

Gestion des antiagrégants et anticoagulants en endoscopie (recommandations BSG/ESGE 2021)

 **Olivier GRONIER**

 Clinique Sainte-Barbe, 29, rue du Faubourg National - 67000 STRASBOURG
 ogronier@gmail.com

LIEN D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cette présentation

MOTS-CLÉS

Anticoagulant, antiagrégant, gestion du risque, hémorragie, recommandations

ABRÉVIATIONS

BSG : The British Society of Gastroenterology
 ESGE : The European Society of Gastrointestinal Endoscopy
 AVK : Anti-vitamine K
 INR : International normalized ratio
 AOD : Anticoagulants oraux directs
 FA : Fibrillation Auriculaire
 AVC : Accident vasculaire cérébral
 AIT : Accident ischémique transitoire
 EMR : Endoscopic mucosal resection
 DSM : Dissection sous-muqueuse
 IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
 CPRE : Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
 EUS : Endoscopic ultrasound
 GPE : Gastrostomie per endoscopique
 HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
 PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart B

Introduction

La décision de la poursuite ou de l'arrêt, puis de la reprise des traitements antiagrégants ou anticoagulants pour la réalisation d'une endoscopie digestive représente une circonstance fréquente et parfois complexe à gérer pour le gastroentérologue. Son déroulement nécessite une parfaite connaissance du risque hémorragique de la procédure envisagée, mais également du risque que l'interruption même du traitement fait courir au patient. Cette balance bénéfique/ risque doit être pesée et la mise en œuvre coordonnée par tous les acteurs impliqués dans la procédure : gastro-entérologue, anesthésiste, cardiologue, médecin traitant et équipes soignantes. Le patient, en comprenant les raisons et les modalités des choix proposés, est évidemment l'acteur essentiel de la bonne gestion de la procédure établie.

En 2021 la Société Britannique de Gastro-entérologie (BSG) et la Société Européenne d'Endoscopie (ESGE) ont conjointement publié une actualisation des recommandations de 2016 concernant la réalisation d'endoscopies chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant (1,2).

L'objectif de cette mise au point est d'en exposer les modalités. Le plan de cet exposé reprendra pour plus de clarté celui choisi par les auteurs des recommandations.

Recommandations concernant les patients

La BSG et l'ESGE recommandent que tous les patients soient informés des risques thrombotiques liés à l'arrêt des antiagrégants plaquetitaires ou des anticoagulants, ainsi que des risques hémorragiques liés à la poursuite du traitement (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Les auteurs soulignent que la décision d'interférer dans la gestion des médicaments antithrombotiques sous-entend d'évaluer préalablement l'équilibre entre le risque hémorragique lié à la procédure et le risque de thrombose lié à l'interruption ou à la modification des médicaments antithrombotiques. Alors même que l'hémorragie secondaire à une procédure endoscopique à haut risque peut souvent être contrôlée par d'autres mesures thérapeutiques endoscopiques et s'avère rarement fatale, un accident vasculaire cérébral thrombotique ou cardiaque sont évidemment liés à une morbidité et une mortalité majeures. Ceci implique que le risque de thrombose au regard du risque hémorragique soit évalué au cas par cas, mais également que les patients soient pleinement informés et impliqués dans ce processus décisionnel. Un plan personnel doit être élaboré et expliqué au patient, incluant des informations écrites et verbales concernant le moment précis de tout changement. Des algorithmes comme celui de l'étude PAUSE (3), proposé pour la gestion péri-opératoire des anticoagulants directs, peut être remis au patient.

Une complication hémorragique tardive peut survenir jusqu'à une à deux semaines après le traitement endoscopique, alors même que le plus souvent le traitement aura été réintroduit. Il est ainsi essentiel que les patients sous anti-thrombotiques soient informés de ce risque et de la procédure à suivre, à toute heure du jour ou de la nuit, en cas de survenue d'une telle complication.

Recommandations concernant la gestion des agents anti-aggrégants plaquettaires

Pour toutes les procédures endoscopiques, La BSG et l'ESGE recommandent de poursuivre l'aspirine (recommandation forte, preuves de faible qualité), à l'exception de l'ampullectomie (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Si l'on envisage l'arrêt de l'aspirine, cela ne doit se faire qu'au cas par cas, en fonction des risques de thrombose au regard du risque hémorragique (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à faible risque hémorragique, il est recommandé de poursuivre les traitements par antagonistes des récepteurs P2Y12 (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) en tant que thérapie antiplaquettaire simple ou double (recommandation forte, preuves de faible qualité). (tableau 1).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque hémorragique chez les

patients à faible risque thrombotique, il est recommandé d'arrêter les antagonistes des récepteurs P2Y12, sept jours avant la procédure (recommandation forte, preuves de qualité modérée).

Chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire, il est recommandé de poursuivre l'aspirine (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à haut risque thrombotique, il est recommandé de poursuivre l'aspirine et de consulter un cardiologue interventionnel afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 (recommandation forte, preuves de haute qualité).

Lorsqu'elle est administrée en prévention secondaire, l'aspirine réduit à long terme les événements vasculaires d'environ un tiers et les décès d'origine vasculaire d'environ un sixième. Par ailleurs chez les patients sous aspirine à faible dose au long cours en prévention secondaire, l'interruption de l'aspirine est associée à un risque trois fois plus élevé de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires et 70 % de ces événements sont survenus dans les 7 à 10 jours suivant l'interruption (4,5). Ainsi, le risque de l'arrêt de ce traitement paraît très supérieur au faible risque hémorragique constaté pour l'immense majorité des procédures endoscopiques.

