patients seront mis plutôt sous CLO soit pour des raisons de tolérance soit pour augmenter l'efficacité sur le terrain artériel.

La prescription d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à titre de relais n'est pas recommandée en cas d'arrêt des AAP chez un patient à risque majeur.

Dans la majorité des cas, on pourra conserver le traitement par aspirine en monothérapie durant le geste endoscopique car l'arrêter même pour une période la plus courte possible expose à la survenue d'événements cardiovasculaires graves décrits dans les sept jours suivant un arrêt complet [9].

Quel est le mode d'action des antiagrégants plaquettaires ?

Les AAP inhibent les fonctions plaquettaires et en particulier l'activation et l'agrégation, dont le rôle est essentiel dans le processus d'hémostase primaire [10].

● *L'aspirine*

L'aspirine limite l'agrégation plaquettaire en entraînant une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase. La perturbation de l'hémostase primaire n'est complètement corrigée que lorsque l'ensemble des plaquettes a été renouvelé soit après sept à dix jours. Cependant, un chiffre de 50 G/L de plaquettes fonctionnelles est considéré comme suffisant pour une action hémostatique normale. Or, le renouvellement du pool plaquettaire est de l'ordre de 10 % par jour. Ainsi, en fonction du chiffre plaquettaire de base, cinq jours d'arrêt du traitement sont suffisants pour que le patient récupère une fonction hémostatique normale.

“ Cinq jours d'arrêt du traitement sont suffisants pour que le patient récupère une fonction hémostatique normale ”

● *Les thiénoxydines : le clopidogrel (Plavix®) et le prasugrel (Efient®)*

Ces molécules provoquent un blocage irréversible de l'un des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate (ADP). En cas de saignement, la transfusion de plaquettes peut être utile. Si elles induisent fréquemment une augmentation du temps de saignement aucun test ne permet, actuellement, d'objectiver le retour à la normale des fonctions plaquettaires. Cependant, comme pour l'ASP, cinq jours d'arrêt peuvent suffire pour récupérer une fonction plaquettaire normale. En période aiguë ou

critique, on utilise des doses plus fortes dites « de charge » allant de 300 à 600 mg par jour afin d'induire un effet antithrombotique rapide et, dans ce cas, le risque hémorragique est évidemment majoré. On connaît maintenant la variabilité individuelle des patients soumis au CLO et certains tests d'agrégabilité sont utilisés en service spécialisé pour adapter au mieux la dose efficace. Enfin récemment, on a mis en évidence une possible compétition entre la classe des inhibiteurs de la pompe à protons et l'action du CLO qui emprunterait la même voie métabolique du cytochrome [11]. Bien que les études comparatives soient très peu nombreuses, les données actuelles n'ont pas mis en évidence de différence nette du risque hémorragique entre ces produits et l'aspirine [12].

Le prasugrel est une nouvelle molécule de la même classe que le CLO et vient d'obtenir une AMM pour la prévention secondaire antithrombotique chez le patient coronarien appareillé. Nous allons devoir donc compter dans les prochains mois avec cette nouvelle molécule, plus efficace mais plus à risque sur le plan hémorragique qui devrait concerner environ 30 % des futurs patients avec stent coronaire. En revanche, il sera impossible d'envisager un geste invasif en poursuivant ce traitement.

● *Autres molécules*

D'autres produits sont en cours de développement mais il faut surtout insister sur l'absence de preuve concernant les AINS comme le Cebutid® ou sur les nombreux effets secondaires du Ticlid® qui font que ces produits ne doivent plus être utilisés dans cette indication.

Faut-il réaliser un bilan d'hémostase ?

Chez un patient sous AAP, on peut considérer deux niveaux d'exploration de l'hémostase, l'un concerne les tests de routine qui seront toujours demandés et l'autre concerne la fonction plaquettaire et la mesure de l'agrégabilité [13].

Le bilan standard permet de vérifier la numération plaquettaire de même que le taux de prothrombine afin de déceler une anomalie surajoutée de l'hémostase. Un test global de coagulation comme un temps de saignement standard ou un TCK sont inutiles dans ce cas. Le plus important est encore la recherche par l'interrogatoire ou l'examen clinique de toute manifestation hémorragique spontanée ou postopératoire qui pourrait faire évoquer une diathèse hémorragique héréditaire et en particulier une maladie de Willebrand.

En revanche, l'évaluation de l'agrégabilité plaquettaire sous AAP pose encore un réel problème, même si certains tests récents pourraient apporter des solutions. Pour l'aspirine, l'utilisation du temps d'occlusion plaquettaire permet d'avoir une indication relative de son action

antiagrégante mais il nécessite des conditions de réalisation très strictes.

