

Evaluation à 3 ans du traitement des angiodyplasies de l'intestin grêle par plasma argon en entéroscopie

INTRODUCTION	2
MATÉRIEL ET MÉTHODE	3
Type de l'étude	3
Critères d'inclusion	3
Critères d'exclusion.....	3
Entéroscopie.....	4
Plasma argon	4
Critère de jugement principal	4
Constitution de l'échantillon et modalité du recueil de données.....	5
Données recueillies	5
Recueil des données.....	6
Ethique	7
RÉSULTATS	7
DISCUSSION	16
Données épidémiologiques	16
Récidive	18
2 ^{ème} récidive	20
CONCLUSION	21
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	22

INTRODUCTION

Les angiodyplasies sont des malformations vasculaires de la muqueuse et la sous-muqueuse du tractus digestif, responsables de 5% des saignements digestifs totaux et 50% des saignements digestifs d'étiologie indéterminée.^{1,2,3} Elles se situent préférentiellement au niveau du colon mais peuvent toucher tous les segments du tube digestif. Les angiodyplasies situées au niveau de l'intestin grêle sont souvent multiples et sont associées à des angiodyplasies gastriques ou coliques dans 60% des cas.⁴ Leur prévalence augmente avec l'âge et devient la principale cause de saignements occultes chez les patients de plus de 50 ans.^{5,6} Il existe une association entre la présence d'angiodyplasies intestinales et des situations pathologiques telles que la maladie de von Willebrand ou syndrome de Willebrand acquis⁷⁻¹⁰, l'assistance circulatoire ventriculaire gauche chez les patients insuffisants cardiaque¹¹⁻¹³, le rétrécissement aortique^{14,15}, l'insuffisance rénale chronique terminale¹⁶⁻¹⁸ et la maladie de Rendu-Osler^{19,20}. Si le diagnostic et le traitement de ces angiodyplasies est aisé lorsque leur localisation est gastrique ou colique par les examens endoscopiques usuels, il n'en est pas de même lorsqu'il s'agit des angiodyplasies du grêle. En effet, le diagnostic n'est suspecté qu'en l'absence de lésion responsable de l'hémorragie digestive lors de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) et de la coloscopie, ou en cas de persistance de l'anémie malgré le traitement endoscopique des angiodyplasies retrouvées à la FOGD ou la coloscopie. Le traitement des angiodyplasies au cours d'examen endoscopique en dehors d'un contexte d'anémie ferriprive ou de saignement digestif extériorisé n'est pas indiqué. En cas de saignement digestif extériorisé ou occulte, le traitement de référence des angiodyplasies est la coagulation par plasma argon (APC).

Actuellement, il n'existe pas de recommandation clairement validée concernant la prise en charge thérapeutique des angiodyplasies de l'intestin grêle.²¹⁻²⁵ Un traitement par plasma argon en entéroscopie n'est pas clairement indiqué en première intention, une approche médicamenteuse pouvant être proposée initialement.

Dans le côlon, le taux de récidive hémorragique après traitement par APC est compris entre 7 et 15 %.^{26,27} La récidive des saignements chez les patients ayant préalablement eu un traitement de leurs angiodyplasies coliques est due, dans 20 à 25% des cas, au saignement d'angiodyplasies du grêle²⁸.

Il existe relativement peu de données sur le suivi des patients ayant été traités dans le cadre d'un saignement sur angiodyplasies du grêle. Le taux de récidive d'un saignement digestif sur des angiodyplasies du grêle traitées par APC est d'environ 45%.^{29,30} Une étude rétrospective réalisée en 2012 par Samaha et al retrouvait un taux de récidive de 46% à 3 ans suite au

traitement des angiodynplasies par APC. Les facteurs de risques de récidive étaient le nombre élevé d'angiodynplasies ainsi qu'une cardiopathie rythmique ou valvulaire.³¹

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de déterminer le taux de récidive de saignement digestif suite au traitement par plasma argon des angiodynplasies retrouvées au cours d'une entéroscopie.

Les objectifs secondaires de l'étude comprenaient la recherche de facteurs de risque favorisant la récidive tel que : les comorbidités présentées par les patients, les traitements pris, le nombre des angiodynplasies, l'atteinte de plus d'un segment de l'intestin grêle. Nous souhaitions également déterminer si le délai de survenue de la récidive était statistiquement corrélé à la présence de certaines comorbidités ou à certaines caractéristiques des angiodynplasies retrouvées à l'entéroscopie. Un autre objectif secondaire que nous nous étions fixés était de déterminer si les traitements entrepris en deuxième intention avaient une efficacité sur la survenue d'une deuxième récidive.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle analytique rétrospective sur 6 ans, multicentrique, conduite sur deux centres hospitaliers universitaires, l'hôpital de la Timone Adulte et l'hôpital Nord, faisant partie de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM).

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Age >18 ans
- Ayant eu un traitement par plasma argon d'angiodynplasies du grêle mis en évidence lors d'une entéroscopie.

Les patients ayant déjà eu un traitement par plasma argon antérieur n'ont pas été exclus de l'étude.

Critères d'exclusion

Les patients ayant eu un traitement d'angiodynplasie du grêle par plasma argon dans le cadre d'une atteinte radique.

Entéroscopie

Toutes les interventions ont été réalisées sous anesthésie générale. Les entéroscopes utilisés étaient des entéroscopes double ballon Fuji équipés d'un surtube et d'une pompe dédiée.

L'entéroscope double ballon était inséré par la bouche (voie antérograde) ou par l'anus (voie rétrograde). Quand une entéroscopie était prévue par voie antérograde, l'examen était réalisé après une nuit de jeun, quand l'entéroscopie était prévue par voie rétrograde, une préparation colique était prescrite la veille de l'examen. Le choix entre les voies haute et basse dépendait des données de la capsule du grêle : une lésion détectée à moins de 75% du temps de transit du grêle nécessitait une exploration par voie haute.

Les procédures ont été réalisées par différents opérateurs.

Plasma argon

La coagulation par plasma argon a été réalisée avec un ERBE cathéter. L'équipement pour la réalisation de la coagulation par plasma argon (APC) incluait une source d'argon sous forme de gaz (APC 300 Erbe Elektromedizin Tu Bingen Germany) ainsi qu'un générateur haute fréquence (Erbotom ICC 200 ; Erbe). Le débit de gaz argon était de 2L/min, le courant était fixé à 40W.

Les modifications de réglage standard étaient laissées à la discrétion de l'opérateur.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'une récidive d'un saignement dans les 3ans suivant le traitement par plasma argon.

La récidive d'un saignement a été définie selon un critère composite comprenant :

- La survenue de saignement digestif extériorisé sous forme de rectorragies ou de melaena
- La récidive de l'anémie ferriprive
- La survenue d'une déglobulisation caractérisée par une perte $>2\text{g}$ d'hémoglobine

La récidive de saignement n'était pas soumise à une durée minimale de survenue suite au traitement par plasma argon.

Constitution de l'échantillon et modalité du recueil de données

L'ensemble des dossiers pris en charge dans les services d'hépato-gastro-entérologie des deux hôpitaux pour entéroscopie de Janvier 2011 à juin 2017 a été sélectionné. Dans cet intervalle, 369 patients ont eu une entéroscopie pour différents motifs.

Les dossiers où le motif de l'entéroscopie n'était pas retrouvé étaient exclus de même que les patients présentant une atteinte radique de l'intestin grêle.

Les données étaient par la suite recueillies par consultation des dossiers médicaux, des courriers de consultations et des comptes-rendus d'hospitalisations disponibles dans les dossiers physiques et informatiques des patients. A l'issue de ces lectures, si des informations demeuraient manquantes, les patients, leur spécialiste référent et leur médecin traitant étaient contactés par téléphone par l'investigateur. Le nombre d'appels avant de considérer la donnée comme manquante où le patient perdu de vue était de 5 fois, séparé de minimum 48h entre chaque appel.

