

## Bronchoscopie souple et antiagrégants plaquettaires : analyse du rapport bénéfices-risques

V. Trosini-Désert<sup>1</sup>, J.M. Vergnon<sup>2</sup>, J.P. Collet<sup>3</sup>, G. Montalescot<sup>3</sup>, T. Similowski<sup>1</sup>,  
et le Groupe d'Endoscopie bronchique de Langue Française (GELF)

### Résumé

**Introduction** Il est de plus en plus fréquent pour les pneumologues d'être confrontés à des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires (AAP) chez des patients devant subir une bronchoscopie souple (BS). Il faut alors peser l'indication de la BS et les bénéfices qui en sont attendus au regard non seulement d'un risque hémorragique mais encore du risque thrombotique.

**Méthodes et résultats** En l'absence de recommandations consensuelles sur ce sujet, cet article passe en revue la littérature et rapporte les résultats d'une enquête réalisée auprès de 138 endoscopistes membres du Groupe d'endoscopie de langue française. Cinq questions sont abordées : 1) risque hémorragique selon la procédure ; 2) caractéristiques des AAP actuels ; 3) risque thrombotique à l'arrêt du traitement par AAP ; 4) circonstances où la BS peut-être différée ; 5) stratégie de relais thérapeutique si les AAP sont interrompus.

**Conclusions** Dans l'attente d'études cliniques permettant de mieux cerner les réponses à ces questions et des recommandations de pratiques professionnelles correspondantes, il est crucial que les pneumologues soient sensibilisés à la nécessité de systématiquement s'inquiéter avant une BS de l'existence d'un traitement par AAP, d'en identifier l'indication, et de ne jamais interrompre un tel traitement sans concertation avec son prescripteur.

**Mots-clés** : Bronchoscopie • Antiagrégants plaquettaires • Hémorragie • Thrombose • Cardiopathie ischémique • Rapport bénéfices-risques.

<sup>1</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation, Paris, France.

<sup>2</sup> Service de Pneumologie, Saint-Étienne, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, France.

<sup>3</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Institut de Cardiologie, Paris, France.

**Correspondance** : V. Trosini-Désert  
Service de Pneumologie et Réanimation,  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital,  
75651 Paris Cedex 13.  
valery.trosini-desert@psl.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 12.07.2006.

Demande de réponse aux auteurs : 05.10.2006.

Réception de la réponse des auteurs : 04.11.2006.

Demande de réponse aux auteurs : 09.11.2006.

Réception de la réponse des auteurs : 13.11.2006.

Acceptation définitive : 20.11.2006.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 48-56

## Fibreoptic bronchoscopy and anti-platelet agents: a risk-benefit analysis

V. Trosini-Désert, J.M. Vergnon, J.P. Collet, G. Montalescot, T. Similowski, et le Groupe d'Endoscopie bronchique de Langue Française (GELF)

### Summary

**Introduction** Respiratory physicians are confronted increasingly often by patients, in whom a fibreoptic bronchoscopy (FB) is planned, who are taking anti-platelet agents (APAs) prescribed by their cardiologist. It is necessary therefore to weigh the indications for bronchoscopy and the subsequent benefits against the risks, not only of haemorrhage, but of thrombosis if the APAs are withdrawn.

**Methods/Results** In the absence of agreed guidelines on the subject this article reviews the literature and reports the results of a survey conducted among 138 members of the French Respiratory Endoscopy Group. Five questions were considered: 1) what is the risk of haemorrhage during the procedure? 2) what are the pharmacological characteristics of current APAs? 3) what is the risk of thrombosis on withdrawal of APAs? 4) what are the circumstances in which the FB may be delayed? 5) what should be the therapeutic strategy if the APAs are withdrawn?

**Conclusions** While awaiting clinical studies that will allow a better understanding of these questions, and the subsequent publication of practice guidelines, it is crucial that respiratory physicians are aware of the need, prior to FB, to enquire routinely about treatment with APAs, to identify the indication, and never to interrupt such treatment without consulting the prescriber.

**Key-words:** Bronchoscopy • Anti-platelet agents • Haemorrhage • Thrombosis • Ischaemic heart disease • Risk-benefit analysis.

Bien que l'article ci-dessous ne soit pas totalement conforme aux règles méthodologiques habituellement exigibles pour un article original, il a paru important au Comité de Rédaction de mettre en exergue le travail rapporté par Valéry Trosini-Désert. En effet, la problématique abordée par les auteurs appartient désormais au quotidien des pneumologues, sans réponse claire, alors qu'il n'existe aucune recommandation précise concernant ce sujet. Ainsi, cet article dont l'objet est de rapporter les résultats d'une enquête et les réflexions d'un groupe de travail (sans pour autant avoir valeur de recommandation), enrichit nos connaissances et notre réflexion, tout en proposant une attitude pragmatique, possible base de futures études plus que jamais indispensables dans ce domaine. Et si vous souhaitez réagir, [www.splf.org](http://www.splf.org) !

