

Anti-thrombotiques oraux et risque hémorragique des endoscopies digestives

➔ **Christian Boustière**

✉ Service de gastro-entérologie. Hôpital Saint-Joseph, Bd de Louvain, 13825 Marseille

E-mail : boustiere@orange.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître les anticoagulants oraux directs et les AAP et leurs indications
- Savoir classer les actes endoscopiques en fonction de leur risque hémorragique potentiel et en informer le Médecin Anesthésiste en amont de l'acte
- Savoir adapter le geste endoscopique et sa surveillance en fonction du risque hémorragique
- Savoir déterminer en collaboration avec le Médecin Anesthésiste et tracer les modalités de reprise du traitement après un geste endoscopique

Conflit d'intérêt

Aucun

Mots-clés

Anticoagulants, antiagrégants, endoscopie digestive

Introduction

Les anti-thrombotiques (AT) oraux regroupent 2 types de médicaments : les anticoagulants avec les antivitamines K (AVK) bien connus et les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) et d'autre part les anti-agrégants ou agents anti-plaquettaires (AAP). Le nombre de patients sous AT ne cesse d'augmenter en France dépassant à l'heure actuelle, selon l'ANSM, les 3 millions du fait de la meilleure prise en charge des maladies cardio-vasculaires, du vieillissement de la population et aussi du remplacement progressif des AVK par les AOD. Les AOD sont devenus le traitement de référence pour la prévention des accidents thrombotiques liés à une fibrillation auriculaire non ventriculaire (FANV).

Les anti-agrégants plaquettaires (AAP) sont indiqués dans la prévention des thromboses de stents coronaires ou artériels et surtout sont associés à un risque hémorragique plus faible que les AOD. Les nouveaux anti-agrégants sont plus puissants et donc avec un risque plus important de saignements mais ils ne sont jamais utilisés en monothérapie. L'interruption complète et prolongée d'un traitement par AAP expose les patients à un risque vital par thrombose de stent.

Une recommandation européenne (ESGE guideline) a été publiée en 2016 concernant la gestion des patients sous AT (AAP ou AOD) devant bénéficier d'une endoscopie digestive avec d'une part un classement des actes endoscopiques en 2 catégories : le faible risque

(endoscopies diagnostiques) et le haut risque (endoscopies thérapeutiques) et d'autre part les modalités d'arrêt et de reprise des AT adaptés au risque thrombotique du patient. Il s'agit d'un problème se posant au quotidien à tout gastro-entérologue qui aura une part importante dans la gestion de ces médicaments même si l'avis du cardiologue est souhaitable, mais pas toujours possible.

Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Principales caractéristiques

Trois molécules sont actuellement disponibles : le dabigatran (Pradaxa®), inhibiteur de la thrombine et les anti-Xa : rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®). Ces médicaments sont des inhibiteurs de la voie principale de la coagulation et à ce titre sont plus rapides et plus puissants que les AVK.

Ils sont indiqués principalement pour la prévention du risque embolique de la fibrillation atriale non valvulaire et de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

Leur biodisponibilité importante fait que le délai d'action est très court, avec une **efficacité maximale atteinte 2 à 4 h** après absorption et leur élimination atteint 90 % après 24 h d'arrêt.

Les AOD ont ainsi été comparés à une « héparine en comprimé » expliquant que un **relais par HBPM n'est jamais indiqué**.

La principale précaution d'emploi est l'insuffisance rénale sévère : ils sont contre-indiqués si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 et la

Figure 1. Modalités d'arrêt des AOD

Gestes à faible risque	Gestes à haut risque
Pas d'arrêt ou saut de la dernière prise Reprise le jour même	Arrêt 48 h (dernière prise à J-3) Si insuffisance rénale (Cl.creat < 50) : arrêt 3 à 5 j Reprise 24 à 48 h si pas de saignement Mise sous héparine si arrêt prolongé > 48 h

prudence est de mise pour des taux compris entre 30 et 50 ml/mn (surtout pour la dabigatran dont l'élimination est principalement rénale). Le traitement devra être rigoureusement ajusté en diminuant les doses et en tenant compte d'un prolongement de l'effet après arrêt.

La prescription des AOD devrait être prudente chez le sujet âgé, en cas de faible poids ou de médicaments multiples qui peuvent interférer avec le métabolisme des AOD et en particulier ils ne sont pas utilisés chez des patients sous anti-mitotiques. Par contre **la prise d'IPP n'a pas d'interaction avec les AOD.**

Un des principaux avantages des AOD est qu'ils ne nécessitent **aucun contrôle biologique** et la dose est fonction de l'indication et de l'âge. Les tests habituels pour évaluer l'hémostase ne reflètent pas le degré d'anticoagulation et ne sont donc pas utilisables en pratique.

