

Journée SSMG

par le Dr Maurice Einhorn, médecin journaliste, 1380 Lasnes

Actualités thérapeutiques

Charleroi, 9 janvier 2010

Controverses dans l'utilisation des antiagrégants plaquettaires et des nouveaux anticoagulants

Si les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux bénéficient classiquement d'un intérêt soutenu et d'ailleurs mérité, il ne faut pas oublier, lorsque l'on parle de problèmes vasculaires, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Chaque année en effet un demi-million de personnes dans la grande Europe meurent des suites d'une embolie pulmonaire massive. Rappelons brièvement les principes de base de la formation d'un caillot sanguin. Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, la première réaction (hémostase primaire) qui se produit est l'afflux de plaquettes sanguines qui vont venir adhérer au collagène sous-endothélial et former un amas de plaquettes. Simultanément, la cascade de la coagulation se met en route. Elle va générer de la thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine, ce qui donne lieu à un caillot mixte contenant à la fois des plaquettes et de la fibrine. À côté de celle-ci, le facteur de von Willebrand interviendra également pour favoriser l'adhésion des plaquettes. Dans les artères, ces caillots contiennent beaucoup de plaquettes, tandis que les caillots veineux sont surtout riches en fibrine. La troisième étape intervenant dans cette cascade est la destruction du caillot, la fibrinolyse. D'où le recours aux antiplaquettaires dans les pathologies thrombotiques artérielles et aux anticoagulants au niveau veineux. D'où l'inutilité totale de donner de l'aspirine dans une thrombose veineuse : « *Il n'existe aujourd'hui aucune preuve scientifique sérieuse montrant que cela servirait à quelque chose.* »

D'après le Pr Cedric Hermans (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL), Bruxelles

Du Sintrom® aux nouveaux anticoagulants

Pour la thrombose artérielle, on dispose de l'aspirine, du clopidogrel et des nouveaux antiagrégants plaquettaires. Pour la thrombose veineuse, on a les anti-vitamine K, les héparines, les nouveaux anticoagulants et les produits au stade de recherche, dont une bonne part, ciblent la thrombine. Les thrombolytiques, eux, sont l'apanage des spécialistes et de l'hôpital.

Plus de 100 000 personnes dans notre pays prennent des antivitamines K (le plus souvent du Sintrom®) pour des indications diverses (fibrillation auriculaire, problèmes de valves cardiaques, maladie thromboembolique, etc). Ce nombre devrait augmenter avec le vieillissement de la population. Les inconvénients liés à ce produit au mode d'action assez complexe sont avant tout les hémorragies (principale cause d'hospitalisations iatrogènes en France, avec 4 à 5 000 décès par an dans ce pays). D'autres problèmes sont la latence assez longue au début ou à l'arrêt du traitement, des interférences alimentaires (souvent très exagérées), l'indispensable monitoring thérapeutique, tout cela rendant ce traitement peu commode. Il existe des petits appareils permettant le monitoring chez soi très fiables et utiles, mais assez coûteux, de l'ordre d'un millier d'euros. En Belgique seulement la moitié des INR (International Normalised Ratio, seul test de coagulation standardisé à l'heure actuelle) réalisées sont dans la fourchette thérapeutique. D'où l'intérêt de la mise au point de nouveaux anticoagulants.

Il faut tout faire pour maintenir l'INR entre 2 et 3. Trop bas, on perd tout le bénéfice antithrombotique, au-delà de 3 à 4 le risque hémorragique devient important. « *En fait, le seul avantage réel des anti-vitamine K est la prise orale.* » Un autre outil intéressant est le livret

d'anti-coagulation^(a), où l'on consigne tout ce que l'on fait. Associé à une éducation des patients, c'est un outil recommande activement par l'orateur.