Données recueillies

Les données concernant les patients ont porté sur le sexe, l'âge, la prise d'antiagrégant plaquettaire, la prise d'anticoagulant, la prise d'AINS, la présence de comorbidités telles qu'une fibrillation auriculaire ou un flutter, un rétrécissement valvulaire aortique, une insuffisance rénale, une cirrhose, une maladie de Rendu Osler, une maladie de von Willebrand, une gammapathie, un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif, une insuffisance cardiaque, une BPCO, un diabète.

Nous avons également reporté les manifestations hémorragiques initiales (saignement occulte, melaena, rectorragie), le taux d'hémoglobine initial, les anomalies retrouvées sur les examens endoscopiques (FOGD, coloscopie, vidéocapsule) réalisés avant l'entéroscopie, ainsi que le délai de prise en charge thérapeutique entre les premières manifestations d'hémorragie digestive et la date de l'entéroscopie.

Les caractéristiques de l'intervention portaient sur le type de l'entéroscopie haute/ basse, le type de lésions retrouvées, leur nombre, leur localisation, le nombre de lésions ayant été effectivement traitées.

Les données recueillies pour le suivi durant les trois ans suivant le traitement par APC s'intéressaient à la récidive d'un saignement, au délai de la récidive, à la nécessité de transfusion.

Etaient également reportés l'arrêt d'un éventuel traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, l'introduction suite au traitement par APC ou suite à une première récidive d'un traitement par analogue de la somatuline, thalidomide, supplémentation ferrique orale ou intra veineuse, la prise en charge chirurgicale d'une cardiopathie valvulaire ou rythmique, la nécessité de reprise en entéroscopie avec traitement par plasma argon ou la nécessité d'un traitement chirurgical ou radiologique par embolisation.

Chez les patients ayant eu une première récidive, l'efficacité du traitement réalisé en deuxième ligne a également été recherché.

Recueil des données

- Les antécédents des patients recueillis ont été reportés à partir des dossiers. De même que le délai de prise en charge par rapport aux premiers symptômes étaient recueillis à partir des données présentes dans les dossiers des patients.
- La localisation des angiodynplasies au niveau de l'intestin grêle retrouvées sur la vidéocapsule était reportée à partir des comptes rendus de cet examen.
- La localisation des angiodynplasies au niveau de l'intestin grêle retrouvées lors de l'entéroscopie était déduite en fonction du nombre de manœuvre de redressement (30cm par redressement) et ces localisations étaient systématiquement précisées par l'opérateur sur le compte rendu de l'intervention.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Carry, NC, USA). Les variables catégoriques ont été exprimées en nombre et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane et moyenne avec leurs intervalles statistiques (écart type et extrêmes).

La significativité statistique est définie par une valeur de p inférieure à 0.05.

Le premier point étudié était le taux de récidive d'une hémorragie digestive imputable aux angiodynplasies du grêle à la suite du traitement par plasma argon en entéroscopie avec un intervalle de confiance de 95%.

Une régression logistique a été utilisée pour prédire la probabilité pour les patients d'avoir une première récidive hémorragique. Une autre régression logistique a été réalisée pour définir la probabilité chez les patients ayant fait une première récidive d'en avoir une seconde. L'estimation de la survie a été calculée avec la méthode de Kaplan-Meier et comparée avec un test du log-Rank. Chez les patients n'ayant pas présenté de récidive hémorragique, la survie a été censurée à 48 mois. La survie sans récidive a été définie comme la durée de temps entre la date de l'entéroscopie avec traitement par plasma argon et la date de la première récidive ou du décès. L'association de facteur catégoriel à la survie sans récidive a été définie à l'aide du modèle de Cox pour analyse univariée et a été testée en utilisant le Wald test.

Ce point a également été étudié pour les sous populations suivantes : patients prenant une anticoagulation initiale (n=19), patient sous anti agrégation plaquettaires initiale (n= 40), patient présentant un rétrécissement aortique (n= 8).

Ethique

Cette étude rétrospective a été réalisée selon la méthodologie de référence, MR-004, et enregistrée à l'assistance publique des hôpitaux de Marseille.

RÉSULTATS

De janvier 2011 à Juin 2017, 369 entéroscopies ont été réalisées. Les dossiers des patients ont été analysés pour ne sélectionner que les patients ayant eu un traitement d'angiodynplasies de l'intestin grêle par plasma argon. 21 dossiers présentaient des données manquantes ne permettant pas leur inclusion dans l'étude, 272 dossiers n'ont pas été inclus car l'entéroscopie réalisée n'avait pas menée à un traitement d'angiodynplasie par plasma argon (entéroscopies réalisées pour polype ou cancer de l'intestin grêle, maladie de Crohn, RCH, grêle radique, bilan de diarrhée, anémie récidivante sans étiologie retrouvée, surveillance lymphome du MALT, Dystrophie Kystique de pancréas aberrant, surveillance syndrome de Peutz-Jegher, extraction de corps étranger du grêle). Plusieurs entéroscopies réalisées pour anémie ne retrouvaient pas d'anomalie. D'autres entéroscopies ne retrouvaient pas les angiodynplasies décrites sur la vidéocapsule. Une entéroscopie réalisée dans le cadre d'un saignement sur angiodynplasie avait retrouvé un saignement jéjunal distal non accessible malgré de nombreuses tentatives qui avait finalement été traité de manière chirurgicale.

Soixante-seize dossiers ont finalement été inclus, ayant permis le traitement par plasma argon d'au moins une angiodysplasie du grêle en entéroscopie. 14 patients ont été perdus de vue avec impossibilité de récupérer les données du suivi, notamment concernant la récidive d'un saignement et ont donc été exclus secondairement de l'étude.

Les analyses statistiques ont finalement porté sur 62 patients dont les caractéristiques sont décrites dans le tableau 1.

	N (%)
Age moyenne (écart type)	72.11 (10.72)
Tabac n (%)	32 (55.17)
Alcool	9 (14.75)
Manifestations initiales	
Melaena	35 (56.45)
Rectorragie	8 (12.90)
Saignement occulte	26 (41.94)
Déglobulisation (soit perte >2pts Hb)	62 (100.0)
Taux initial hb	7.10 (1.46)
Patients sous anticoagulation initiale	19 (31.15)
Anticoagulation introduite depuis moins d'1an	3 (16.67)
Anticoagulation introduite depuis plus d'1an	15 (83.33)
Patients sous anti agrégation plaquettaire	40 (64.52)
Anti agrégation introduite depuis moins d'1an	7 (17.95)
Anti agrégation introduite depuis plus d'1an	32 (82.05)
Comorbidités	
Présence d'un rétrécissement aortique (RAO)	8 (12.90)
Insuffisance cardiaque	13 (21.31)
Hypertension artérielle	39 (62.90)
Coronaropathie	25 (40.32)
Fibrillation atriale	16 (25,80)
BPCO	20 (32.26)
Diabète	22 (35.48)
Cirrhose	2 (3.33)
Insuffisance rénale chronique	9 (14.52)
clairance de la créatinine < 60 ml/ min	1 (1.61)
clairance de la créatinine < 45 ml/ min	2 (3.23)
clairance de la créatinine < 30 ml/ min	5 (8.06)
dialyse	3 (4.84)
Maladie de von Willebrand	0 (0.0)
maladie de Rendu Osler	5 (8.06)
gammapathie	3 (4,83)
syndrome myélodysplasique	2 (2,94)
syndrome myéloprolifératif	2 (2,94)

Tableau 1 : Caractéristiques patients

Huit patients présentaient un rétrécissement aortique dont 2 avaient déjà été opérés pour remplacement valvulaire avant l'entéroscopie. Sur les 6 patients présentant un RAO qui n'avait pas déjà été opéré, 3 ont eu une intervention de remplacement valvulaire, tous par TAVI. Deux suite au traitement par APC n'ont pas présenté de récidive de saignement digestif, l'un, après une première récidive de saignement n'a pas récidivé par la suite.