AOD et saignements digestifs

Les AOD provoquent moins d'accidents hémorragiques graves que les AVK, mais les saignements mineurs sont plus fréquents en particulier digestifs.

Quels que soient le type et la gravité du saignement, il faut avant tout connaître **l'heure de la dernière prise** car l'effet du médicament va s'estomper dans les 12 heures facilitant l'arrêt spontané du saignement.

En cas de saignement grave et non contrôlable, on pourra faire doser le taux résiduel du médicament surtout s'il existe un risque d'accumulation (insuffisance rénale) ou un surdosage accidentel. On évaluera ainsi l'activité anticoagulante avec le temps de thrombine dilué pour le dabigatran ou « pradoxémie » et l'activité anti-Xa spécifique pour l'apixaban et le rivaroxaban ou « xabanémie »... Si ce taux circulant reste élevé, on peut avoir recours à des concentrés hémostatiques standards ou enrichis (CPP-FEIBA) ou à un antidote spécifique du dabigatran : idarucizumab ou Praxbind. Pour

les Xabans, il existe un antidote non encore disponible : Andexanet. En fait, l'utilisation d'un antidote est rarement utilisée en pratique en dehors de cas où le pronostic vital est engagé.

Modalités d'arrêt et de reprise des AOD (figure 1)

La cinétique rapide des AOD est la caractéristique qui va changer nos habitudes puisque **l'efficacité est réduite de 90 % en 24 heures** après la dernière prise et devient nulle à 36 heures, s'il n'y a pas d'insuffisance rénale ou hépatique qui favorise l'accumulation du médicament.

En pratique, **un arrêt de 48 heures est en général suffisant avant une endoscopie thérapeutique** avec une reprise du traitement 24 h après le geste, ce qui correspond au total à 3 jours de non-prise (J-2, J-1, J0, J+1). **Un arrêt court avec un simple saut de la dernière prise est suffisant pour toute procédure à faible risque hémorragique.** Le risque est surtout la survenue d'un saignement différé à la reprise du médicament classiquement dans la semaine suivante, mais dans le cas des AOD, le saignement sera plus précoce du fait d'une anticoagulation très rapide dès la reprise. Il faut considérer un AOD comme une « héparine en comprimé » et **il n'est pas recommandé de faire un relais par HBPM.**

Dans les rares cas où l'arrêt des AOD doit être prolongé au-delà de 48 h, chez des patients à risque thrombotique élevé ou lorsque la prise orale est impossible, la reprise du traitement par héparine est indiquée. Contrairement aux AVK, il ne s'agit pas d'un relais mais d'une substitution et il faudra s'assurer que **la reprise des AOD se fasse en évitant tout risque de chevauchement entre AOD et héparine.**

En pratique on peut donc envisager 3 modalités d'arrêt des AOD selon le niveau de risque de la procédure et des facteurs de risque du patient :

– Arrêt court : simple saut de la dernière prise

- **Arrêt standard : pas de prise 48 h avant et reprise dès le lendemain**
- Arrêt prolongé : 5 jours, réservé aux procédures à haut risque chez un patient avec retard d'élimination (insuffisance rénale ou hépatique)

Messages-clés

- Arrêt court
- Pas de contrôle biologique
- Pas de relais HBPM

Les antiagrégants plaquettaires (AAP)

les AAP diminuent l'agrégabilité plaquettaire évitant ainsi la thrombose cruristique qui est le risque principal chez des patients porteurs de stents coronaires. Ce traitement préventif dépend du risque vasculaire qui est principalement lié à la date de pose et au type de stent. **Les patients à haut risque sont ceux dont la pose date de moins de 12 mois** et seront donc traités par double AAP pendant cette période.

Il ne faudra jamais interrompre complètement un traitement par AAP quel que soit le risque du patient.

Les différents AAP

- l'aspirine à faible dose, 75 à 150 mg est un inhibiteur du thromboxane A2, qui est une étape initiale de l'activation plaquettaire.
- les thienopyridines (clopidogrel (Plavix®) et prasugrel (Efient®), dosés à 75 mg agissent sur le récepteur membranaire P2Y12 qui active le système cyto-chromique après transformation hépatique en un métabolite actif. Les risques de saignements sont plus importants avec le prasugrel.
- le ticagrélol (Brilique®) est une triazolo-pyrimidine qui agit aussi en bloquant le récepteur P2Y12, mais son originalité vient du fait que cette action est directe sans transformation hépatique et surtout elle est partiellement réversible.