D'après le Pr Cedric Hermans (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL), Bruxelles

Les héparines

Les héparines agissent en potentialisant l'antithrombine ; ce qui va inhiber les facteurs X et XII. Les anciennes héparines non fractionnées sont de plus en plus remplacées par les héparines de faible poids moléculaire, qui ont notamment une meilleure disponibilité. Les héparines sont utiles pour la prévention des thromboses veineuses, comme par exemple avant une chirurgie orthopédique. Pour ce qui est du traitement des thromboses veineuses profondes, il est important d'insister sur le fait que les héparines n'ont un rôle qu'en début de traitement, le temps que le Sintrom® devienne efficace. Ceci avec l'exception des patients cancéreux, chez qui on poursuivra l'héparine, ainsi que certains rares patients ayant des problèmes de coagulation spécifiques. L'héparine sera aussi utilisée temporairement, et ce à une dose dépendant du risque thrombotique, lorsqu'un patient devra subir une intervention chirurgicale lourde, contre-indiquant la poursuite des antivitamines K.

Les inconvénients des héparines, même correctement dosées, ne sont pas rares, notamment parce qu'elles sont d'origine animale. Elles peuvent aboutir à une chute des plaquettes, ce qui peut paradoxalement aboutir à des thromboses et présentent encore l'inconvénient de devoir être injectées 1 à 2 fois par jour.

Les anticoagulants de demain vont avant tout s'attaquer aux facteurs Xa et XIIa. On dispose à cet égard déjà du Xarelto® (rivaroxan, anti-Xa de Bayer à prise

(a) Ce livret a été élaboré et édité par le "Belgian Working Group on Oral Anticoagulation" sous l'auspice de la "Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis" consultable sur le site WEB de la BSTH www.bsth.be

unique par jour) et du Pradaxa® (dabigatran, anti-IIA de Boehringer Ingelheim), validés actuellement uniquement en chirurgie orthopédique, domaine où le risque de thrombose veineuse est maximal. Ces deux molécules ont l'avantage de la prise orale, d'une demi-vie assez courte, de l'absence d'interférences alimentaires et de l'absence de nécessité d'un véritable monitoring. On attend leur validation future dans d'autres domaines que la chirurgie orthopédique. Les études faites en chirurgie orthopédique montrent des avantages substantiels de ces molécules par rapport aux héparines, sans risque hémorragique réellement augmenté. Le dabigatran a pu montrer son efficacité, dans l'étude RE-LY, comparable au moins à celle des anti-vitamine K dans la prévention des thrombo-embolies en cas de fibrillation auriculaire. De nombreuses études sont en cours pour valider ces diverses autres indications des deux nouveaux anticoagulants.

D'après le Pr Cedric Hermans (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL), Bruxelles

Aspirine et antiplaquettaires

En ce qui concerne le versant artériel, l'aspirine a largement fait ses preuves. On insistera sur les risques de troubles si on décide de l'arrêter brutalement (restauration de la coagulation normale et donc d'accident coronarien) et sur le fait qu'il y a peu de raisons pour un tel arrêt, la majorité des gestes chirurgicaux pouvant par exemple parfaitement être accomplis sous aspirine.^(b) «Le médecin et notamment le MG a pour devoir de s'assurer que tout patient qui a un jour fait une thrombose artérielle soit sous aspirine, car les bénéfices de la prévention secondaires sont réellement majeurs.» La question de la prise d'AAS en prévention primaire (à la dose de 75 à 150 mg par jour) est plus discutée, d'autant plus que le risque hémorragique est bien réel. On déplore notamment une hémorragie cérébrale sur 2000 patients qui en prennent quotidiennement. «On tiendra amplement compte du risque d'accident cardio-vasculaire du patient pour prendre une décision.» Il ne faut en tout cas pas arrêter l'aspirine lors de troubles digestifs peu sévères, quitte à y associer un IPP.

Associer un anticoagulant et un antiplaquettaire est absolument nécessaire chez certains patients, comme par exemple un coronarien qui a de surcroît des problèmes

de valve. Les antiplaquettaires comme le clopidogrel et les autres molécules de cette classe agissent en bloquant le récepteur à l'ADP appelé P2Y12 à la surface des plaquettes, alors que l'AAS agit à l'intérieur des plaquettes au niveau des prostaglandines. Leurs actions sont donc complémentaires. «Remplacer par contre l'aspirine par l'un de ces antiplaquettaires n'est pas intéressant, car on n'évitera qu'un nombre minime d'accidents additionnels.» Il faut aussi savoir que si un traitement antiagrégant de brève durée est la norme après pose d'un stent nu, celle d'un stent actif (DES) exige un traitement antiplaquettaire pendant un an au moins.