Seize patients présentaient une fibrillation auriculaire dont 4 n'étaient pas traités par anticoagulants, 1 traité par ELIQUIS, 3 par XARELTO, 6 par PREVISCAN et 2 par HBPM. Quatre ont bénéficié d'une fermeture de l'auricule : 1 après le premier traitement par plasma argon, 3 après la première récidive.

Les patients présentant une gammopathie comprenaient une élévation des IgG monoclonalement non caractérisée, et 2 patients atteints de VHC avec cryoglobulinémie dont le type exact ne peut être rapporté du fait des données incomplètes lors du recueil. Les 2 syndromes myéloprolifératifs étaient des thrombocytémies essentielles. Les deux syndromes myélodysplasiques correspondaient à une anémie réfractaire et une cytopénie réfractaire avec dysmyélopoïèse portant sur les 3 lignées.

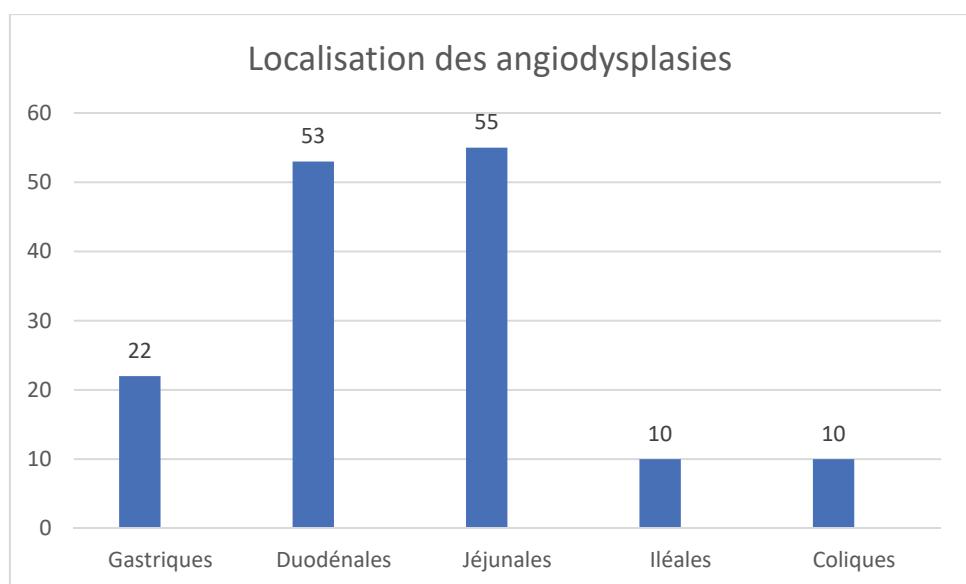


Figure 1 : localisation des angiodynplasies

En cumulant les données retrouvées au cours des différents examens endoscopiques (FOGD, coloscopie, vidéocapsule et entéroscopie) : 35.4% des patients de notre cohorte présentaient des angiodynplasies gastriques, 85.4% des angiodynplasies duodénales, 88.7% des angiodynplasies jéjunales, 16.1 % des angiodynplasies iléales, et 16.1 % des angiodynplasies coliques.

Délai traitement entre les premières manifestations et la date de prise en charge par entéroscopie moyenne (écart type)	14.56 (11.85)
Nombre de culot globulaire transfusés avant la prise en charge par plasma argon moyenne (écart type)	3.89 (2.16)
Entéroscopie haute (voie orale) n (%)	58 (93,54 %)
Entéroscopie haute + basse n (%)	4 (6,45%)
Nombre d'angiodynplasies retrouvées et traitées sur l'entéroscopie	
Moyenne n	7.08
Médiane [min-max]	5.00 [1.00-38.00]
≤ 5 n (%)	36 (58.06)
>5 n (%)	26 (41.94)
Nombre de site de l'intestin grêle où se trouvent des angiodynplasies	
Moyenne (écart type)	1.63 (0.71)
Médiane [Min - Max]	2.00 [1.00-4.00]
1 n (%)	30 (48.39)
> 1 n (%)	32 (51.61)
Nombre moyen d'angiodynplasies de localisation gastrique	3.31
Nombre moyen d'angiodynplasies de localisation duodénale	3.06
Nombre moyen d'angiodynplasies de localisation jéjunale	4.04
Nombre moyen d'angiodynplasies de localisation iléale	3.00

Tableau 2 : Caractéristiques des données de l'entéroscopie et angiodynplasies retrouvées et traitées au cours de l'examen.

Toutes les angiodynplasies retrouvées au cours des entéroscopies réalisées ont pu être traitées. Le nombre moyen d'angiodynplasies traitées au cours de l'entéroscopie était de 7.08. Il existait une atteinte d'au moins 2 localisations de l'intestin grêle à l'entéroscopie dans 51.6% des cas.

Aucune complication de l'entéroscopie per ou post interventionnel n'a été relevée.

Suite au traitement par plasma argon, un arrêt de l'anticoagulation a été réalisé chez 4 patients soit 20% des patients ayant une anticoagulation initiale (3 sous PREVISCAN et 1 sous XARELTO). Un arrêt de l'anti agrégation plaquettaire a pu être réalisé chez 2 patients, soit 5% des patients qui avaient un traitement antiagrégant initial, et une diminution a pu être réalisée chez 2 patients qui avaient une bi-anti agrégation plaquettaire par KARDEGIC-PLAVIX avec arrêt du KARDEGIC pour l'un et du PLAVIX pour l'autre.

Après réalisation du traitement par plasma argon, un traitement par analogue de la somatuline a été introduit chez 2 patients, dont l'un avait un antécédent d'angiodynplasie jéjunale ayant déjà été traitée en 2006 par plasma argon. Une supplémentation ferrique a été mise en place chez 27 patients soit 45% des patients traités.

Trente-six patients ont présenté une récidive de saignement digestif (58%) suite au traitement par plasma argon des angiodynplasies de l'intestin grêle.

	proportion [IC 95%]
Taux de récidive total	0.581 [0.458 ; 0.703]
Taux de récidive chez les patients sous anticoagulation initiale	0.526 [0.302 ; 0.751]
Taux de récidive chez les patients sous anti agrégation initiale	0.575 [0.422 ; 0.728]
Taux de récidive chez les patients présentant un syndrome de Heyde	0.750 [0.450 ; 1.000]

Tableau 3 : Taux de première récidive suite au traitement par plasma argon

Délai de la récidive après intervention	Moyenne (écart standard)	9.13 (8.65)
Récidive sous forme de rectorragie n (%)		5 (13,88)
Récidive sous forme de melaena n (%)		17 (47,22)
Récidive sous forme de saignement occulte n (%)		17 (47,22)
Récidive de l'anémie n (%)		37 (100)

Tableau 4 : Caractéristiques de la première récidive de saignement

Le délai moyen de récidive est de 9.1 mois. Un des patients ayant présenté une récidive à 96 mois après le traitement par plasma argon n'a pas été pris en compte dans les analyses de récidive à 3ans pour le bon déroulement de l'étude.

Deux des patients ayant présenté une récidive des saignements ont eu une extériorisation de sang avec présence de melaena et rectorragies.