Quelles sont les procédures endoscopiques à risque hémorragique ?

On peut actuellement classer les examens endoscopiques en deux catégories :

- risque hémorragique mineur : toute endoscopie diagnostique avec ou sans biopsies ou procédure à risque hémorragique facilement contrôlable ;
- risque hémorragique élevé : geste interventionnel sans contrôle possible du saignement ou risque de complication hémorragique grave.

• Les procédures à faible risque hémorragique

Endoscopies diagnostiques ne nécessitant pas l'arrêt des AAP :

- la gastroscopie par voie buccale ;
- la rectosigmoïdoscopie ;
- la coloscopie sans polypectomie.

Au cours de ces explorations, la réalisation de biopsies, qu'elles soient faites avec des pinces standards ou pédiatriques, ne majore pas le risque de manière significative [14] ;

- l'échoendoscopie diagnostique ;
- la ponction sous échoendoscopie à l'aiguille fine (22 ou 25 G) de masses solides est possible sous ASP ;
- la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) diagnostique ou sans sphinctérotomie ;
- l'entéroscopie diagnostique poussée à ballonnet (aucune évaluation n'été faite avec le système Spirrus®).

“ La réalisation de biopsies, qu'elles soient faites avec des pinces standards ou pédiatriques, ne majore pas le risque de manière significative ”

• Les procédures à risque hémorragique contrôlable

Ce sont toutes les endoscopies thérapeutiques qui ont la possibilité de réaliser un contrôle endoscopique du saignement induit, en per- ou post-procédure, avec un geste d'hémostase [15,16]. Dans ce cas, le maintien d'un traitement par aspirine seul est possible mais le maintien du clopidogrel reste déconseillé ;

- polypectomie colique si le diamètre du polype est inférieur à 1 cm ou si le polype est pédiculé ;
- la résection des polypes sessiles de plus de 1 cm par mucosectomie reste à évaluer [17] ;
- la sphinctérotomie endoscopique [18] ;

- la photodestruction et la photocoagulation laser ou argon ;
- le traitement endoscopique des varices œsophagiennes ou gastriques ;
- les procédures d'hémostase sur des lésions vasculaires.

• Procédures à haut risque hémorragique : (< 1 %) mais sans possibilité de contrôle endoscopique

- la ponction sous échoendoscopie d'une lésion kystique ou en cas d'interposition vasculaire et nécessité d'utiliser une aiguille 19 G (drainage de collections) [19] ;
- la gastrostomie percutanée [20] ;
- le traitement des sténoses digestives par dilatation (pneumatique ou bougies) ;
- la pose de prothèses digestives métalliques [21] ;
- la gastroscopie par voie nasale (en raison du risque d'épistaxis) [22] mais l'usage d'appareil encore plus fin (< 6 mm) pourrait atténuer ce risque.

En pratique

Ce qu'il faut faire

La coloscopie étant l'acte le plus fréquent et celui pour lequel un geste thérapeutique est imprévisible avant la réalisation de l'examen en fonction de la présence ou non de polypes, il est intéressant de considérer le problème des AAP dans ce cadre.

La première étape est de bien évaluer le niveau de risque thrombotique du patient qui conditionne le traitement par AAP en cours et la possibilité de le modifier en vue de l'examen.

On peut considérer qu'actuellement, la majorité des examens peut être réalisée sous aspirine seule.

Chez les patients sous bithérapie, il faut proposer l'arrêt du CLO, cinq jours, et la réalisation de la coloscopie sous aspirine seule.

En cas de monothérapie par CLO, si on ne peut pas l'interrompre cinq jours, on peut envisager un remplacement temporaire par aspirine pour revenir à l'une des situations précédentes.

En cas de risque thrombotique majeur (stents récents, stents actifs, syndrome coronarien en phase aiguë) ne permettant pas l'arrêt de la bithérapie, il faudra différer l'examen s'il n'est pas urgent ou le remplacer par une alternative non invasive (coloscanner ou vidéocapsule colique) sachant qu'une coloscopie diagnostique prudente est cependant toujours possible si elle est indispensable.

À l'opposé, chez les patients à faible risque thrombotique, qui sont sous aspirine seule à faible dose en prévention secondaire d'un accident coronarien ancien (plus de

12 mois) et sans facteurs de risque associés, le traitement pourra être interrompu cinq jours si le geste présente un risque hémorragique majoré (mucosectomie ou gros polype).