## Introduction

Il est de plus en plus fréquent pour les pneumologues d'être confrontés à des prescriptions d'antiagrégants plaquetaires (AAP) chez des patients devant subir une bronchoscopie souple. Il faut alors peser l'indication de l'endoscopie et les bénéfices qui en sont attendus au regard non seulement d'un risque hémorragique potentiellement majoré par les AAP (bien que cette majoration soit mal définie [1]), mais encore du risque thrombotique satellite de l'arrêt des AAP. Ce dernier peut en effet engager le pronostic vital, et est particulièrement important chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires (« stents ») pharmacoactives. Mis sur le marché en 2002 [2], ces dispositifs « actifs » libèrent progressivement des substances (sirolimus ou paclitaxel) qui limitent la prolifération intinale et évitent le phénomène de resténose intrastent, principal écueil de cette technique de revascularisation coronaire (tableau I). Ils requièrent l'utilisation prolongée (en général 6 mois) d'une bi-thérapie antiagrégante (aspirine + clopidogrel) suivie d'une monothérapie par aspirine ou clopidogrel de durée indéfinie [3, 4].

Il n'existe pas actuellement de consensus quant à la façon de gérer l'indication et la réalisation d'une bronchoscopie souple chez un patient sous AAP. Chacun étant conscient de l'importance de cette problématique au regard de la sécurité des patients, le vide qui prévaut est responsable d'un certain degré de désarroi chez des praticiens à la recherche du meilleur rapport bénéfice/risque pour ceux qu'ils soignent. Idéalement, c'est en concertation avec le prescripteur des AAP que ce rapport doit être évalué, et que d'éventuelles adaptations thérapeutiques doivent être envisagées au cas par cas. Ce dialogue peut cependant être difficile à mettre en œuvre.

### Tableau I.

« Stents » pharmacoactifs actuellement sur le marché (novembre 2006).

Stents	Substances actives
CYPHER®	(sirolimus-rapamycine)
TAXUS EXPRESS®	paclitaxel
ACHIEVE®	paclitaxel
V-FLEX®	paclitaxel
ENDEAVOR®	paclitaxel

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de faciliter la réflexion des différents protagonistes. Il se limite volontairement à la bronchoscopie souple, d'une part parce qu'elle concerne un grand nombre de patients et de pneumologues, et d'autre part parce que la bronchoscopie rigide interventionnelle pose par nature moins de problèmes en raison des possibilités d'hémostase locale qu'elle offre.

Cet article aborde cinq questions qu'il semble pertinent de se poser à chaque fois que l'on souhaite réaliser une endoscopie bronchique chez un patient sous AAP. Ces questions sont les suivantes :

- 1) Quel est le niveau de risque hémorragique de la procédure bronchoscopique envisagée ?
- 2) Quel est l'antiagrégant plaquettaire utilisé et quelles sont ses caractéristiques ?
- 3) Quel est le risque de thrombose à l'arrêt du traitement ?
- 4) La bronchoscopie envisagée peut-elle être différée ?
- 5) Quel relais faut-il envisager lorsque l'interruption d'un traitement par antiagrégants plaquettaires est décidée pour réaliser une endoscopie bronchique qu'il n'est pas possible de différer ?

Les réponses à chacune de ces questions sont examinées à partir d'une revue de la littérature, des résultats, dans certains cas, d'une enquête menée auprès du Groupe d'Endoscopie bronchique de Langue Française (GELF, groupe de travail de la Société de Pneumologie de Langue Française), et de discussions entre des pneumologues particulièrement impliqués dans la pratique de l'endoscopie bronchique et cardiologues particulièrement impliqués dans la prise en charge des affections coronariennes. Un certain nombre d'éléments repris ici sont issus de discussions tenues lors de différentes réunions du GELF.

Il importe de noter que ce document n'a en aucune façon valeur de recommandation, et n'a de toute façon pas cette ambition. Parcellaire et souvent subjectif, son seul objectif est de constituer une base de réflexion pour les pneumologues dans leur pratique, ainsi que pour les communautés pneumologique et cardiologique qui auront inévitablement à mettre en place des études spécifiques dans ce domaine.

## Enquête auprès du Groupe d'Endoscopie de Langue Française

En l'absence de données claires dans la littérature quant au risque hémorragique de la bronchoscopie souple et des procédures associées, cent trente-huit endoscopistes membres du GELF ont été interrogés par courrier électronique. On leur demandait, à partir de leur expérience personnelle et leur vécu pratique, de répondre aux questions suivantes :

- Quel est à votre avis le risque hémorragique associé aux procédures endoscopiques suivantes ? (bronchoscopie sans biopsie, lavage broncho alvéolaire, aspiration bronchique, brosse à visée bactériologique, brosse à visée cytologique, biopsies d'éperon, biopsies d'un bourgeon ou d'une masse endobron-

chique en dehors de la suspicion de tumeur carcinoïde, biopsies transbronchiques, ponction transbronchique à l'aiguille, autofluorescence). Pour cette question, trois niveaux de risque hémorragique étaient définis : « faible » (saignement exceptionnel, contrôle endoscopique possible), « moyen » (saignement rare – < 1 % – mais sans possibilité de contrôle endoscopique), et « haut » (saignement fréquent – ≥ 1 %).