Les médicaments antiplaquettaires ont un début d'action rapide et inhibent de manière irréversible l'activité plaquettaire par leur action antagoniste du récepteur P2Y12 des

plaquettes. Le clopidogrel associé à l'aspirine est plus puissant que l'aspirine seule. Pour le clopidogrel, la fonction plaquettaire revient à la normale 5 à 7 jours après son arrêt. Le prasugrel et le ticagrelor sont des antagonistes des récepteurs plaquettaires à action plus rapide et plus puissants que le clopidogrel. Lorsque l'arrêt temporaire des inhibiteurs de P2Y12 chez les patients porteurs d'endoprothèses a été convenu, après discussion avec le cardiologue interventionnel responsable, l'arrêt des inhibiteurs de P2Y12 au mieux sept jours avant l'intervention réduira le risque de saignement. Cependant, il est à noter que, selon l'agent P2Y12 et au regard des recommandations de l'*European Society of Cardiology* de 2018, ce temps peut être raccourci à 3 jours pour le ticagrelor et 5 jours pour le clopidogrel (6).

Les antagonistes des récepteurs P2Y12 sont fréquemment utilisés en bithérapie antiplaquettaire avec de l'aspirine dans le syndrome coronarien aigu et après mise en place d'endoprothèses coronaires. Les indications d'usage des antagonistes des récepteurs P2Y12 dont l'arrêt conduit à un haut ou faible risque de thrombose sont répertoriées dans le tableau 2.

Ainsi les patients sous double antiagrégation plaquettaire, en particulier dans le cadre de stents coronariens, sont à haut risque de thrombose si le traitement médicamenteux est interrompu. Sans traitement antiplaquettaire, les stents coronaires présentent un risque élevé d'occlusion due à une thrombose, avec un risque d'environ 40 % d'infarctus aigu du myocarde ou de décès (7).

Tableau 1 : Stratification du risque de la procédure endoscopique en fonction du risque hémorragique

Haut risque	Faible risque
Polypectomie	Procédures diagnostiques +/- biopsies
CPRE avec sphinctérotomie +/- large sphinctéroclisie Ampullectomie	Pose de prothèse biliaire ou pancréatique
Mucosectomie Dissection sous-muqueuse	Entéroscopie assistée sans polypectomie
Dilatations	
Traitements endoscopiques des varices	
Pose de gastrostomie	
Echoendoscopie avec ponction	
Pose de prothèse oesophagienne, duodénale ou colique	

Tableau 2 : Stratification du risque lié à l'arrêt du clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor en fonction du risque thrombotique

Haut risque	Faible risque
Stent actif dans les 12 mois suivant la pose	Cardiopathie ischémique sans stent coronarien
Stent coronarien en métal nu dans le mois suivant la pose	Maladie vasculaire cérébrale
	Maladie vasculaire périphérique

À l'inverse, l'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 en cas de cardiopathie ischémique sans nécessité de stent, de maladie vasculaire cérébrale ou périphérique est considéré comme à faible risque de thrombose. Ceci doit néanmoins faire l'objet d'une discussion avec le cardiologue, en expliquant bien que la procédure endoscopique à haut risque hémorragique pourrait bénéficier de cette interruption et que l'aspirine peut être maintenue.

Recommandations concernant la gestion des anti-coagulants (figures 1 et 2)

Anti-vitamine K (AVK) et héparine

Pour les procédures endoscopiques à faible risque, La BSG et l'ESGE suggèrent de poursuivre le traitement par AVK (preuves de faible qualité, recommandation modérée).

Il faut s'assurer que l'INR ne dépasse pas l'intervalle thérapeutique dans la semaine précédant l'intervention (preuves de faible qualité, recommandation forte).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à faible risque thrombotique, il est recommandé d'arrêter les AVK pendant 5 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de haute qualité) et de vérifier que l'INR avant la procédure soit $< 1,5$ (preuves de faible qualité, recommandation forte).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à haut risque thrombotique, il est recommandé que les AVK soient temporairement interrompue (5 jours avant l'intervention) et remplacée (3 jours avant l'intervention) par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La dernière dose d'HBPM doit être administrée au moins 24 h avant l'intervention et l'INR doit être contrôlé et

$< 1,5$ (preuves de qualité moyenne, forte recommandation).

Les AVK peuvent être repris dans la majorité des cas le soir de l'intervention à la dose habituelle ainsi que l'HBPM le lendemain, jusqu'à l'obtention d'un INR satisfaisant.

Anticoagulants oraux directs (AOD)

Pour les procédures endoscopiques à faible risque, la BSG et l'ESGE suggèrent d'omettre la dose matinale d'AOD le jour de la procédure (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients sous AOD, il est recommandé que la dernière dose d'AOD soit prise 3 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de faible qualité). Pour les patients sous dabigatran avec une clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min, il est recommandé compte-tenu d'une demi-vie plus longue (8), que la dernière dose soit prise 5 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de faible qualité). Enfin, chez tout patient dont la fonction rénale se détériore rapidement, un hématologue doit être consulté (recommandation forte, preuves de faible qualité).

Circonstances devant faire discuter un relai de l'anticoagulation

Les prothèses valvulaires métalliques

Même si le risque thrombotique paraît moins élevé et moins documenté en position aortique que mitrale, [et le relai considéré comme inutile en cas de prothèse valvulaire aortique et en l'absence de fibrillation auriculaire dans les recommandations de la *British Society of Hematology* et de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* (9,10)], les auteurs recommandent de réaliser un relai des AVK dans ces deux situations.

La fibrillation auriculaire (FA) :

Le risque thrombo-embolique en cas de FA augmente avec des facteurs de risques cardiovasculaires supplémentaires tels que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque et le diabète. Ce risque a été quantifié par le score CHADS2 (risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) passant de 1,9 % avec un score de 1 à 18,2 % avec une note de 6). Alors que les directives précédentes de la BSG et de l'ESGE de 2016 ne recommandaient pas le relai pour la FA non valvulaire, cette actualisation suggère qu'il serait raisonnable d'envisager un relai des anticoagulants pour les patients sous AVK avec des scores CHADS2 ≥ 5 , comme le recommande la *British Society of Hematology* (9). Ceci concerne donc les patients atteints de FA et ayant déjà subi un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT), et 3 des facteurs suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension ($> 140/90$ mmHg ou sous traitement anti-hypertenseur), âge > 75 ans, ou diabète. Le relai par héparine est également recommandé pour les patients atteints de FA qui ont subi un AVC ou un AIT dans les 3 mois, quel que soit le score CHADS2. Les auteurs rappellent en revanche que pour les anticoagulants directs, le relai conduit à un taux plus élevé d'hémorragie majeure sans réduction du risque thrombo-embolique. Il est ainsi rappelé que dans l'essai RE-LY, le relai du dabigatran avec une HBPM avait entraîné des taux d'hémorragies majeures plus élevés par rapport à l'absence de relai (6,5 % vs. 1,8 %, $p < 0,001$) sans différence de taux de thrombose entre les groupes (11).