Facteurs étudiés	OR [IC 95%]	p value
Prise d'anticoagulation initiale	1.324 [0.444;3.941]	0.615
Prise d'anti agrégation plaquettaire initiale	1.068 [0.371;3.069]	0.903
Rétrécissement aortique	0.625 [0.105;3.707]	0.605
Insuffisance cardiaque	0.571 [0.154;2.115]	0.402
Hypertension artérielle	0.904 [0.319;2.565]	0.850
Coronaropathie	0.875 [0.312;2.454]	0.800
Fibrillation atriale	0.595 [0.176;2.017]	0.405
BPCO	0.652 [0.217;1.961]	0.446
Diabète	1.250 [0.437;3.575]	0.677
Insuffisance rénale chronique	0.652 [0.147;2.890]	0.574
Cirrhose	1.522 [0.091;25.563]	0.771
Maladie Rendu Osler	0.917 [0.142;5.920]	0.928
Présence d'angiodynplasie gastrique	0.364 [0.069;1.927]	0.234
Présence d'angiodynplasie duodénale	0.351 [0.107;1.155]	0.085
Présence d'angiodynplasie colique sur la coloscopie	0.293 [0.057;1.522]	0.144
Localisation iléale d'angiodynplasie sur la vidéoCapsule	0.917 [0.222;3.791]	0.904
Nombre d'angiodynplasies traitées au cours de l'entéroscopie > 5	1.347 [0.485;3.741]	0.568
Localisation multiple d'angiodynplasie au sein de l'intestin grêle	0.398 [0.141;1.121]	0.081
Localisation duodénale des angiodynplasies au cours de l'entéroscopie	0.889 [0.222;3.554]	0.868
Localisation jéjunale des angiodynplasies au cours de l'entéroscopie	2.000 [0.630;6.351]	0.240
Localisation iléale d'angiodynplasie sur la vidéoCapsule non traitée en entéroscopie	0.917 [0.220;3.812]	0.992
Arrêt des anticoagulants après le traitement par APC	0.417 [0.036;4.813]	0.483
Arrêt des anti agrégants plaquettaires après le traitement par APC	0.5 [0.000;I]	0.975

Tableau 5 : Analyse univariée des potentiels facteurs de risque de récidive suite à un traitement par plasma argon d'angiodynplasies de l'intestin grêle.

L'analyse univariée de l'impact des comorbidités, des traitements initiaux, du nombre ainsi que de la localisation des angiodynplasies retrouvées et traitées aux cours des différents examens endoscopiques ne retrouvait pas de différence significative sur le taux de récidive après traitement par plasma argon.

L'existence d'un syndrome myélodysplasique, d'un syndrome myéloprolifératif ou d'une gammapathie, qui n'ont pas été reporté sur le tableau, n'était pas significativement associé à un taux plus important de récidive en post traitement.

De même, la présence d'une localisation iléale d'angiodynplasie visible sur la vidéocapsule et n'ayant pas été traitée par la suite au cours d'une entéroscopie par voie basse (ce qui était le cas pour 9 patients dont 5 ayant présenté une récidive) n'était pas significativement associé à un taux plus important de récidive.

Les 2 patients chez qui un traitement par analogue de la somatuline avait été introduit suite au premier traitement par plasma argon ont tous deux présenté une récidive de saignement, il n'existe pas de lien statistiquement significatif.

Chez les patients prenant une anticoagulation initiale l'arrêt de celle-ci après le traitement par plasma argon n'avait pas d'impact statistiquement significatif sur la récidive d'un saignement. Une fermeture de l'auricule en post interventionnel a été réalisée chez un seul patient n'ayant pas récidivé par la suite.

Les différents facteurs de risques potentiels étudiés ne présentaient pas non plus d'impact sur la durée de survenue d'une récidive après traitement par plasma argon.

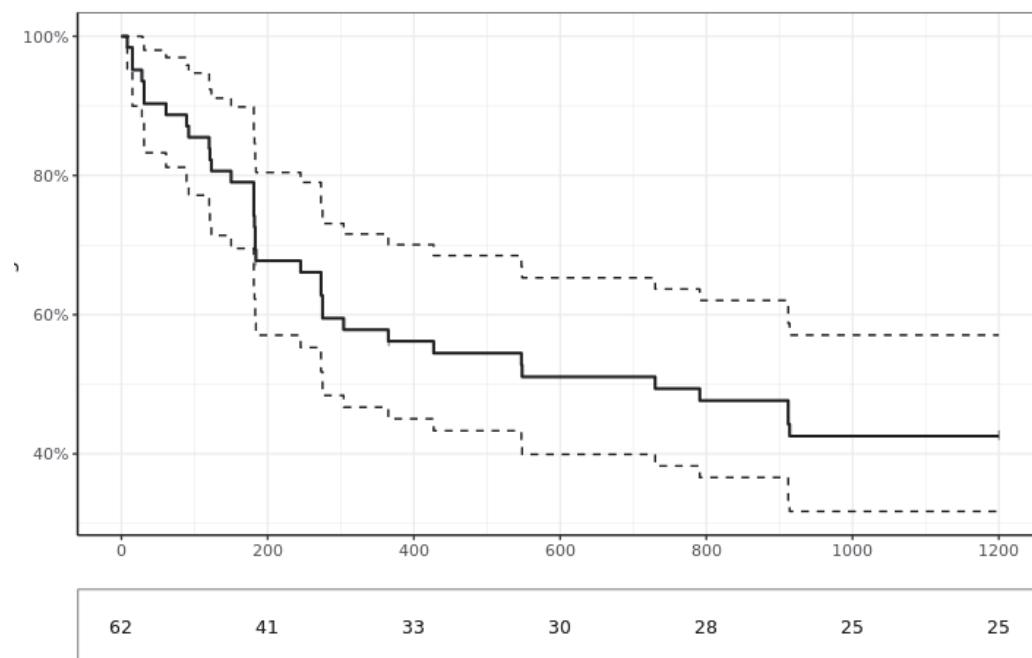


Figure 2 : Courbe de survie : risque cumulé de récidive d'un saignement digestif.