- À votre avis les gestes suivants sont-ils faisables (« oui » ou « non ») lors d'une bronchoscopie souple chez un patient sous AINS ou aspirine ? (même liste que pour la première question).

- À votre avis les gestes suivants sont-ils faisables (« oui » ou « non ») lors d'une bronchoscopie souple chez un patient sous thiényopyridines ? (même liste que pour la première question).

Vingt-deux questionnaires remplis ont été récupérés après deux relances. Les résultats en sont fournis par les *tableaux II, III et IV*.

Le relativement faible nombre de réponses et un certain degré de dispersion limitent à l'évidence la valeur informative de cette enquête. Ce sont probablement aussi des indications du flou qui règne dans le domaine, de nombreux endoscopistes n'ayant probablement pas voulu prendre position. À cet égard, bien qu'une quantification de leur activité endoscopique n'ait pas été demandée aux personnes à qui la question-

### Tableau II.

Nombre de réponses à la question « Quel est à votre avis le risque hémorragique associé aux procédures endoscopiques suivantes ? », fournies par les 22 endoscopistes membre du Groupe d'Endoscopie de Langue Française ayant répondu à l'enquête adressée aux 138 membres de ce groupe.

Procédure	Ne se prononce pas	Faible	Moyen	Fort	Validation finale (risque)
Bronchoscopie sans biopsie		22			<b>faible</b>
Lavage broncho alvéolaire		22			<b>faible</b>
Aspiration bronchique		21		1	<b>faible</b>
Brosse à visée bactériologique		16	2	4	<b>faible</b>
Brosse à visée cytologique		10	2	10	<b>non déterminé</b>
Biopsies d'éperons	1	13	1	7	<b>faible</b>
Biopsies d'un bourgeon ou d'une masse endobronchique en dehors de la suspicion de tumeur carcinoïde	1	4	3	14	<b>fort</b>
Biopsies transbronchiques	3	1		18	<b>fort</b>
Ponction Transbronchique à l'Aiguille	2	4		16	<b>fort</b>
Auto fluorescence	3	19			<b>faible</b>

**Tableau III.**

Nombre de réponses à la question « À votre avis les gestes suivants sont-ils faisables (« oui » ou « non ») lors d'une bronchoscopie souple chez un patient sous AINS ou aspirine ? », fournies par les 22 endoscopistes membre du Groupe d'Endoscopie de Langue Française ayant répondu à l'enquête adressée aux 138 membres de ce groupe.

Procédure	Faisable sous AINS ou Aspirine				Validation finale
	Ne se prononce pas	oui	non	Total	
Bronchoscopie sans biopsie	2	20		22	<b>oui</b>
Lavage broncho alvéolaire (LBA)	2	18	2	22	<b>oui</b>
Aspiration bronchique	3	18	1	22	<b>oui</b>
Brosse à visée bactériologique	2	18	2	22	<b>oui</b>
Brosse à visée cytologique	4	14	4	22	<b>oui</b>
Biopsies éperons	2	16	4	22	<b>oui</b>
Biopsies bourgeon ou masse endobronchique (en dehors des tumeurs carcinoïdes)	2	12	8	22	<b>oui</b>
Biopsies transbronchiques	3	7	12	22	<b>non</b>
PTBA (Ponction Transbronchique à l'Aiguille)	6	9	7	22	<b>oui</b>
Auto fluorescence	4	15	3	22	<b>oui</b>

naire a été soumis, il est intéressant de souligner que la quasi-totalité des « répondants » étaient des endoscopistes connus comme très expérimentés.

Enfin, il est nécessaire de souligner que les questions étaient posées de façon très générale, sans distinguer ni la pathologie sous-jacente, ni le contexte de réalisation de l'endoscopie. Ceci explique probablement également une certaine hétérogénéité des réponses.

### Question pratique n., 1 : quel est le niveau de risque hémorragique de la procédure bronchoscopique envisagée ?

La littérature est très pauvre à ce sujet. Le *tableau II* rapporte les résultats de l'enquête réalisée auprès du GELF quant au risque hémorragique « intrinsèque » des procédures bronchoscopiques. Il faut y noter que seul le brossage bronchique pour cytologie n'a pas pu faire l'objet d'un accord majoritaire. Cette procédure a une importance capitale dans les cas où réaliser une biopsie bronchique serait considéré comme déraisonnable. Il semble donc prioritaire de combler le vide qui existe dans la littérature quant au risque hémorragique correspondant.

**Tableau IV.**

Nombre de réponses à la question « À votre avis les gestes suivants sont-ils faisables (« oui » ou « non ») lors d'une bronchoscopie souple chez un patient sous thiényridines ? », fournies par les 22 endoscopistes membre du Groupe d'Endoscopie de Langue Française ayant répondu à l'enquête adressée aux 138 membres de ce groupe.