Les auteurs soulignent ainsi l'innocuité de l'arrêt temporaire du traitement par anticoagulant direct, sans relai.

Antécédents de thrombose veineuse dans les 3 mois suivant le début du traitement anticoagulant

Ces patients présentent un risque élevé de récurrence de thrombose si

Figure 1

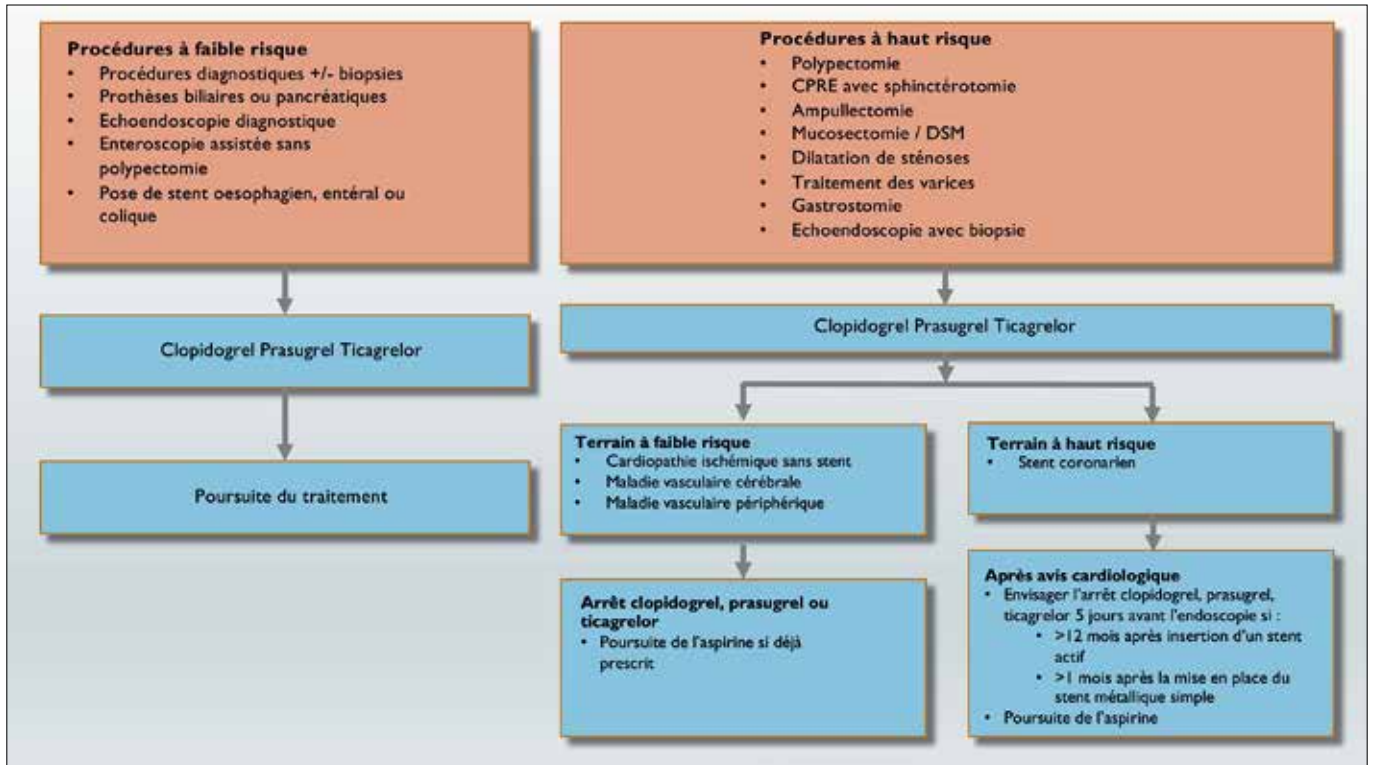


Figure 2

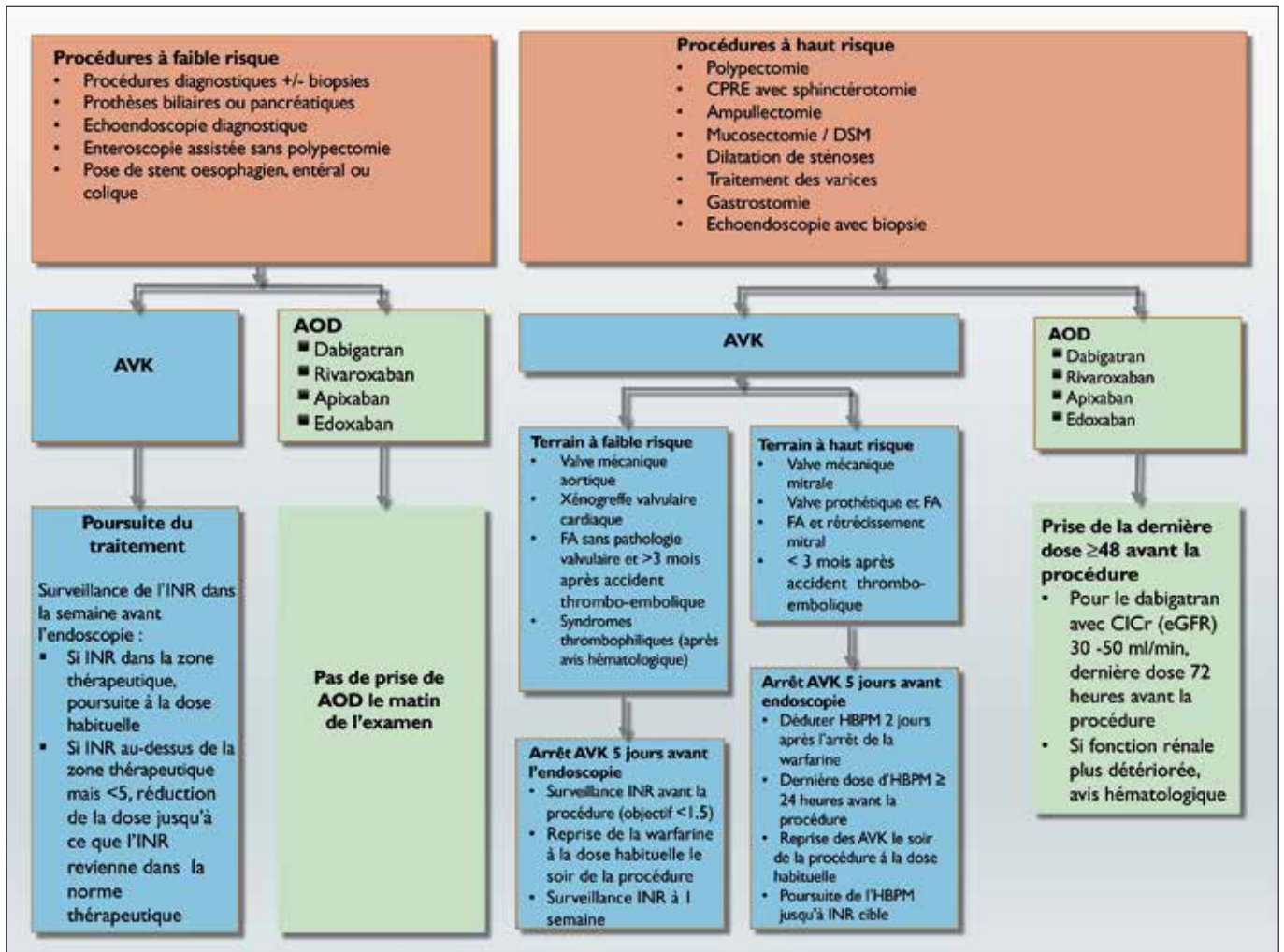


Tableau 3 : Stratification du risque d'interruption de la warfarine en fonction de la nécessité ou non d'un relais par héparine

Haut risque	Faible risque
Valve cardiaque métallique mitrale	Valve cardiaque métallique aortique
Valve cardiaque et fibrillation auriculaire	Valve cardiaque biologique
Fibrillation auriculaire et rétrécissement mitral	Fibrillation auriculaire sans pathologie valvulaire
Thrombose veineuse de moins de 3 mois	Thrombose veineuse de plus de 3 mois
Traitements endoscopiques des varices	Syndromes thrombophyliques (discussion avec hématologue)

l'anticoagulation est interrompue. À présent, la plupart de ces patients débutent un anticoagulant direct plutôt qu'un AVK et le relais n'est donc dans ce cas pas recommandé. Idéalement, les auteurs soulignent qu'il ne faudrait pas interrompre l'anticoagulation dans ce groupe à haut risque, en raison du risque de thrombose. Une procédure à faible risque pourrait être réalisée sans interrompre l'anticoagulation si nécessaire, mais il serait préférable de reporter une procédure à haut risque au-delà de trois mois d'anticoagulation si cela pouvait être fait en toute sécurité.

Antécédents de prédisposition thrombophilique

Ces cas doivent être discutés avec un hématologue. Le facteur V Leiden et la mutation commune de la prothrombine F2G20210A sont des thrombophilies à faible risque et un relais n'est pas considéré comme nécessaire. Même si les patients présentant des carences en antithrombine, en protéine C ou en protéine S présentent un risque plus élevé de thrombose, un relais ne sera pas nécessaire chez la plupart de ces patients.

Recommandations concernant les gestes endoscopiques