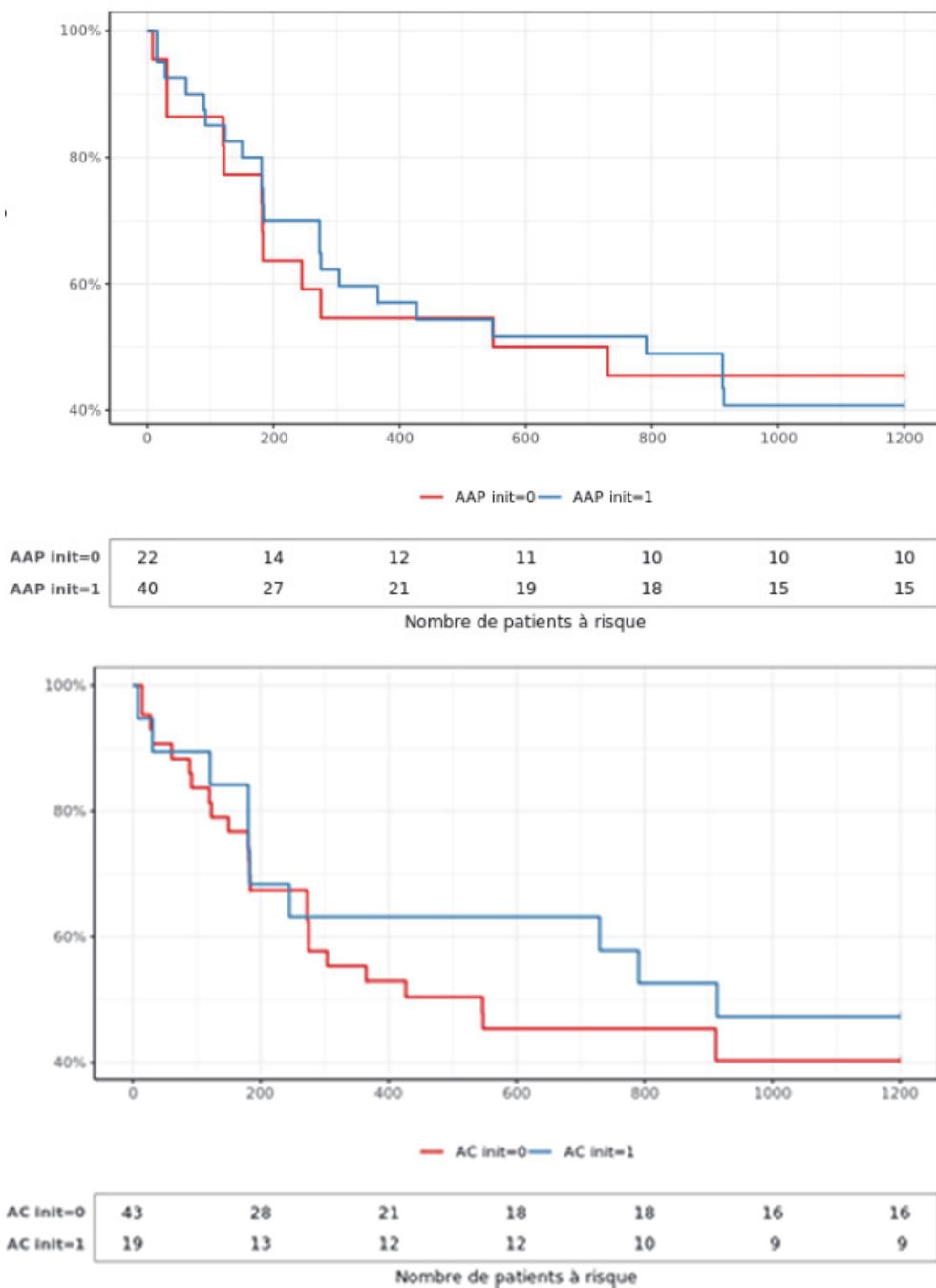


Figure 3 : Courbe de survie des patients sous anti agrégation plaquettaires ou sous anticoagulation initiale.

Suite à la première récidive, un traitement par analogue de la somatuline a été introduit chez 6 patients, soit 16.5% des patients ayant récidivé. L'un d'entre eux a été traité par Pasiréotide dans le cadre de son inclusion dans l'essai ANGIOPASS³². Aucun patient n'a eu de traitement par thalidomide, ni par injection d'immunoglobuline. Une supplémentation ferrique orale a été instaurée chez 12 patients (33.3%), intraveineuse chez 17 patients (47.2%). Des transfusions itératives ont été nécessaires chez 16 patients (44%).

De nouvelles explorations par FOGD ou coloscopie ont été réalisées chez 5 patients ayant présenté une récidive (soit 13.8%) : 2 patients présentaient une récidive des angiodynplasies gastriques, 2 une récidive des angiodynplasies duodénale, 1 une récidive des angiodynplasies coliques.

Un second traitement par plasma argon en entéroscopie a été réalisé chez 24 patients (66.6%). Toutes les entéroscopies ont été réalisées par voie haute. Le nombre moyen d'angiodynplasies retrouvées et traitées au cours de la deuxième entéroscopie était de 7.25 angiodynplasies, avec des extrêmes allant de 0 à 31. Des angiodynplasies ont été retrouvées au niveau gastrique chez 5 patients, duodénale chez 9 patients et jéjunale chez 15 patients lors de la deuxième entéroscopie.

Un traitement chirurgical avec résection d'une partie de l'intestin grêle (16cm et 50cm respectivement) a été réalisé chez 2 des patients ayant présenté une récidive. Aucun traitement par embolisation radiologique n'a été nécessaire dans notre cohorte.

Sur les 6 patients présentant un RAO qui n'avait pas déjà été opéré, 3 ont eu une intervention de remplacement valvulaire, tous par TAVI.

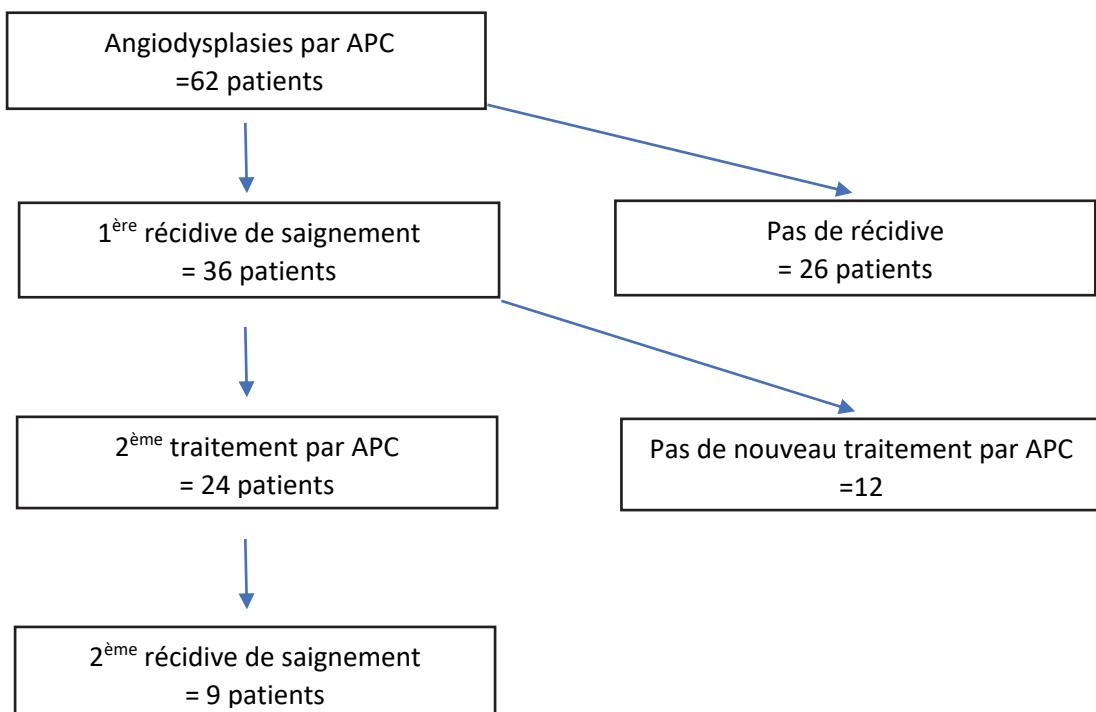


Figure 4 : Flow chart récidive des saignements

Chez les 24 patients ayant présenté une première récidive ayant eu un deuxième traitement par plasma argon seul 9 ont présenté une deuxième récidive (soit 37.5% des patients traités une deuxième fois par APC).

Les analyses statistiques, réalisées sur cette petite population de 24 patients, ont fait appel au test de Mann-Whitney et au test exact de Fisher.

Dans cette population ayant reçu un deuxième traitement par plasma argon : 15 patients (62.5%) avaient une anti agrégation plaquettaire, 7 patients (29%) étaient traités par anticoagulants. L'âge moyen de cette population était de 74.2 ans.

Facteurs étudiés	OR [IC 95%]	p value
Prise d'anticoagulation initiale	1 [0.17-5,77]	1
Prise d'anti agrégation plaquettaire initiale	0,45 [0.08-2,57]	0,41
Rétrécissement aortique	0. [0.04-5,7]	1
Insuffisance cardiaque	3,25 [0,43-24,84]	0,33
Hypertension artérielle	2,33 [0,36-15,28]	0,66
Coronaropathie	0,91 [0,7-4,79]	1
Fibrillation atriale	1 [0,17-5,77]	1
BPCO	0,33 [0,05-2,14]	0,39
Diabète	0,44 [0,08-2,45]	0,42
Insuffisance rénale chronique	1,75 [0,1-32]	1
Cirrhose	0	1
Maladie Rendu Osler	0,81 [0,06-10,45]	1
Présence d'angiodynplasie gastrique	1,38 [0,23-8,33]	1
Présence d'angiodynplasie duodénale	1,43 [0,27-7,53]	1
Présence d'angiodynplasie colique sur la coloscopie	0,79 [0,11-5,52]	1
Nombre d'angiodynplasies traitées au cours de la 2eme entéroscopie> 5	1,43 [0,27-7,53]	1
Localisation multiple d'angiodynplasie au sein de l'intestin grêle au cours de la 2eme entéroscopie	1 [0,17-5,77]	1
Localisation duodénale des angiodynplasies au cours de la 2ème entéroscopie	3,44 [0,6-19,66]	0,21
Localisation jéjunale des angiodynplasies au cours de la 2ème entéroscopie	0,3 [0,05-1,8]	0,15

Tableau 6 : Analyse univariée des potentiels facteurs de risque de récidive suite au deuxième traitement par plasma argon d'angiodynplasies de l'intestin grêle sur la population de patient ayant présenté une première récidive des saignements.

Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée comme facteur prédictif ou favorisants de deuxième récidive suite à la réalisation d'un deuxième traitement par plasma argon.

Globalement, le nombre des angiodynplasies diminue avec une moyenne passant de 8.62 angiodynplasies traitée par patient dans ce groupe de 24 patients à une moyenne de 7.25 angiodynplasie traitée. Il est à noter que les 3 patients atteints de maladie de rendu Osler ayant eu 2 entéroscopies avaient tendance à présenter le même nombre d'angiodynplasies au niveau des même localisations.

DISCUSSION

Données épidémiologiques

Soixante-seize entéroscopies ont donc été réalisées pour angiodynplasies du grêle en 6an et demi et ont permis la réalisation d'un traitement par plasma argon. La réalisation d'entéroskopie étant un examen difficile, long et nécessitant une expérience importante en endoscopie, il est assez peu réalisé en dehors des centres de référence tel que les CHU. Nous nous attendions donc, malgré la rareté de l'examen à avoir plus de patients adressés pour des angiodynplasies du grêle.

Une explication possible à ce faible nombre de cas, malgré la rareté de la pathologie étudiée, pourrait être dû au fait que les patients présentent souvent des angiodynplasies gastriques, duodénales ou coliques qui sont alors visualisées lors des examens d'endoscopie usuels. Le saignement pourrait être imputé à ces angiodynplasies, puis en cas de récidive du saignement digestif, les prises en charges sont variables du fait de l'absence de guidelines, préconisant parfois une répétition des examens d'endoscopie usuels, parfois la réalisation d'une vidéocapsule, et parfois un traitement médicamenteux avant la vérification de l'intégrité de l'intestin grêle²³⁻²⁵.

Cette difficulté diagnostique est illustrée également par le délai entre les premières manifestations hémorragiques présentées par le patient et la réalisation de la première entéroskopie qui est dans notre étude de 14.5 mois.

La répartition des angiodynplasies au sein de l'intestin grêle concorde avec les données que l'on peut retrouver dans la littérature avec une augmentation notable cependant pour les angiodynplasies duodénale par rapport aux données de la littérature (85.4% dans notre étude vs 51% dans la littérature)⁴. Les localisations des angiodynplasies au sein de l'intestin grêle ne semblent pas avoir d'impact sur la survenue d'une deuxième récidive.

Ces localisations retrouvées au cours de la première entéroscopie ne sont pas non plus prédictives des localisations futures des angiodynplasies.

Seuls 17.7% de notre effectif (11 patients sur 62) n'était sous aucun traitement anti-agrégant plaquettaire ou anticoagulants. Bien que la prise de ces traitements ne soit pas un facteur favorisant la récidive dans notre étude, la proportion de patients sous traitement évoque leur implication dans le saignement des angiodynplasies de la muqueuse digestive. L'arrêt des anticoagulants ou anti-agrégants n'a pas d'impact sur la récidive de manière significative dans notre étude. Sur les 4 patients chez qui les traitements anticoagulants avaient été arrêtés, 3 ont récidivé. L'arrêt des anti-agrégants réalisé chez 4 patients au total (2 après le premier traitement par plasma argon, 2 après la première récidive de saignements) a quant à lui permis d'éviter la récidive chez ces patients. Le nombre trop faible de patients concernés nous empêche de tirer des conclusions ou même d'en supputer une tendance. Il serait néanmoins utile d'étudier l'impact de l'arrêt des anticoagulants et antiagrégants chez les patients présentant un saignement sur angiodynplasie digestive.

Aucun patient dans notre cohorte ne présentait de maladie ou de syndrome de von Willebrand diagnostique. Cette constatation est surprenante aux vues de la prévalence de la maladie de von Willebrand proche de 1% de la population³³ et de l'association déjà bien établie entre la maladie de Willebrand ou un syndrome acquis de Willebrand et l'apparition d'angiodynplasies digestives^{8,34-36}. Une explication potentielle repose sur la difficulté diagnostique de la maladie ou d'un syndrome de Willebrand qui dépend du dosage de l'activité et de l'antigène du facteur de von Willebrand ainsi que sur le dosage du facteur VIII. Une diminution du facteur VIII n'est pas systématiquement associée au déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de von Willebrand. Nous avions reporté dans notre étude les possibles troubles de la coagulation avec recensement pour chaque patient des TP et TCA au moment de l'entéroscopie. 14 présentaient une élévation du TCA >1, dont 8 étaient supérieur à 1.3. Pour les patient atteints d'angiodynplasies digestives présentant une élévation du TCA non expliquée, il pourrait être utile de réaliser un dépistage systématique de la maladie de Willebrand par les dosages spécifiques.

Nous portons notre attention sur le taux important de patients atteint d'hépatite C dans notre cohorte qui se porte à 4 patients (soit 6.45 % de notre échantillon) dont 2 étaient au stade de cirrhose. L'association d'une infection par le VHC et un potentiel impact sur la formation d'angiodynplasies digestives n'a jamais été évoquée dans la littérature³⁷. Une des voies possibles qui pourrait être explorée serait l'association entre la cryoglobulinémie et la formation d'angiodynplasies.

Nous relevons également un nombre plus faible que celui attendu de maladie de Rendu-Osler dans notre cohorte, l'APHM étant un centre de référence de cette pathologie. Cette maladie est cependant plus rare avec une prévalence de 1.5/10 000, la fréquence des angiodynplasies digestives symptomatiques chez ces patients étant comprise entre 15 et 30%³⁸. Il est à souligner que la fréquence des angiodynplasies décrite porte sur la totalité du tube digestif et prend donc en compte les angiodynplasies gastriques, duodénales et coliques qui peuvent être mises en évidence et traitées par les examens endoscopiques usuels. Dans les cas typiques, le nombre d'angiodynplasies est tellement important qu'il est illusoire de penser régler le problème hémorragique par une entéroscopie. Un traitement systémique par analogues de la somatuline voir anti VEGF est souvent proposé.³⁹

Récidive

Le traitement par plasma argon des angiodynplasies gastriques et coliques est le traitement de référence d'un saignement sur angiodynplasie et permet un contrôle immédiat du saignement, cependant un fort taux de récidive a pu être décrit par certaines études. Le taux de récidive de saignement des angiodynplasies traitées par plasma argon était de 30% vs 43.5% dans le groupe non traité endoscopiquement (Saperas et al en 2009)⁴⁰.

Notre taux de récidive de 58% semble élevé par rapport à la littérature qui est situé entre 42 et 46% des cas avec une durée médiane de suivi comparable à la nôtre (entre 30 à 48 mois)⁴¹⁻⁴³. Cela peut s'expliquer par le fait que tous les patients inclus dans notre étude ont eu un suivi de 3 ans minimum quand d'autres études présentent des patients n'ayant été suivis que 6 mois. Des études prospectives portant sur le traitement des angiodynplasies du grêle par plasma argon retrouvent des taux de récidive de 42% à 10 mois de suivi⁴⁴.

Près de la moitié des récidives sont représentées par un saignement occulte, d'où la nécessité de surveillance rapprochée des patients ayant eu un traitement d'angiodynplasie responsable d'une hémorragie digestive.

Nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif de l'introduction d'un traitement par analogue de la somatuline après le traitement par plasma argon sur la récidive d'un saignement du fait d'un manque de puissance. En effet, seulement 2 patients avaient eu un traitement par analogue de la somatuline au décours, ces deux patients ayant récidivés, le choix d'introduction de ce traitement de manière précoce nous laisse supposer que ces patients avaient probablement une histoire de la maladie comportant de nombreux saignements récidivants, voire des traitements endoscopiques antérieurs qui n'ont cependant pas été clairement retracés dans les dossiers.

L'analyse du bénéfice potentiel de l'arrêt d'une anticoagulation n'est pas réalisable dans notre cohorte du fait d'un manque d'effectif (1 patient). Nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre l'arrêt ou la diminution de l'anti agrégation plaquettaire (qui concernait respectivement 2 patients de la cohorte) et la survenue d'une récidive, probablement en lien avec le manque de puissance de notre étude puisqu'aucun de ces 4 patients n'a présenté de récidive par la suite.

Il n'est pas retrouvé non plus d'association entre la survenue d'une récidive et l'existence d'un syndrome de Heyde, bien que le taux de récidive dans cette population se porte à 75%.

L'absence de d'impact apparent de la localisation ou même de la multiplicité des lésions d'angiodysplasie au sein de l'intestin grêle sur la survenue ultérieure de récidive tendrait à encourager la réalisation d'une entéroscopie même en cas de nombreuses lésions visualisées au cours de la vidéocapsule. Cependant, cette absence de significativité pourrait être également le reflet de notre manque de puissance. En effet, la localisation multiples d'angiodysplasies au sein de l'intestin grêle présente une tendance, bien que non significative, favorisant la récidive ($p=0.08$).

Dans le même registre, des lésions d'angiodysplasies avaient été visualisées au niveau de l'iléon sur la vidéocapsule et n'avait pas été sanctionné d'un traitement par plasma argon au cours d'une entéroscopie par voie basse chez 9 patients. Cette population n'a pas présenté de récidive plus importante avec un taux de récidive de 55%, avec notamment 2 récidives tardives sur les 5 au total à 30 et 96 mois. Ces constatations pourraient suggérer que la réalisation d'une entéroscopie haute et basse n'est pas strictement nécessaire en cas d'angiodysplasies iléal dès lors que les angiodysplasies responsable d'un saignement actif à la vidéocapsule sont visualisées plus en amont dans le grêle, ou encore que de très nombreuses angiodysplasies sont situées au niveau duodénal ou jéjunal.

Une méta-analyse récente retrouvait comme facteurs de risque de récidive de saignement après traitement par plasma argon un grand nombre de lésion avec un Odd Ratio à 4.2 ainsi que la présence d'une cirrhose dans les comorbidité du patient avec un Odd Ration à 4⁴⁵.

Une étude de 2014 réalisée par Sakai et al avait étudié le risque de récidive de saignement d'angiodyniesplasies diagnostiquées sur vidéocapsule en fonction de la réalisation ou non d'un traitement par angiodyniesplasie. Le taux de récidive était alors respectivement de 5% et 18% avec un suivi moyen de 30mois. Les facteurs prédictifs de récidive de saignement était la présence de multiples lésions (définies comme > ou = à 3) avec un OR à 3.8⁴⁶.

Dans l'étude de Saperas, le fait d'avoir une lésion unique d'angiodyniesplasie ayant été traitée par plasma argon était protecteur avec un OR de 0.04 pour le risque de récurrence de saignement par rapport aux patients présentant plus d'une lésion⁴⁰.

Nous n'avons pas pu évaluer l'impact du traitement par plasma argon sur les besoins transfusionnels en pré et post interventionnel, ceci à cause du manque de données complètes pour l'ensemble des patients. Le bénéfice du traitement par plasma argon à court/moyen terme est déjà démontré sur l'amélioration des saignements extériorisés, de l'anémie et des besoins transfusionnels par des études prospectives.

2^{ème} récidive

Concernant les patients ayant présenté une deuxième récidive, nous avions la confirmation de la persistance d'un saignement digestif chez 14 patients, soit 38.9% des patients ayant présentés une première récidive. Nous ne pouvons cependant affirmer l'exactitude de ce résultat puisque nous n'avons pas le recul nécessaire pour cet événement pour la totalité des patients. Nous ne pouvons donc former de conclusions sur les chiffres de deuxième récidive. Il est à noter qu'il ne semble cependant pas exister de différence entre le taux de deuxième récidive chez les patients ayant eu un deuxième traitement par plasma argon ou non. En effet, le taux de deuxième récidive total est de 38.9% quelque soit le traitement mis en place alors que le taux de récidive est de 37.5% apres un deuxième traitement par plasma argon. Ces résultats semblent évoquer qu'en cas de récidive, un 2^{ème} traitement par plasma argon n'est pas supérieur à la simple supplémentation martiale. Le design de l'étude n'étant pas adapté pour tirer de telles conclusions, ces suppositions devront être confirmées ou infirmées par des études prospectives portant sur un nombre de patients plus important avec un temps de suivi suffisant pour évaluer de manière adaptée une deuxième récidive.

CONCLUSION

Les saignements sur angiodynplasies de l'intestin grêle récidivent fréquemment (58% dans notre étude) malgré le traitement par plasma argon. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs associés de manière significative au risque de récidive suite au traitement endoscopique. Le taux de récurrence de saignement sur angiodynplasie diminue cependant après la réalisation d'un deuxième traitement par plasma argon (37%). Ce traitement tient une place essentielle à court et moyen terme dans le cadre d'un saignement actif sur angiodynplasies. Cependant son intérêt à long terme sur la récidive reste à définir. La réalisation d'études prospectives avec comparaison du traitement endoscopique et des traitements médicamenteux est nécessaire afin de préciser la place du traitement par plasma argon dans la prise en charge thérapeutique des angiodynplasies de l'intestin grêle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rockey, D. C., Koch, J., Cello, J. P., Sanders, L. L. & McQuaid, K. Relative Frequency of Upper Gastrointestinal and Colonic Lesions in Patients with Positive Fecal Occult-Blood Tests. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807163390303> https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199807163390303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acr ossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov (2009) doi:10.1056/NEJM199807163390303.
2. Schmit, A., Gay, F., Adler, M., Cremer, M. & Van Gossum, A. Diagnostic efficacy of push-enteroscopy and long-term follow-up of patients with small bowel angiodysplasias. *Dig. Dis. Sci.* **41**, 2348–2352 (1996).
3. Aghighi, M., Taherian, M. & Sharma, A. Angiodysplasia. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2020).
4. Bollinger, E., Raines, D. & Saitta, P. Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. *World J. Gastroenterol. WJG* **18**, 6235–6239 (2012).
5. Foutch, P. G., Rex, D. K. & Lieberman, D. A. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am. J. Gastroenterol.* **90**, 564–567 (1995).
6. Sami, S. S., Al-Araji, S. A. & Ragunath, K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **39**, 15–34 (2014).
7. Selvam, S. N. & James, P. D. Angiodysplasia in von Willebrand disease: Understanding the clinical and basic science. *Semin. Thromb. Hemost.* **43**, 572–580 (2017).
8. Randi, A. M., Laffan, M. A. & Starke, R. D. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* **5**, (2013).
9. Starke, R. D. *et al.* Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* **117**, 1071–1080 (2011).
10. Veyradier, A. *et al.* Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology* **120**, 346–353 (2001).
11. Draper, K. V., Huang, R. J. & Gerson, L. B. GI bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* **80**, 435-446.e1 (2014).
12. Gurvits, G. E. & Fradkov, E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World J. Gastroenterol.* **23**, 3945–3953 (2017).
13. Sakatsume, K. *et al.* Association between the severity of acquired von Willebrand syndrome and gastrointestinal bleeding after continuous-flow left ventricular assist device implantation. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **54**, 841–846 (2018).