Procédure	Faisable sous thiényridines				Validation finale
	Ne se prononce pas	oui	non	Total	
Bronchoscopie sans biopsie	2	18	2	22	<b>oui</b>
Lavage broncho alvéolaire (LBA)	3	16	2	22	<b>oui</b>
Aspiration bronchique	3	17	2	22	<b>oui</b>
Brosse à visée bactériologique	3	11	9	22	<b>oui</b>
Brosse à visée cytologique	3	5	14	22	<b>non</b>
Biopsies éperons	2	6	14	22	<b>non</b>
Biopsies bourgeon ou masse endobronchique (en dehors des tumeurs carcinoïdes)	3	4	15	22	<b>non</b>
Biopsies transbronchiques	3		19	22	<b>non</b>
PTBA (Ponction Transbronchique à l'Aiguille)	4	1	17	22	<b>non</b>
Auto fluorescence	3	13	6	22	<b>oui</b>

Les AAP ne majorent pas le risque de provoquer un saignement au cours d'une procédure endoscopique, mais peuvent rendre problématique un saignement qui, en leur absence, serait passé inaperçu. La prise d'AAP a donc en principe peu d'impact lorsque le risque hémorragique intrinsèque de la procédure est faible. À cet égard, la littérature indique que le risque hémorragique va croissant pour une bronchoscopie simple, des biopsies bronchiques, puis des biopsies transbronchiques [5, 6]. Pour évaluer le danger d'un examen endoscopique, il faut également prendre en compte l'accessibilité du saignement éventuel à une hémostase endoscopique et l'importance du risque de pneumothorax, dont la prise d'AAP peut compliquer la prise en charge. Enfin, il faut garder à l'esprit que le terrain joue un rôle important, avec un risque de saignement majoré en cas d'augmentation de l'urémie, d'immunosuppression, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance hépatocellulaire, d'insuffisance cardiaque [6, 7].

### Question pratique n., 2 : quel est l'AAP utilisé et quelles sont ses caractéristiques ?

Il est important que tout praticien susceptible d'être impliqué dans la discussion d'un geste à risque chez un

patient sous AAP connaisse les principales caractéristiques pharmacodynamiques des molécules prescrites, et sache qu'aucun test biologique ne permet d'évaluer de façon fiable l'effet antiplaquettaire obtenu chez un patient donné [8].

### **L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

L'aspirine, généralement prescrite à raison de 1 à 2 mg/kg [9], inhibe la production plaquettaire de thromboxane A<sub>2</sub>, puissant inducteur de l'agrégation, en inhibant de façon irréversible la cyclooxygénase plaquettaire de type 1 (Cox-1). Après arrêt du traitement, la fonction plaquettaire n'est rétablie qu'après renouvellement de la totalité du pool plaquettaire, soit 7 à 10 jours. Cependant, si l'on considère que 50 g/l de plaquettes fonctionnelles suffisent à une action hémostatique normale [10] et que le renouvellement du pool plaquettaire est de l'ordre de 10 % par jour [9], 3 à 5 jours d'arrêt du traitement sont généralement suffisants au retour d'une fonction hémostatique normale, avec une large variabilité interindividuelle [11].

Les AINS sélectifs de la Cox-1 ont une action antiagrégante plaquettaire réversible. Les plus efficaces sont l'ibuprofène, le naproxène, et l'indobufen. Le flurbiprofène diminue le risque de ré-infarctus ou de ré-occlusion artérielle après infarctus du myocarde thrombolysé ou traité par angioplastie [12]. Son activité antiagrégante est plus faible que certains autres AINS (50 % inférieure à celle du naproxène) mais sa demi-vie est courte (4 à 5 heures) présente un intérêt en cas de substitution, pour laquelle il a une mention légale dans le Vidal.

Les données disponibles suggèrent que l'aspirine et les AINS, à doses standard, ne majorent pas le risque de saignement lors d'une bronchoscopie même avec réalisation de biopsies bronchiques ou transbronchiques [13], ceci de façon similaire au cas de l'endoscopie digestive [14, 15].

### **Les thiénopyridines : ticlopidine (TICLID®) et clopidogrel (PLAVIX®)**

Ces molécules inhibent de façon irréversible le récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP). De ce fait, comme dans le cas de l'aspirine, le retour à une fonction hémostatique normale après arrêt du traitement nécessite le renouvellement du pool plaquettaire. Il n'existe pas de test fiable pour objectiver ce retour. En cas de saignement sous traitement, la transfusion de plaquettes peut être utile, mais n'est pas recommandée à titre préventif [10].

Le clopidogrel est plus efficace que l'aspirine pour prévenir le risque d'événement ischémique grave en prévention secondaire de la maladie athérotrombotique, avec une tolérance hémorragique similaire [16] et une meilleure tolérance digestive.