D'après le Pr Cedric Hermans (Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL), Bruxelles

Us et abus des examens d'imagerie

Globalement trop d'examens d'imagerie médicale sont prescrits. Le profil des MG à l'Inami montre que 22% des patients subissent des examens d'imagerie, dont un peu plus de la moitié sont des examens ostéo-articulaires, 21% des échographies, 9% des tomodensitométries et 2% des IRM. En Belgique on consomme par ailleurs plus de radiologie que dans bien d'autres pays. Selon une étude, aux USA les sources médicales constituent 12% du total des irradiations individuelles, tandis que cette proportion dépasse les 50% en Belgique. Pour la seconde moitié des années 80, on enregistrait 1290 examens de radiologie en Belgique contre 480 au Royaume-Uni, 800 aux USA ou 1030 en Allemagne fédérale. Une option intéressante est de se tourner davantage vers l'échographie. Il est évidemment important de pouvoir compter sur un bon échographiste. «Ce sont souvent les radiologues qui font les meilleures échographies.» L'inconvénient de l'échographie à l'heure actuelle est la qualité de ses résultats très dépendante de l'opérateur. L'examen à l'avantage de se réaliser rapidement, à un faible coût et sans irradiation. Le contact personnel avec le patient est aussi un avantage, qui fait totalement défaut pour la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM. La TDM a de plus l'inconvénient d'une irradiation importante, de l'ordre de 5 à 20 mSv (milliSievert) par examen, soit de 20 à 50 fois la dose d'un examen standard. Des accidents dus à une allergie à l'iode sont possibles et on peut voir ainsi flamber une hyperthyroïdie, comme on risque d'ailleurs d'aggraver une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale représente aussi un problème en cas d'IRM, du fait de la toxicité du gadolinium. D'autres problèmes sont la claus-

trophobie marquée que peut ressentir le patient et le port d'un pacemaker.

Que demander en premier lieu: une échographie, un CT-scan, une IRM? Quelle est encore la place de la radiologie conventionnelle (p.ex? du lavement baryté ou de l'OED, voire du transit baryté, que le Pr Mélange reconnaît encore demander fréquemment)? Pour le foie, les voies biliaires et le pancréas, on dispose aujourd'hui d'une belle palette d'examens: échographie conventionnelle, CT scan, IRM, cholangiopancréatographie rétrograde, écho-endoscopie.

L'échographie suffit dans bon nombre de cas pour le diagnostic initial des maladies en question (mise en évidence de métastases hépatiques, d'ascite, d'hépatocarcinome, d'ictère cholestasique, de lithiase vésiculaire, de collection biliaire, de pancréatite chronique ou de tumeur du pancréas). L'échographie ne suffira par contre pas dans le cas de petites tumeurs du foie, ni pour préciser le caractère bénin de tumeurs hépatiques, en cas de cholangite sclérosante, de lithiase cholécystienne. Elle sera insuffisante dans l'évaluation de la gravité d'une pancréatite aiguë, dans celle des complications de la pancréatite chronique ou de l'extension d'un cancer du pancréas. Le scanner, complémentaire à l'échographie, est recommandé pour un bilan de métastases hépatiques, le caractère des tumeurs bénignes du foie, la gravité de la pancréatite aiguë, la sévérité de la pancréatite chronique et l'extension des tumeurs du pancréas (meilleur pour ceci que l'IRM). L'IRM est un examen de choix pour l'hépatocarcinome, les tumeurs bénignes du foie, la cartographie biliaire préopératoire et les lithiases ou tumeurs des voies biliaires. On préférera, enfin, la radiologie conventionnelle pour la perforation de l'œsophage (RX thorax), l'abdomen aigu (abdomen à blanc), l'occlusion intestinale (abdomen à blanc) et la mise au point de constipation.

L'endoscopie sera utilisée en cas de mise au point de dysphagie, de dyspepsie, de maladie ulcéreuse, de saignements, de recherche de tumeur recto-colique, de malabsorption (biopsie duodénale), de lithiase ou tumeur de la voie biliaire principale.

D'après un exposé du Pr Michel Mélange (Clinique Universitaire Mont-Godinne, UCL).

(b) Lire à ce propos: Mievie E Antiagregants plaquettaires: stop ou encore avant intervention? RMG 2009; 262: 156-60