Ce qu'il ne faut pas faire

- surestimer le risque hémorragique d'une polypectomie et reprogrammer un patient parfois fragile pour un nouvel examen impliquant une nouvelle préparation colique ainsi qu'une nouvelle anesthésie générale ;
- arrêter intempestivement un traitement par AAP sans évaluer le risque thrombotique qui sera au mieux précisé par le cardiologue traitant ;
- mettre en place un relais par HBPM, ce qui est inefficace et pourrait même être délétère ;
- prolonger l'arrêt du traitement au-delà de 48 heures après le geste ;
- utiliser un test de coagulation global pour évaluer le degré d'inhibition plaquettaire ou son retour à la normale.

“ Un relais par HBPM est inefficace et pourrait même être délétère ”

Comment prévenir et gérer le saignement post-polypectomie sous aspirine ?

- sécuriser au mieux la résection des polypes de plus de 1 cm en utilisant tous les moyens modernes d'hémostase (clips, anses largables) (figures 1-4) ;



Figure 1. Injection adrénalinée avant résection à l'anse.

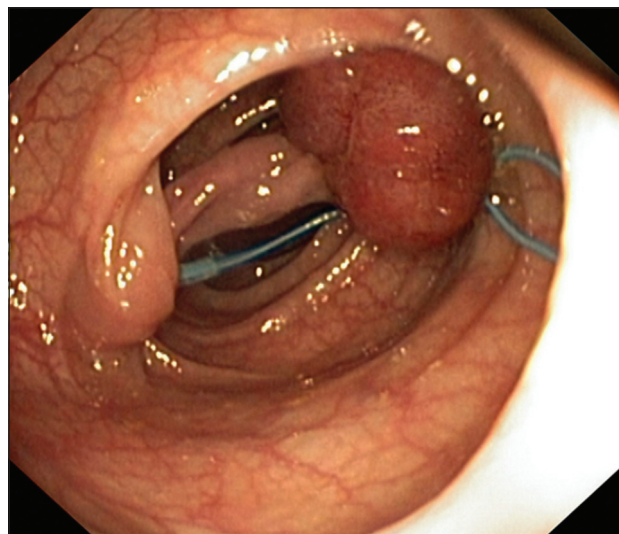


Figure 2. Endoloop® larguée sur un polype pédiculé.

- utiliser un bistouri électrique muni d'un courant mixé autocontrôlé « endocoupe » ;
- hospitaliser le patient 24 heures pour pouvoir réintervenir endoscopiquement en cas de saignement précoce dans les heures qui suivent l'examen ;
- informer le patient de la possibilité d'un saignement retardé qui, habituellement, se produit entre le cinquième et le dixième jour correspondant à la classique chute d'escarre. Ce saignement peut être abondant aboutissant à une transfusion dans la moitié des cas, mais ne nécessite qu'exceptionnellement un geste hémostatique [23].

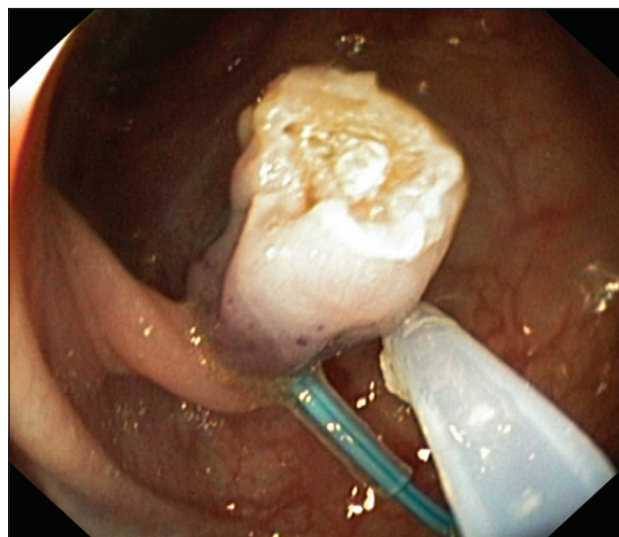


Figure 3. Polype réséqué avec Endoloop® en place.