L'hémorragie peut être apparente au moment de l'endoscopie ou retardée jusqu'à deux semaines après l'intervention. Pour ceux chez qui le traitement antithrombotique est interrompu, cette dernière situation présente un risque plus élevé, car le traitement aura généralement été repris au cours de cette période. Il existe relativement peu d'études sur les risques d'hémorragie des procédures endoscopiques chez les patients

qui poursuivent un traitement antithrombotique. Par conséquent, la plupart des données sous-jacentes aux niveaux de risque de ces procédures s'appliquent au risque de base d'hémorragie sans traitement antithrombotique (comme signifié dans le tableau 3).

Endoscopie diagnostique avec biopsie

Les endoscopies diagnostiques, y compris avec biopsie, confèrent un risque minime d'hémorragie et aucune augmentation du risque d'hémorragie par biopsie n'a été trouvée dans les études chez des patients sous aspirine, clopidogrel ou warfarine (12,13).

En ce qui concerne les AOD, leur profil pharmacocinétique et donc leur effet pharmacodynamique varie de telle sorte que certains individus présenteront des pics de concentration plus élevés 2 à 6 heures après l'administration orale. Par conséquent, lors d'une biopsie endoscopique, l'effet anticoagulant dû à un AOD n'est pas prévisible avec précision. En raison de cette incertitude sur le niveau d'anticoagulation des AOD au moment de l'endoscopie et de l'absence de test fiable d'anticoagulation sur ces médicaments, les auteurs des recommandations continuent de suggérer d'omettre la dose d'AOD le matin de l'intervention pour laisser une marge de sécurité adéquate.

Endoscopie avec résection de polypes

Polypectomie et mucosectomie (EMR)

Un certain nombre d'études ont examiné les risques de résection de petits polypes coliques lors d'un traitement anticoagulant continu. Une série monocentrique de 1 177 polypectomies à l'anse froide a comparé le risque de saignement entre les patients sans et sous antiplaquet-

taires ou anticoagulants (14). Il y avait une augmentation des saignements immédiats, principalement chez les patients traités par warfarine, mais aucune différence significative dans les saignements retardés (jusqu'à 2 semaines) entre les groupes.