L'association aspirine + clopidogrel est supérieure à l'aspirine seule pour prévenir le risque de récurrence d'événement cardiovasculaire grave après un syndrome coronaire

aigu [17-20], et est donc largement prescrite. Elle augmente le risque de saignement mineur et de reprise chirurgicale en cas de chirurgie vasculaire périphérique ou de chirurgie aortocoronaire [21-23], sans augmentation du risque vital. En prévention secondaire de la maladie coronaire, cette association utilisée au long cours (1 an) augmente le risque d'hémorragie mineure mais aussi d'hémorragie majeure par rapport à l'aspirine seule [24]. Mais il n'existe pas d'augmentation du risque hémorragique mettant en jeu le pronostic vital. Globalement, cette association de deux antiagrégants plaquettaires prescrite au long cours (1 an) permet d'éviter deux événements ischémiques majeurs (décès, accident vasculaire cérébral ou infarctus) pour un événement hémorragique majeur.

Une étude animale portant sur 16 cochons recevant soit du clopidogrel seul soit l'association aspirine-clopidogrel [25] suggère que le clopidogrel n'augmente pas le risque hémorragique au cours de biopsies transbronchiques réalisées lors d'une endoscopie bronchique souple. Cependant, ces résultats ne semblent pas transposables à l'homme. En effet, Ernst et coll. [26], au cours d'une étude prospective portant sur 604 patients ayant subi une endoscopie avec biopsies transbronchiques, ont observé 48 épisodes de saignements dont 28 étaient survenus chez des patients recevant du clopidogrel au moment de l'endoscopie. Un saignement était systématiquement constaté chez tous les patients inclus dans cette étude qui recevaient simultanément clopidogrel et aspirine, et toujours qualifié de grande abondance. L'étude, arrêtée après 6 mois au lieu des 12 initialement prévues, fait conclure à ses auteurs que la réalisation de biopsies transbronchiques chez un patient sous clopidogrel est à proscrire.

### **Le dipyridamole**

Cette molécule exerce un effet antiplaquettaire plus modéré que l'aspirine ou le clopidogrel. Ce médicament est prescrit en association avec l'aspirine chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral dont la nature athérotrombotique est bien établie. Cette association est plus efficace que l'aspirine seule. Ce médicament n'augmente pas significativement le risque hémorragique [27].

## **Question pratique n. 3 : quel est le risque de thrombose à l'arrêt du traitement des AAP ?**

Le risque majeur de l'interruption d'un traitement par AAP chez les patients coronariens est celui d'un nouvel accident coronarien aigu, dès le 3<sup>e</sup> jour après l'arrêt du traitement pour les faibles doses d'aspirine. Les complications thrombotiques coronaires surviennent en moyenne 11 jours après l'arrêt des AAP [28], en relation avec la durée de renouvellement du pool plaquettaire [11]. Cet arrêt est en cause dans près de 5 % à 10 % des hospitalisations pour syndrome coro-

narien aigu, et constitue à 1 mois un facteur prédictif indépendant de décès et d'infarctus [29].

Une intervention chirurgicale effectuée moins de 1 mois après une revascularisation coronaire par angioplastie avec endoprothèse, et ayant donc motivé un arrêt temporaire des AAP, est associée à un risque de décès par thrombose de prothèse endovasculaire qui peut atteindre 25 % [30]. Il faut insister sur le fait que la thrombose de stent survient dans un délai de 10 jours dans plus de 90 % des cas lorsque les deux AAP ont été arrêtés simultanément. À l'inverse, ce délai est beaucoup plus variable lorsque l'un des deux AAP a été arrêté.

La dynamique du risque thrombotique à l'arrêt d'un traitement par AAP varie selon les situations (*tableau V*). Ainsi des cas d'occlusion de stents ont été décrits dans les 7 jours suivants l'arrêt des AAP [31, 32] ou plus tardivement [33].

**Tableau V.**

Importance du risque thrombotique à l'arrêt d'un traitement par AAP en fonction du contexte cardiologique.

<b>Situations à risque thrombotique majeur à l'arrêt du traitement par AAP [1, 18, 34]</b>	<b>Situations à risque thrombotique faible ou modéré à l'arrêt du traitement par AAP [8]</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes coronariens aigus datant de moins de 1 mois</li> <li>• Implantation d'une endoprothèse coronaire passive (« nue ») datant de moins de 1 mois</li> <li>• Implantation d'une endoprothèse coronaire active « thérapeutique » datant de moins de 2 mois</li> <li>• Implantation d'une endoprothèse coronaire couverte (<i>Jo stent couvert</i>) datant de moins de 1 an (très rarement utilisées)</li> <li>• Radiothérapie endocoronaire datant de moins de 1 an (ayant quasiment disparu actuellement)</li> <li>• Patient ayant récidivé (syndrome coronarien aigu) sous bithérapie antiagrégante</li> <li>• Patient tri tronculaires et incomplètement revascularisé</li> <li>• Patient ayant une dysfonction ventriculaire gauche sévère (FEVG &lt; 30 %)</li> <li>• Patient diabétique ayant une maladie coronaire diffuse et des vaisseaux de petits calibres (&lt; 2,5mm de diamètre)</li> <li>• Patients ayant eu des dilatations coronaires multiples avec de grande longueur de stent (&gt; 25 mm)</li> <li>• Antécédents de thrombose aiguë de stent notamment à l'arrêt des médicaments AAP</li> <li>• Localisations symptomatiques multiples (≥ 2 territoires) de la maladie athérombotique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes coronariens aigus datant de plus d'1 mois et l'angor stable</li> <li>• Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde ou de l'artérite</li> <li>• Prévention secondaire de l'AVC chez un patient sans cardiopathie emboligène</li> <li>• Fibrillation auriculaire chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thrombotique et sans cardiopathie emboligène</li> <li>• Prévention primaire de la maladie athérombotique</li> </ul>