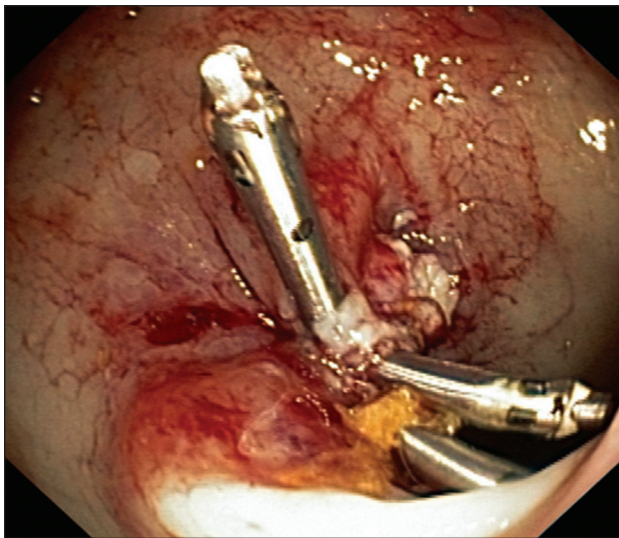


Figure 4. Contrôle d'un saignement post-réssection par la pose de clips.

Quand reprendre le traitement complet par antiagrégants plaquettaires ?

Chez les patients à haut risque thrombotique, il faut reprendre le traitement le plus tôt possible, idéalement dans les 24 heures qui suivent le geste. Cependant, lorsqu'il existe un risque hémorragique important, on peut tolérer une reprise différée à 48 heures.

Take home messages

- La réalisation des endoscopies digestives sous AAP est une situation de plus en plus fréquente.
- Le gastroentérologue doit être informé des risques thrombotiques imputables à l'arrêt du traitement par AAP et il doit évaluer le rapport bénéfice/risque de l'examen indiqué en incluant le risque hémorragique lié au geste.
- Le plus souvent, l'endoscopie sera réalisée sous aspirine ce qui représente pour certains une véritable révolution culturelle
- Il est nécessaire d'adapter sa pratique en intégrant des précautions particulières selon le type de procédure ainsi qu'une information complète du patient.
- Le peu de données scientifiques disponibles et la nécessité d'actualiser les recommandations ont poussé la SFED en partenariat avec la HAS à élaborer un consensus formalisé d'experts sur ce thème qui sera disponible dès cette année.

Sur un plan pharmacologique, la reprise de l'AAP à faible dose (dose d'entretien) n'induit une inhibition plaquettaire efficace qu'au bout de trois à cinq jours. Certaines équipes proposent donc une dose de charge le jour de la reprise. En l'absence actuellement de test d'hémostase fiable et reproductible évaluant l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire, il est difficile de valider cette attitude.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les références importantes apparaissent en gras

1. Thieffn G, Montalescot G, Woimant F, et al. Prévalence et caractéristiques du traitement par aspirine à faible dose et de la gastroprotection associée : résultats d'une enquête postale en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : A87.
2. Boustière C, Napoléon B. Complications de l'endoscopie digestive. *Acta Endoscopica* 2009 ; 39 : 132-9.
3. Napoléon B, Boneu B, Maillard L, et al. Guidelines of the French society for digestive endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2006 ; 38 : 632-8.
4. ASGE guidelines. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 70 : 1060-70.
5. Veitch A, Baglin P, Gershlick H, et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008 ; 57 : 1322-9.
6. Consensus documents American college of cardiology foundation task force on clinical expert gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus. *Circulation* 2008 ; 28 : 1895-908.
7. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, et al. Gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006 ; 8 : 225.
8. Bavry A, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet* 2008 ; 371 : 2134-43.
9. Schouten O, Van Domburg R, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 122-4.
10. Boneu B, Schved JF, Lecompte T, et al. Utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante. *STV* 2000 ; 12 : 2-55.
11. Juurlink DN. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009 ; 180 : 713-8.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39.
13. Position statement on routine laboratory testing before endoscopic procedures. ASGE guideline. *Gastrointest Endosc* 2008 ; 68 : 827-32.
14. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994 ; 40 : 458-62.
15. Hui AJ, Wong RMY, Ching JYL, et al. Risk of colonoscopy polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 59 : 44-8.
16. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1785-9.
17. Ahmad NA, Kochman ML, Long WB, et al. Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 55 : 390-6.

18. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, *et al.* Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 909-18.

19. Kien-Fong Vu C, Chang F, Doig L, *et al.* A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 808-13.

20. Larson DE, Burton DD, Schroeder KW, *et al.* Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, success, complications, and mortality in 314 consecutive patients. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 48-52.

21. Neuhaus H, Hoffman W, Dittler HJ, *et al.* Implantation of self-expanding esophageal metal stents for palliation of malignant dysphagia. *Endoscopy* 1992 ; 24 : 405-10.

22. Dumortier J, Napoléon B, Hedelius F, *et al.* Unsedated transnasal EGD in daily practice: results with 1100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57 : 198-204.

23. Sawhney MS, Salfiti DB, Nelson FA, *et al.* Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008 ; 40 : 115-9.