Le risque de polypectomie en cas de poursuite du traitement antiplaquettaire a également été étudié. L'aspirine en monothérapie est parfaitement sûre et doit être maintenue quelle que soit la procédure (15-17). Les recommandations de la BSG et de l'ESGE reprennent également une méta-analyse (18) portant sur 5 études et 655 patients sous clopidogrel au moment de la polypectomie, qui montrait un risque significatif accru de saignement dans le groupe ayant poursuivi le clopidogrel (Risk ratio -1,96 IC 1,36-2,83 ; p = 0,0003). Dans les études ci-dessus, la grande majorité des polypectomies étaient < 1 cm. Néanmoins l'une de ces études ne montrait aucune différence sur le risque de saignement lié à l'arrêt ou la poursuite du clopidogrel, notamment sur les lésions de moins d'1 cm (19). C'est sur la base de ces résultats que les nouvelles recommandations suggèrent qu'il peut être relativement sûr d'entreprendre une polypectomie pour des polypes de < 1 cm en monothérapie par clopidogrel. Les auteurs des recommandations suggèrent également d'utiliser l'anse froide, probablement en raison de la survenue dans ce cas d'un saignement immédiat et plus facile à gérer. L'alternative proposée est de substituer temporairement l'aspirine au clopidogrel 7 jours avant la coloscopie. S'il existe des études contradictoires sur l'utilisation de clips prophylactiques après mucosectomie pour prévenir le risque hémorragique retardé (20,21), une analyse coût-efficacité a conclu que leur mise en place prophylactique après polypectomie était une stratégie rentable pour les patients recevant un

traitement antiplaquettaire ou anti-coagulant (22), conduisant les auteurs des recommandations à suggérer leur usage dans cette indication, en particulier dans le côlon droit.

Dissection sous-muqueuse (DSM)

Les auteurs rappellent que depuis les dernières recommandations plusieurs études ont montré que la poursuite de l'aspirine à faible dose n'entraînait pas d'augmentation du risque de saignement, alors même que son arrêt inapproprié était significativement associé à un risque accru de thrombose (23).

En revanche, les autres agents antiplaquettaires restent pourvoyeurs de saignement retardé dans une étude multicentrique rétrospective incluant 1 189 patients sous antiplaquettaires (24). De même, le taux de saignement retardé après DSM s'est avéré être de 16 % chez les patients qui ont eu de la warfarine ou des AOD, y compris en cas de relais par l'héparine (25). Peu de données sont disponibles pour la DSM œsophagienne ou duodénale sous antithrombotiques. Le risque de saignement après DSM œsophagienne semble plus faible par rapport à d'autres localisations, même si une étude rétrospective a trouvé un taux de réadmission significativement plus élevé dans cette indication pour les patients ayant des antécédents d'utilisation d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants (56,4 % contre 34,1 % ; $p = 0,01$) (26).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour réduire le risque d'hémorragie après ESD, notamment les techniques pharmacologiques (IPP), mécaniques (clips) et locales (colles, poudres hémostatiques), et les auteurs des recommandations actuelles suggèrent de les utiliser pour les patients sous traitement antithrombotique.

Cholangiopancreatographie rétrograde (CPRE)

Une seule étude rétrospective ancienne, dans laquelle 50 des 191 patients ayant une sphinctérotomie endoscopique étaient sous aspirine, ne montrait aucune augmentation statistiquement significative des hémorragies dans le groupe aspirine (27), justifiant la proposition faite de son maintien lors de la procédure. Il n'y a en revanche pas de données sur les autres antithrombotiques. Enfin il faut noter qu'il n'y a actuellement aucune donnée sur le risque hémorragique lors de la lithotritie

mécanique biliaire, la cholangioscopie ou la lithotritie électrohydraulique chez les patients prenant des antiplaquettaires ou des anticoagulants.

Ampullectomie

Il n'y a pas de données sur l'ampullectomie sous anticoagulants ou antagonistes des récepteurs P2Y12 car ceux-ci sont généralement retirés. Compte tenu du taux élevé d'hémorragies, l'arrêt de l'aspirine doit être envisagé au cas par cas en fonction des risques de thrombose.

Échoendoscopie avec ponction

Quatre études ont rapporté des hémorragies à la suite d'un prélèvement guidé par EUS chez des patients ayant reçu des antithrombotiques. Dans la plus grande étude, cependant, aucune hémorragie grave n'a été trouvée chez les patients qui ont poursuivi ou interrompu le traitement antithrombotique et un seul événement thromboembolique est survenu (28).

Si le drainage biliaire guidé par EUS a été suggéré dans une étude rétrospective comme étant réalisable en toute sécurité chez les patients ayant une utilisation prolongée d'antiplaquettaires et/ou d'anticoagulants (29), les auteurs soulignent que d'autres études prospectives devront être réalisées avant qu'une recommandation puisse être faite. Les procédures thérapeutiques invasives telles que la kysto-gastrostomie et la nécrosectomie présentent un risque important d'hémorragie majeure et doivent être considérées comme à haut risque pour les antagonistes des récepteurs P2Y12 ou les anticoagulants. Le risque concernant l'aspirine est inconnu dans ces indications.

Dilatation endoscopique

La dilatation des sténoses gastro-intestinales dans le tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur semble être une procédure à faible risque, à l'exception des sténoses iléales liées à la maladie de Crohn et de la dilatation par ballonnet pour l'achalasie. Il n'y a cependant pas de données sur la dilatation des sténoses sous antiplaquettaire ou anticoagulant. Ceci, associé à la difficulté d'accès du site de l'hémorragie pour l'hémostase endoscopique, a conduit les auteurs des recommandations à continuer de considérer la dilatation endoscopique comme une procédure à haut risque, lors d'un traitement par antagonistes des récepteurs P2Y12 ou anticoagulants.