## Question pratique n. 4 : la bronchoscopie envisagée peut-elle être différée ?

L'une des façons d'améliorer le rapport bénéfice/risque d'une endoscopie bronchique chez un patient sous AAP consiste à examiner attentivement l'indication de cette endoscopie, pour éventuellement la différer (de façon à la réaliser à un moment où le risque thrombotique d'un arrêt des AAP serait moindre), ou pour adopter une stratégie diagnostique « alternative » ou « dégradée » (de façon à limiter le risque hémorragique de la procédure). Toute la difficulté est alors de minimiser la perte de chance qui pourrait résulter d'un délai diagnostique.

On peut distinguer trois cas de figures.

### Indication urgente, risque hémorragique faible

(Prélèvements microbiologiques par lavage alvéolaire – et éventuellement brosse bronchique protégée – en présence d'une pneumopathie sévère ou survenant chez un immunodéprimé ; fibroaspiration pour désobstruction).

Il semble ici licite de ne pas différer la bronchoscopie, de ne pas modifier la procédure habituelle, et de réaliser l'examen sans modification du traitement par AAP.

### Indication urgente, risque hémorragique potentiel

(Exploration d'une hémoptysie ou d'une atelectasie révélatrices d'une néoplasie avec lésions endobronchiques qui justifieraient des biopsies).

Dans de tels cas il semble licite de ne pas différer la bronchoscopie, de modifier la procédure diagnostique – pas de biopsies –, et de réaliser l'examen sans modification du traitement par AAP.

L'endoscopie en urgence peut alors avoir pour objectif :

- de faire un état des lieux des lésions endobronchiques ;
- de mettre en œuvre si nécessaire des thérapeutiques d'hémostase endobronchique (sérum glacé, sérum adrénaliné...)
- de faire des prélèvements à risque hémorragique limité : LBA, lavage bronchique, aspiration bronchique, éventuelle brosse bronchique.

La réalisation de biopsies lors d'un examen ultérieur ne se conçoit qu'après une concertation avec le médecin prescripteur du traitement AAP, afin que des adaptations thérapeutiques puissent être envisagées. Dans certains cas, il peut être intéressant de discuter la réalisation d'une bronchoscopie au tube rigide si la lésion y est accessible. Cette solution apporte en effet des possibilités d'hémostase locale qui peuvent permettre de ne pas différer le prélèvement et de ne pas modifier le traitement par AAP.

### Autres cas (endoscopie bronchique semi-urgente ou non urgente)

Il convient dans ces cas de différer la bronchoscopie diagnostique et de mettre en place une concertation avec le prescripteur des AAP.

Dans les situations où la présentation radio-clinique est évocatrice d'une pathologie tumorale nécessitant un traitement « semi-urgent » (par exemple cancer à petites cellules, ou signes de compression loco-régionaux), cette concertation doit être instaurée aussi rapidement que possible.

Il peut être nécessaire de discuter en réunion pluridisciplinaire d'oncologie le passage d'emblée à une approche chirurgicale pour le diagnostic, afin de limiter le nombre de procédures interférant avec le traitement AAP.

### **Question pratique n. 5 : quel relais faut-il envisager lorsque l'interruption d'un traitement par AAP est décidée pour réaliser une endoscopie bronchique qu'il n'est pas possible de différer ?**

Cette question ne semble pas trouver de réponse ferme et satisfaisante dans la littérature, en sachant que l'on considère généralement que les relais de ce type présentent des risques tant au regard du risque ischémique que du risque hémorragique [29], qu'aucun médicament ne dispose officiellement de l'indication « relais d'un traitement par AAP », et qu'aucune stratégie n'a actuellement fait l'objet d'une validation prospective.

Dans le contexte de l'endoscopie bronchique, comme pour d'autres procédures médicales invasives ou chirurgicales, le relais d'un traitement AAP au long cours peut se concevoir avec des molécules ayant une action antithrombotique réversible à court terme. Le flubiprofène, qui possède une activité antiagrégante plaquettaire réversible en 24 heures est parfois utilisé, sans preuve formelle de son efficacité, à la dose de 50 mg deux fois par jour avec un arrêt 24 heures avant le geste. Les héparines de bas poids moléculaire n'ont pas d'activité antiplaquettaire. Elles ont un effet bénéfique lorsqu'elles sont associées à l'aspirine dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage ST. [8, 35]. Leur utilisation en relais d'un traitement par AAP pour la réalisation d'une endoscopie bronchique ne peut actuellement pas faire l'objet de recommandations d'aucune sorte.