Figure 2. Modalités d'arrêt des AAP

Traitement	Durée d'action	Arrêt avant le geste
Aspirine	3 à 5 j	3 j *
Clopidogrel	3 à 5 j	5 j
Prasugrel	3 à 7 j	7 j
Ticagrelor	2 à 3 j	5 j

* En pratique, l'aspirine sera maintenue dans la majorité des cas

Le traitement est prescrit à vie et repose donc après la période à haut risque sur une monothérapie, très souvent aspirine à faible dose, plus rarement clopidogrel.

Les patients à haut risque sont donc sous double AAP associant toujours aspirine avec clopidogrel, ou prasugrel ou ticagrelor, ces deux derniers n'ayant pas un AMM pour une utilisation en monothérapie.

Modalités d'arrêt et de reprise des AAP (figure 2)

En principe, un délai de 5 jours est suffisant pour retrouver une agrégabilité satisfaisante à condition que le chiffre de plaquettes soit supérieur à 100 000.

Il est donc recommandé :

- un arrêt de 3 jours pour aspirine *
- un arrêt de 5 jours pour clopidogrel
- un arrêt de 7 jours pour prasugrel
- un arrêt de 5 jours pour ticagrelor et une reprise le jour même ou au plus tard 24 h après le geste car il faudra 3 à 5 jours pour retrouver un niveau d'antiagrégation efficace.

* L'aspirine n'est jamais interrompu en pratique car le risque de saignement est très faible, voire nul même, pour des gestes à haut risque.

Donc chez un patient à haut risque qui est sous double AAP, on gardera toujours l'aspirine et on arrête l'AAP qui lui est associé. **Pour les patients qui sont sous clopidogrel en monothérapie, il est conseillé de le remplacer par l'aspirine le temps de la procédure.** En fait il est maintenant admis que le risque de saignement sous clopidogrel

seul est proche de celui de l'aspirine et il pourrait donc être maintenu si la substitution par aspirine est impossible.

Messages clés

- Les patients à haut risque sont ceux sous double AAP
- Chez ces patients, il ne faut jamais tout arrêter
- On peut pratiquement tout faire sous aspirine

Évaluation du risque hémorragique des actes endoscopiques

La classification des actes endoscopiques en fonction de leur risque hémorragique potentiel répartit ces actes en 2 groupes : Faible risque et Haut risque (tableau 1).

Cependant on pourrait considérer dans la catégorie Haut risque 2 sous-groupes en fonction de la possibilité ou non d'effectuer une hémostase endoscopique en cas de saignement. Toutes les procédures de résection des polypes du tube digestif haut et bas peuvent donc entrer dans ce **sous-groupe à haut risque contrôlable**.

Les actes endoscopiques à faible risque hémorragique

Il s'agit de tous les actes endoscopiques diagnostiques, avec ou sans biopsie à la pince, qui peuvent donc être réalisés quel que soit le traitement anti-thrombotique en place et sans

modifications de ce traitement. Un arrêt bref peut cependant être envisagé s'il existe des facteurs de risque ou si l'on doit réaliser des biopsies multiples (cartographie EBO, surveillance MICI).

Les actes à Haut risque avec possibilité d'hémostase directe (risque contrôlé)

Il s'agit des résections à l'anse des polypes du tube digestif haut ou bas, y compris par mucosectomie. Par contre la dissection sous muqueuse reste à haut risque même si une hémostase préventive est possible. Il faut rappeler que **quels que soient le siège, la taille ou la technique utilisée, la polypectomie nécessite l'interruption des AOD** : un arrêt standard, dernière prise 48 h avant et reprise 12 à 24 h après le geste, est donc recommandé. Si le patient présente des facteurs de risque (âge, insuffisance rénale, ou prise d'un agent-antiplaquettaire) un arrêt prolongé de 5 jours peut être conseillé. Compte tenu du risque de saignement différé à la reprise du traitement, il est recommandé d'utiliser autant que possible toutes les mesures préventives ayant prouvé leur efficacité (clips, anse largable, pince coagulante) et de traiter immédiatement tout saignement per-procédure même mineur. En cas de mucosectomie, il est conseillé de **fermer la brèche muqueuse avec des clips pour tout polype colique > 1cm** et pour tout polype duodéal. **Le traitement des vaisseaux visibles est impératif et ne doit laisser aucun vaisseau non traité.** Les facteurs de risque de saignement le plus souvent retrouvés sont la taille du polype (> 2 cm), la présence d'un vaisseau visible (en cas de mucosectomie) et aussi un excès de coagulation. **Il est donc déconseillé pour les petits polypes (moins de 6 mm) d'utiliser la pince chaude** mais d'avoir recours à **une anse froide**. L'exérèse des petits polypes sessiles sera plutôt faite par mucosectomie moins génératrice de saignements que l'exérèse directe