Pose d'endoprothèse

Il n'y a pas d'études sur la pose de stents endoscopiques chez les patients prenant des antiplaquettaires ou des anticoagulants et ce quel que soit le site de la pose. Les données disponibles concernant le risque d'hémorragie, issues des quelques études contrôlées randomisées, d'études prospectives et surtout rétrospectives, sont hétérogènes en ce qui concerne les détails de l'intervalle de temps entre la mise en place du stent et la survenue d'une hémorragie objectivée cliniquement. Celle-ci s'avère néanmoins extrêmement faible dans les études.

Les auteurs des recommandations ont considéré que la pose de stents endoscopiques sur tous les sites du tractus gastro-intestinal présentait un faible risque d'hémorragie dans les 7 jours. Cependant, ils soulignent également que les patients sous antithrombotiques peuvent présenter un risque accru d'hémorragie retardée sans toutefois en recommander leur arrêt.

Pose de gastrostomie per-endoscopique (GPE)

Il existe peu de données sur la poursuite de l'administration d'antithrombotiques pour la pose d'une GPE. Une méta-analyse a montré que la poursuite d'un traitement antiplaquettaire tel que le clopidogrel pouvait être sans danger (30). Cependant, une large étude rétrospective plus récente de patients subissant des procédures endoscopiques sous anticoagulants incluant 2 322 GPE réalisées sous warfarine et 1 484 sous AOD, montrait un risque de saignement post-endoscopique de 2,0 % et 1,2 % respectivement, conduisant les auteurs des recommandations à considérer encore la GPE comme une procédure à haut risque hémorragique (31).

Entéroscopie assistée

Des dispositifs d'entéroscopie à simple ballon, à double ballon et spiralés sont disponibles. Si le risque accru de perforation est parfois souligné dans les études, le risque hémorragique n'est pas augmenté en cas de procédure diagnostique.

Ligature endoscopique de varices

Dans une étude portant sur 605 patients subissant une ligature endoscopique de varices, 21 (3,5 %) patients ont eu des saignements spontanés dus à des glissements d'anneaux confirmés à l'endoscopie, et 11 sont

décédés. L'analyse multivariée n'a révélé aucune augmentation du risque de saignement chez les patients sous aspirine, bien que cela ne s'appliquait qu'à 8 des 605 patients (32).

Une étude de ligature endoscopique de varices programmée chez des patients cirrhotiques, incluant 265 patients sous HBPM, n'a montré aucune augmentation des hémorragies post-opératoires ou réduction de la survie par rapport à ceux sans HBPM (33). Dans une large série rétrospective, le risque hémorragique chez les patients subissant une ligature endoscopique sous ACO ou AVK était élevé pour les deux groupes à 19,2 % et 25,9 % respectivement $p = 0,49$ (31). Il n'y a en revanche pas d'étude sur la ligature des varices chez les patients sous antagonistes des récepteurs P2Y12.

Néanmoins, compte-tenu du haut risque hémorragique, leur interruption devra être envisagée comme pour les AVK dans ce type d'indication.

Thérapies ablatives

Compte tenu du peu de données disponibles, les recommandations de la BSG et de l'ESGE classent la radiofréquence œsophagienne et gastrique comme à haut risque hémorragique vis-à-vis des antagonistes des récepteurs P2Y12 et anticoagulants. En revanche, considérant la variabilité des indications de la coagulation au plasma argon et l'absence de données sur le risque hémorragique sous traitement anticoagulant ou antiagrégant, les auteurs se déclarent à ce jour incapables de fournir des recommandations spécifiques à ce sujet.

Recommandations pour la gestion de la reprise des traitements antithrombotiques

Il existe peu de données pour nous informer sur le moment optimal de reprise du traitement antithrombotique. Dans tous les cas, la décision sera basée sur le risque perçu d'hémorragie après la procédure au regard du risque de thrombose pour chaque patient.

Il ne faut pas oublier que les AOD exercent un effet anticoagulant en quelques heures, contre quelques

jours pour la warfarine. Les données de l'étude PAUSE indiquent que la reprise d'un AOD 2 à 3 jours après une intervention à haut risque présente un faible risque d'événements thromboemboliques (3). Dans une étude de cohorte prospective italienne évaluant les risques d'hémorragie et de thrombose par rapport au respect des recommandations de 2016 de la BSG et de l'ESGE, il y avait une tendance à davantage de saignements per-opératoires si l'AOD n'était pas arrêté conformément aux directives pour les procédures à haut risque. En revanche, la reprise de l'AOD immédiatement après la polypectomie, plutôt qu'après un délai de 24 à 48 heures chez les patients à haut risque doublait le risque de saignement retardé sans réduction de la thrombose, bien que ces mesures n'aient pas atteint la signification statistique (34).

Ceci a conduit les auteurs des recommandations à suggérer que pour les procédures à très haut risque hémorragique telles que l'ESD, il pouvait être souhaitable de retarder la reprise des antithrombotiques, précisément au-delà des intervalles recommandés.

Recommandations de stratification du risque en fonction de la procédure endoscopique

Les procédures endoscopiques comportent un risque hémorragique plus élevé et certaines situations cliniques entraîneront un risque élevé de complications thromboemboliques en cas d'arrêt des antiplaquetaires ou des anticoagulants. Dans les recommandations, les procédures ont été classées comme à haut risque ou à faible risque d'hémorragie principalement en fonction des risques hémorragiques chez les patients ne prenant pas d'antiplaquetaires ou d'anticoagulants, ainsi que des quelques données disponibles concernant l'endoscopie chez les patients pour lesquels ces médicaments ont été poursuivis (tableau 1). Les tableaux 2 et 3 stratifient le risque d'arrêt des antagonistes des récepteurs P2Y12 ou des AVK respectivement selon le scénario clinique et les risques de séquelles thromboemboliques à l'arrêt du traitement.