Il apparaît ainsi clairement que des études prospectives visant à valider l'efficacité et la sécurité de stratégies de relais des AAP sont hautement souhaitables. En pratique, il paraît important de souligner que la reprise des AAP doit être aussi précoce que possible après la réalisation du geste qui en a motivé l'arrêt. De plus, et bien que cela ne repose pas sur des données formelles, il est probablement intéressant d'effectuer cette reprise sous la forme d'une dose de charge. Ainsi, un groupe d'experts réunis par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation à propos de la « gestion du traitement antiplaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires » dans la période postopératoire s'est prononcé de

la façon suivante : « *la reprise postopératoire doit être la plus précoce possible. La possibilité d'une dose de charge de clopidogrel d'au moins 300 mg lors de la reprise a été évoquée par certains experts* ».

## **Synthèse et propositions**

Du point de vue du risque hémorragique, il est intéressant de noter que la réalisation de procédures diagnostiques endobronchiques sous aspirine n'inquiète pas les experts interrogés (*tableau III*) sauf lorsqu'il s'agit de réaliser une biopsie transbronchique. Dans ce cas, les avis sont partagés malgré la disponibilité d'une étude humaine suggérant une absence de majoration du risque [14]. Au contraire, les experts manifestent une nette « méfiance » vis-à-vis des thiénopyridines (*tableau IV*), pour lesquelles toutes les procédures per-endoscopiques ou presque sont considérées comme à risque élevé de saignement.

Du point de vue du risque thrombotique, le *tableau VI* énumère quelques propositions d'attitudes pratiques, en grande partie adaptées des positions prises par les endoscopistes digestifs [36], et qui ont été l'objet de discussions au sein du Groupe d'Endoscopie de Langue Française.

Pour conclure, il convient de souligner qu'en l'état actuel des connaissances, il est impossible d'établir des recommandations étayées par des données cliniques. Il est crucial que soient mises en route des études ciblées sur cette problématique. Dans l'attente de leurs résultats un certain nombre de règles de bon sens devraient permettre de minimiser les risques hémorragiques et thrombotiques « induits » lorsque l'on est amené à réaliser une bronchoscopie chez un patient sous AAP.

Ainsi, il paraît raisonnable de rechercher systématiquement un traitement par AAP avant de pratiquer une endoscopie bronchique (évaluation du risque hémorragique) ; d'identifier précisément l'indication d'un tel traitement (s'il s'agit d'une endoprothèse coronaire, il faut s'informer sur son type et sa date de mise en place) (évaluation du risque thrombotique) ; de ne jamais interrompre un traitement par AAP chez un patient porteur d'une endoprothèse pharmacocative, quelle que soit la date de sa mise en place (risque thrombotique majeur ; les héparines de bas poids moléculaire n'offrent pas de protection et ne constituent donc pas une solution adaptée de relais) ; de mettre en place une concertation avec le prescripteur des AAP au moindre doute ; s'il est conclu que l'endoscopie ne peut pas être différée et que le risque hémorragique impose l'interruption des AAP, celle-ci doit impérativement être gérée avec le cardiologue ; la reprise du traitement doit être précoce, éventuellement avec une dose de charge ; de chercher à privilégier des techniques endoscopiques à faible risque hémorragique lorsqu'une bronchoscopie doit être réalisée en situation d'urgence sous AAP.

Tableau VI.

Propositions d'attitude à adopter en fonction du risque de thrombose induite par l'arrêt des AAP (voir en particulier la position des endoscopistes digestifs [36]).