Tableau 1. Classification des actes endoscopiques en fonction de leur risque hémorragique potentiel (selon Guideline ESGE 2015)

Faible risque	Haut risque
Endoscopie OGD et biopsies	Polypectomie (anse), Mucosectomie
Coloscopie et biopsies	Dissection sous muqueuse
Echoendoscopie diagnostique	Echoendoscopie Ponction, drainage
CPRE sans sphinctérotomie	CPRE sphinctérotomie, sphinctéroclase
Entérocopie sans surtube	Dilatations digestives et prothèses, SGPE, LVO préventive

à l'anse. Il faudra bien informer le patient de ce risque de saignement qui se produit habituellement dans les 2 à 7 jours après le geste et prévoir un éventuel recours à un traitement endoscopique.

En cas de gros polype et *a fortiori* en cas de nombreux polypes, on pourra dans certains cas différer l'exérèse endoscopique si l'arrêt du traitement anti-coagulant est possible dans un délai relativement court (moins de 6 mois) et s'il n'y a pas de risque carcinologique connu.

Les actes endoscopiques à haut risque (sans possibilité d'hémostase directe)

Pour tous ces actes il faut interrompre le traitement par AOD.

L'arrêt des AOD est recommandé en cas de sphinctérotomie endoscopique ou de sphinctéroclase et le risque de saignement est majoré en cas de macro-lithiasie ou de diverticule juxta-papillaire. En cas d'urgence, la mise en place d'une endoprothèse biliaire (plastique ou métallique

couverte) sans sphinctérotomie doit être envisagée.

La ponction sous échographie nécessite aussi l'arrêt des AOD et le risque hémorragique serait plus important lors de la ponction de lésions kystiques.

L'arrêt des AOD est également recommandé pour les dilatations des sténoses digestives ou la pose de prothèses entérales et pour la gastrostomie endoscopique.

Conclusion

La connaissance de ces nouveaux médicaments et une certaine prudence dans leur utilisation permettront d'éviter les complications hémorragiques lors de procédures endoscopiques thérapeutiques. Les modalités d'arrêt des AOD sont maintenant mieux définies avec un arrêt 48 h avant la procédure et une reprise le lendemain. Si un arrêt prolongé est nécessaire, la décision fera l'objet

d'une concertation pluri-disciplinaire (cardiologue, anesthésiste). Les saignements sous AAP sont plus rares et la majorité des actes peuvent être réalisés sous aspirine. Les patients à haut risque sous double AAP devront être gérés avec prudence et surtout sans jamais interrompre complètement le traitement.

À lire

- A Veitch *et al.* Endoscopy in patient on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants, BSG and ESGE guidelines. *Endoscopy* 2016; 48(04): 385-402.
- D Deutsch *et al.* Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol* 2017, Vol. 10(6) 495-505.
- Godier A, *et al.* Gestion des agents antiplaquetaires pour une procédure invasive programmée. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2018.01.002>.

LES SEPT POINTS FORTS

Le TRT anti thrombotique peut être poursuivi pour les endoscopies diagnostiques.

Le risque de saignement est majoré sous AOD pour toutes les endoscopies thérapeutiques et ils doivent être arrêtés avant le geste.

Les modalités d'arrêt et de reprise des AOD doivent tenir compte de leur biodisponibilité et des comorbidités en tenant compte du risque thrombotique.

Les patients à très haut risque de saignement lors de la reprise du traitement sont ceux sous AOD et antiagrégant plaquettaire et les insuffisants rénaux (Cockcroft < 50).

Pour la majorité des endoscopies thérapeutiques, un arrêt de 48 h est suffisant avec une reprise le jour même ou le lendemain (12 à 24 h).

Avec les AOD, il n'est pas recommandé de faire un relais HBPM.

Il faut adapter la surveillance post-opératoire en informant le patient du risque de saignement différé.