Les procédures endoscopiques diagnostiques, avec ou sans biopsie, sont classées par les auteurs des recommandations comme à faible risque d'hémorragie, bien qu'il persiste des inquiétudes concernant la biopsie sous AOD. Néanmoins, les auteurs soulignent que la probabilité de devoir entreprendre un traitement avec un risque hémorragique doit également être prise en compte, notamment pour une coloscopie devant être considérée a priori comme thérapeutique en raison de la fréquence de détection de polypes. Le gastro-entérologue peut donc ainsi choisir de gérer toutes les coloscopies comme des procédures à haut risque en ce qui concerne les antagonistes des récepteurs P2Y12 et les anticoagulants. Des considérations similaires s'appliquent à la CPRE s'il existe une incertitude quant à savoir si une sphinctérotomie serait nécessaire.

Recommandations de gestion de l'hémorragie gastro-intestinale aiguë sous antiplaquetaires et anticoagulants

Antiplaquetaires

Les recommandations actualisées de la BSG et de l'ESGE suggèrent dans cette situation d'envisager l'arrêt définitif de l'aspirine pour la prophylaxie primaire (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Elles suggèrent également que l'aspirine pour la prévention secondaire ne soit pas systématiquement arrêtée. Si elle est arrêtée, elle doit être reprise dès l'obtention de l'hémostase, ou s'il n'y a plus de preuve de saignement (recommandation forte, preuves de qualité moyenne).

Il est également recommandé que la bithérapie antiplaquettaire soit poursuivie si possible chez les patients porteurs de stents coronariens et que la prise en charge se fasse en liaison avec un cardiologue interventionnel (recommandation forte, preuves de qualité moyenne).

En cas d'hémorragie majeure, les auteurs recommandent de poursuivre l'aspirine si l'antagoniste des récepteurs P2Y12 est interrompu (recommandation forte, preuves de qualité

modérée). Le traitement par antagonistes des récepteurs P2Y12 doit être rétabli dans les 5 jours, s'il est toujours indiqué (forte recommandation, preuves de qualité modérée).

Une méta-analyse d'études de patients sous aspirine en prophylaxie secondaire a révélé que l'arrêt de l'aspirine était associé à un risque 3 fois plus élevé d'événements cardiaques indésirables majeurs chez les patients avec stents coronariens (4). Si une hémorragie gastro-intestinale survient chez un patient avec un stent coronaire récemment placé et sous double antiagrégation plaquettaire, une thrombose potentiellement mortelle peut survenir si le traitement est interrompu. L'impératif, après une réanimation adéquate, est donc d'obtenir rapidement une hémostase. La liaison avec un cardiologue interventionnel doit avoir lieu et s'il est jugé nécessaire d'interrompre temporairement le traitement antiplaquettaire, celui-ci doit être limité à l'antagoniste des récepteurs P2Y12 et l'aspirine poursuivie.

Le moment de la reprise du traitement antithrombotique après une hémorragie gastro-intestinale aiguë sera déterminé par le risque de récurrence hémorragique et le risque de thrombose aiguë sans traitement antithrombotique (35). Les antagonistes des récepteurs P2Y12 chez les patients porteurs de stents coronaires doivent être réintroduits dans un délai maximum de 5 jours en raison du risque élevé de thrombose du stent passé ce délai. Ce délai représente un équilibre optimal entre hémorragie et thrombose, bien qu'il n'ait pas été testé de manière prospective (36).

Pour les patients sous aspirine en monothérapie en prophylaxie secondaire, la poursuite du traitement présente un avantage. Dans une étude contrôlée randomisée prospective versus placebo portant sur 156 patients après une hémorragie gastro-intestinale supérieure et contrôlée par endoscopie, il a été démontré une réduction de la mortalité de toutes causes dans le groupe recevant de l'aspirine à faible dose (1,3 % vs. 12,9 %) (37). Il y a eu un excès de saignements dans le groupe aspirine (10,3 % vs. 5,4 %) mais aucun n'a été fatal. 5 patients du bras placebo sont décédés d'événements thromboemboliques. Si l'aspirine est arrêtée, elle doit être réintroduite dès que l'hémostase est atteinte.

Anticoagulants

En cas de survenue d'une hémorragie digestive sous anticoagulants, les auteurs des recommandations conseillent l'arrêt de l'anticoagulant oral et la correction de la coagulopathie en fonction de la sévérité de l'hémorragie et du risque thrombotique du patient en coordination avec un cardiologue et/ou un hématologue. La correction de la coagulopathie ne doit pas retarder l'endoscopie ou l'intervention radiologique (forte recommandation, preuves de faible qualité).

Chez les patients présentant une instabilité hémodynamique qui prennent des antagonistes de la vitamine K (AVK), il est recommandé d'administrer par voie intraveineuse de la vitamine K et un concentré de complexe prothrombique à quatre facteurs (PPSB) (recommandation forte, preuves de faible qualité), ou du plasma frais congelé si le PPSB n'est pas disponible (recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Chez les patients sous AOD en instabilité hémodynamique, les auteurs suggèrent d'envisager l'utilisation d'agents d'inversion : idarucizumab chez les patients sous dabigatran et andexanet chez les patients traités par anti-facteur Xa (faible recommandation, preuves de faible qualité), ou du PPSB par voie intraveineuse si l'andexanet n'est pas disponible (recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Chez les patients à faible risque thrombotique, ils suggèrent de reprendre l'anticoagulation dès que possible, après sept jours d'interruption de l'anticoagulant (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Chez les personnes à risque thrombotique élevé, une reprise plus précoce de l'anticoagulation avec relai par héparine, de préférence dans les 3 jours, est recommandée (recommandation forte, preuves de faible qualité).

L'utilisation d'anticoagulants est rapportée chez jusqu'à 15 % et 25 % des patients présentant respectivement une hémorragie aiguë du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur. La mortalité liée aux saignements gastro-intestinaux chez ces patients est élevée (jusqu'à 8 à 12 %), mais principalement liée aux comorbidités des patients. L'arrêt temporaire de l'anticoagulation est la « norme de

soins » chez les patients présentant une hémorragie gastro-intestinale cliniquement significative.