<p><b>Si risque thrombotique élevé</b> patient le plus souvent sous bithérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Souhaitable de <b>différer</b> la bronchoscopie si non urgente</li> <li>• <b>Bronchoscopie diagnostique réalisable sous bithérapie</b> en proscrivant les procédures hémorragiques en utilisant une procédure à faible risque de saignement (éviter les biopsies)</li> <li>• Différer les procédures plus invasives à haut risque hémorragique</li> <li>• Autre alternative : n'arrêter qu'un AAP, mais à proscrire chez les patients avec pose récente de stents actifs</li> <li>• <b>Si situations extrêmes</b> (rares)</li> <li><b>ex 1</b> : saignement actif : Arrêter le ou les AAP <b>4/5 jours</b> + substitution (après avis cardiologue)</li> <li><b>ex 2</b> : si geste biopsique urgent (suspicion de cancer à petites cellules) : discussion au cas par cas avec le cardiologue</li> </ul>
<p><b>Si risque thrombotique faible/modéré</b> Patient sous monothérapie le plus souvent ou bithérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si monothérapie par thiényridines</b> : Bronchoscopie diagnostique réalisable en proscrivant les procédures hémorragiques en utilisant une procédure à faible risque de saignement (éviter les biopsies) Discuter certains gestes plus invasifs après arrêt temporaire <b>4/5 jours</b> sans substitution (après avis cardiologue) et reprise du traitement dans les 24 premières heures suivant la bronchoscopie.</li> <li>• <b>Si monothérapie par aspirine</b> : Bronchoscopie diagnostique réalisable sous aspirine et discuter certains gestes plus invasifs secondairement (bronchoscopie interventionnelle....)</li> <li>• <b>Si bithérapie</b> : Discuter l'arrêt temporaire sans substitution de la thiényridine (4/5 jours avant) avec le cardiologue pour geste diagnostique. Faire gestes biopsiques plus invasifs secondairement après arrêt temporaire des 2 AAP 4/5 jours avant et reprise de la bithérapie dans les 24 premières heures suivant la bronchoscopie.</li> <li>• <b>Si situations extrêmes</b> (rares)</li> <li><b>ex 1</b> : saignement actif : Arrêter les AAP, faire la bronchoscopie et geste interventionnel puis discuter la reprises d'un AAP au cas par cas avec le cardiologue</li> <li><b>ex 2</b> : si geste biopsique urgent : Arrêt de la monothérapie ou de la bithérapie, sans substitution <b>4/5 jours</b> avant et reprise des AAP dans les 24 heures suivant la bronchoscopie</li> </ul>

## Références

- 1 Chinsky K : Bleeding risk and bronchoscopy: in search of the evidence in evidence-based medicine. *Chest* 2005 ; 127 : 1875-7.
- 2 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R : RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1773-80.
- 3 Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A : Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005 ; 293 : 2126-30.
- 4 Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB : Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jul 16 ; 42 : 234-40.
- 5 Cordasco EM Jr, Mehta AC, Ahmad M : Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991 ; 100 : 1141-7.
- 6 British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001 ; 56: S11-S21.
- 7 Zahreddine I, Atassi K, Fuhrman C, Febvre M, Maitre B, Housset B : Impact of prior biological assessment of coagulation on the hemorrhagic risk of fiberoptic bronchoscopy. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 341-6.
- 8 Agents antiplaquettaires et période péri-opératoire. Conférence d'experts : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose de la Société Française d'Hématologie. Paris Elsevier 2002 ; 7-139.
- 9 Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G : Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126 : 234S-264S.
- 10 Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé expert group. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFS-SAPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005 ; 52 : 30-7.
- 11 FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA, Brash AR : Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 676-88.
- 12 Brochier ML : Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 1993 ; 14 : 951-7.
- 13 Herth FJ, Becker HD, Ernst A : Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. *Chest* 2002 ; 122 : 1461-4.
- 14 Hittlet A, Deviere J : Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2003 ; 17 : 329-32.
- 15 Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, Hernandez JL, Keate R, Fleischer DE, Sorbi D : Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1785-9.
- 16 CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39.
- 17 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E : Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)

- 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005 ; 294 : 1224-32.
- 18 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ : CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002 ; 288 : 2411-20.
- 19 The CURE Investigators : Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 494-502.
- 20 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS : COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 1607-21.
- 21 Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodall AH : Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg* 2002 ; 35 : 1204-9.
- 22 Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S : Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004 ; 110 : 1202-8.
- 23 Cannon CP, Mehta SR, Aranki SF : Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 80 : 768-79.
- 24 Collet JP, Montalescot G : L'arrêt des antiagrégants plaquettaires : est-ce le problème des cardiologues ? *La Lettre du Cardiologue* 2005 ; 385 : 3-4.
- 25 Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, Herth F, Becker HD, Ernst A : Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy. *Chest* 2005 ; 127 : 961-4.
- 26 Wahidi M, Becker HD, Herth FJ : Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006 ; 129 : 734-7.
- 27 Cadroy Y, Thalamos C, Sakariassen K, Boneu B : Superior efficacy of clopidogrel plus acetylsalicylic acid compared with extended-release dipyridamole plus acetylsalicylic acid in preventing arterial thrombogenesis in healthy volunteers. *Thromb Res* 2005 ; 116 : 293-300.
- 28 Collet JP, Himbert F, Steg PG : Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000 ; 76 : 257-8.
- 29 Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D : Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004 19 ; 110 : 2361-7.
- 30 Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE : Catastrophic outcomes of non cardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1288-94.
- 31 Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB : Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era : analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002 6 ; 40 : 1567-72.
- 32 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE : A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1665-71.
- 33 Decoene C, Vincentelli A, Fabre O, Crepin F, Pol A : Late thrombosis of a drug-eluting coronary stent after antiplatelet therapy discontinuation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 1275-7.
- 34 Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J : Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001 15 ; 103 : 2332-5.
- 35 McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG : Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2795-804.
- 36 Napoleon B, Boneu B, Maillard L, Samama CM, Schved JF, Gay G, Ponchon T, Sautereau D, Canard JM : Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2006 Mar 14.