14. Hudzik, B., Wilczek, K. & Gasior, M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* **188**, 135–138 (2016).
15. Pate, G. E. & Mulligan, A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J. Heart Valve Dis.* **13**, 713–716 (2004).
16. Kaaroud, H. *et al.* Gastrointestinal angiodyplasia in chronic renal failure. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab.* **19**, 809–812 (2008).
17. Hágendorn, R. *et al.* Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **23**, 8415–8425 (2017).
18. Chalasani, N., Cotsonis, G. & Wilcox, C. M. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am. J. Gastroenterol.* **91**, 2329–2332 (1996).
19. McDonald, J., Bayrak-Toydemir, P. & Pyeritz, R. E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **13**, 607–616 (2011).
20. Ingrosso, M. *et al.* Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy* **36**, 1074–1079 (2004).
21. Chetcuti Zammit, S. *et al.* Overview of small bowel angioectasias: clinical presentation and treatment options. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 125–139 (2018).
22. Grooteman, K. V., van Geenen, E. J. M. & Drenth, J. P. H. High variation in treatment strategies for gastrointestinal angiodyplasias. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **28**, 1082–1086 (2016).
23. Beg, S. & Ragunath, K. Review on gastrointestinal angiodyplasia throughout the gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **31**, 119–125 (2017).
24. García-Compeán, D., Del Cueto-Aguilera, Á. N., Jiménez-Rodríguez, A. R., González-González, J. A. & Maldonado-Garza, H. J. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodyplasias: A critical review and view points. *World J. Gastroenterol.* **25**, 2549–2564 (2019).
25. Becq, A., Rahmi, G., Perrod, G. & Cellier, C. Hemorrhagic angiodyplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointest. Endosc.* **86**, 792–806 (2017).
26. Olmos, J. A. *et al.* Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in 100 consecutive patients with colonic angiodyplasia. *Dis. Colon Rectum* **49**, 1507–1516 (2006).
27. Olmos, J. A., Marcolongo, M., Pogorelsky, V., Varela, E. & Dávolos, J. R. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodyplasias. *Gastrointest. Endosc.* **60**, 881–886 (2004).

28. Steger, A. C., Galland, R. B., Hemingway, A., Wood, C. B. & Spencer, J. Gastrointestinal haemorrhage from a second source in patients with colonic angiodysplasia. *Br. J. Surg.* **74**, 726–727 (1987).
29. Gerson, L. B., Batenic, M. A., Newsom, S. L., Ross, A. & Semrad, C. E. Long-term outcomes after double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **7**, 664–669 (2009).
30. May, A., Friesing-Sosnik, T., Manner, H., Pohl, J. & Ell, C. Long-term outcome after argon plasma coagulation of small-bowel lesions using double-balloon enteroscopy in patients with mid-gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* **43**, 759–765 (2011).
31. Samaha, E. *et al.* Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 240–246 (2012).
32. Benamouzig, R. *et al.* Efficacy and safety of pasireotide-LAR for the treatment of refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias: results of the ANGIOPAS multicenter phase II noncomparative prospective double-blinded randomized study. *Ther. Adv. Gastroenterol.* **11**, 1756283X18756260 (2018).
33. Rodeghiero, F., Castaman, G. & Dini, E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* **69**, 454–459 (1987).
34. Starke, R. D. *et al.* Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* **117**, 1071–1080 (2011).
35. Randi, A. M., Smith, K. E. & Castaman, G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood* **132**, 132–140 (2018).
36. Ramsay, D. M., Buist, T. A., Macleod, D. A. & Heading, R. C. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 275–278 (1976).
37. Lunel, F. & Cacoub, P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of HCV infection. *Ann. Med. Interne (Paris)* **151**, 58–64 (2000).
38. Grand'Maison, A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* **180**, 833–835 (2009).
39. Guilhem, A. *et al.* Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One* **12**, e0188943 (2017).
40. Impact of Endoscopic Argon Plasma Coagulation (APC) Therapy for the Prevention of Recurrence of Acute Gastrointestinal Hemorrhage from Angiodysplasia | Esteve Saperas; Sebastian Videla; Joan Dot; Carolina Bayarri; Monder Abu Suboh; Jose Ramon Armengol; Juan-R. Malagelada | download. <https://booksc.xyz/book/20083744/9761d7>.
41. May, A., Friesing-Sosnik, T., Manner, H., Pohl, J. & Ell, C. Long-term outcome after argon plasma coagulation of small-bowel lesions using double-balloon enteroscopy in patients with mid-gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* **43**, 759–765 (2011).

42. Gerson, L. B., Batenic, M. A., Newsom, S. L., Ross, A. & Semrad, C. E. Long-term outcomes after double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **7**, 664–669 (2009).
43. Samaha, E. *et al.* Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 240–246 (2012).
44. Dulic, M. *et al.* High rebleeding rate after argon-plasma coagulation of angiodyplasias of the small bowel during double-balloon enteroscopy. *Z. Für Gastroenterol.* **49**, P13 (2011).
45. Grooteman, K. V. *et al.* A Risk Assessment of Factors for the Presence of Angiodyplasias During Endoscopy and Factors Contributing to Symptomatic Bleeding and Rebleeds. *Dig. Dis. Sci.* **64**, 2923–2932 (2019).
46. Sakai, E. *et al.* Frequency and risk factors for rebleeding events in patients with small bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol.* **14**, 200 (2014).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Introduction : Le traitement de référence des angiodysplasies est la coagulation par plasma argon (APC). Il existe relativement peu de données sur le suivi des patients ayant été traités dans le cadre d'un saignement sur angiodysplasies du grêle. L'objectif de cette étude était de déterminer le taux de récidive de saignement digestif suite au traitement par plasma argon des angiodysplasies retrouvées au cours d'une entéroscopie, ainsi que les éventuels facteurs de risque de cette récidive.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective sur 6 ans, multicentrique, conduite sur l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (APHM). Le critère de jugement principal était la survenue d'une récidive d'un saignement dans les 3 ans suivant le traitement par plasma argon. 73 patients ont été inclus de Janvier 2011 à Juin 2017, 14 patients ont été perdus de vue. Les analyses statistiques ont finalement porté sur 62 patients pour lesquels a été étudié les potentiels facteurs de risque de survenue de récidive : la prise d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant, la présence de comorbidités (rétrécissement valvulaire aortique, insuffisance rénale, cirrhose, maladie de Rendu Osler, maladie de von Willebrand, gammopathie).

Résultats : 36 patients ont présentés une récidive de saignement soit 58% IC 95% [45.8-70.3]. Le délai de la récidive était de 9.1 mois en moyenne. L'analyse univariée de l'impact des comorbidités, des traitements initiaux, du nombre ainsi que de la localisation des angiodysplasies ne retrouvait pas de différence significative sur le taux de récidive après traitement par plasma argon. La localisation multiple d'angiodysplasie au sein de l'intestin grêle semble présenté une tendance en faveur de la récidive ($p=0.08$). Un second traitement par plasma argon en entéroscopie a été réalisé chez 24 des patients ayant présentés une récidive (66.6%). Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée comme facteur prédictif ou favorisants de deuxième récidive suite à la réalisation d'un deuxième traitement par plasma argon en analyse univariée. Le taux de récurrence de saignement sur angiodysplasie semble diminuer après la réalisation d'un deuxième traitement par plasma argon (37%).

Conclusion : Les saignements sur angiodysplasies de l'intestin grêle récidivent malgré le traitement par plasma argon. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs associés de manière significative au risque de récidive suite au traitement endoscopique. Ce traitement tient une place essentielle à court et moyen terme dans le cadre d'un saignement actif sur angiodysplasie, cependant son intérêt à long terme sur la récidive reste à définir. La réalisation d'études prospectives avec comparaison du traitement endoscopique et des traitements médicamenteux est nécessaire afin de préciser la place du traitement par plasma argon dans la prise en charge thérapeutique des angiodysplasies de l'intestin grêle.

Mots-clés : angiodysplasies, intestin grêle, récidive de saignement, facteur de risque de récidive.