L'effet anticoagulant des AVK tels que la warfarine peut persister pendant 3 à 5 jours. La nécessité d'une correction rapide de la coagulopathie liée aux AVK avec des agents d'inversion dépend principalement de la gravité de l'hémorragie, mais leur utilisation nécessite la prudence chez les patients à haut risque thrombotique (par exemple, valve cardiaque mécanique) car leur utilisation a été associée à une thromboembolie (38). Contrairement aux AVK, les AOD sont caractérisés par une demi-vie relativement courte, de sorte que leur activité anticoagulante diminue généralement rapidement en 12 à 24 heures. Par conséquent, la plupart des cas d'hémorragie gastro-intestinale majeure peuvent être pris en charge en suspendant le médicament et en attendant que les effets anticoagulants disparaissent.

Conclusion

Les nouvelles recommandations de la BSG et de l'ESGE reprennent avec clarté le niveau de risque hémorragique des procédures endoscopiques. Mais elle insistent également sur le risque cardio-vasculaire parfois majeur lié à une interruption injustifiée d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant dans le cadre d'une intervention programmée.

Ainsi en 2021 aucune interruption de l'aspirine dans l'indication d'une prophylaxie primaire ne doit être réalisée, sauf peut-être encore en cas d'ampullectomie.

De même, en cas de survenue d'une hémorragie secondaire dont la prise en charge endoscopique est le plus souvent aisée, son interruption doit être l'exception.

L'excellente coordination de l'équipe médicale (hépato-gastroentérologue, anesthésiste, cardiologue, médecin traitant), ainsi que l'information rigoureuse du patient concernant l'arrêt éventuel du traitement, les modalités de sa reprise ou les consignes en cas de complication, sont essentiels à la bonne gestion et à la prévention du risque.

Références

1. Veitch AM, *et al.* Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016.
2. Veitch AM *et al.* Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy*. 2021.
3. Douketis JD, *et al.* Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA internal medicine*. 2019
4. Biondi-Zoccai GG, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *European heart journal*. 2006.
5. Maulaz AB, *et al.* Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Archives of neurology*. 2005.
6. Korte W, *et al.* Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thrombosis and haemostasis*. 2011.
7. Iakovou I, *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005.
8. Schulman S, *et al.* Perioperative Management of Dabigatran: A Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2015.
9. Keeling D, *et al.* Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British journal of haematology*. 2016.
10. Nishimura RA, *et al.* 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017.
11. Douketis JD, *et al.* Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2015.
12. Ono S, *et al.* Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *Journal of gastroenterology*. 2012.
13. Whitson MJ, *et al.* Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel ? A prospective, randomized study involving 630 biopsies. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011.
14. Arimoto J, *et al.* Safety of Cold Snare Polypectomy in Patients Receiving Treatment with Antithrombotic Agents. *Digestive diseases and sciences*. 2019.
15. Hui CK, *et al.* Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy bleeding? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002.
16. Shiffman ML, *et al.* Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994.
17. Yousfi M, *et al.* Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *The American journal of gastroenterology*. 2004.
18. Li DF, *et al.* Colonoscopic post-polypectomy bleeding in patients on uninterrupted clopidogrel therapy: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020.
19. Chan FKL, *et al.* Risk of Postpolypectomy Bleeding With Uninterrupted Clopidogrel Therapy in an Industry-Independent, Double-Blind, Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2019.
20. Liaquat H, *et al.* Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013.
21. Feagins LA, *et al.* The prophylactic placement of hemoclips to prevent delayed post-polypectomy bleeding: an unnecessary practice? A case control study. *Digestive diseases and sciences*. 2014.
22. Parikh ND, *et al.* A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013.
23. Igarashi K, *et al.* Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic sub-mucosal dissection? *Surgical endoscopy*. 2017.
24. Seo M, *et al.* A risk-scoring model for the prediction of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal endoscopy*. 2019.
25. Kubo K, *et al.* Risk Factors for Delayed Bleeding after Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy in Patients Receiving Oral Anticoagulants: A Multicenter Retrospective Study. *Digestion*. 2021.
26. Hanada Y, *et al.* Safety and feasibility of same-day discharge after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal endoscopy*. 2021.
27. Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 1994.
28. Polmanee P, *et al.* Outcomes of EUS-FNA in patients receiving antithrombotic therapy. *Endosc Int Open*. 2019.
29. Ogura T, *et al.* Antiplatelet and/or anticoagulant treatment does not increase hemorrhagic adverse events during EUS-guided biliary drainage. *Gastrointestinal endoscopy*. 2020.
30. Lucendo AJ, *et al.* Risk of bleeding in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube insertion under antiplatelet therapy: a systematic review with a meta-analysis. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2015.
31. Nagata N, *et al.* Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut*. 2018.
32. Vanbiervliet G, *et al.* Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010.
33. Bianchini M, *et al.* Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018.
34. Radaelli F, *et al.* Periendoscopic management of direct oral anticoagulants: a prospective cohort study. *Gut*. 2019.
35. Scott MJ, *et al.* Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *British journal of haematology*. 2017.
36. Eisenberg MJ, *et al.* Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation*. 2009.
37. Sung JJ, *et al.* Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010.
38. Nagata N, *et al.* Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding. *PLoS one*. 2017.

5

Les cinq points forts

- Le niveau de risque hémorragique d'une procédure endoscopique est un élément déterminant de la prise de décision sur l'arrêt ou la poursuite d'un traitement anticoagulant ou anti-thrombotique.
- Le risque cardio-vasculaire lié à l'interruption d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant doit être connu et évalué.
- Le patient doit être informé des risques, aussi bien hémorragiques que thrombotiques, ainsi que de la procédure à suivre en cas de survenue d'une complication retardée.
- L'aspirine peut être poursuivie quelle que soit la procédure, sauf en cas d'ampullectomie et son arrêt en cas de prophylaxie secondaire doit être l'exception, même en cas de saignement.
- Aucune procédure diagnostique (y compris avec biopsies) ou à faible risque hémorragique ne justifie l'arrêt d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant, exception faite de la prise des anticoagulants directs le jour de l'intervention.