

## REVUES GÉNÉRALES

### Cardiologie interventionnelle

# Les tests automatisés d'antiagrégation plaquettaire ont-ils une place en cardiologie interventionnelle ?

**RÉSUMÉ :** Les antiagrégants plaquettaires ont acquis une place centrale dans le traitement de la maladie athéromateuse, en particulier dans le contexte de l'angioplastie et du *stenting* coronaire. En même temps qu'apparaissent de nouvelles molécules antiplaquettaires plus puissantes se développent les notions de résistance et d'inefficacité thérapeutique conduisant à des accidents ischémiques ainsi que la notion d'hyperactivité biologique conduisant à des accidents hémorragiques.

L'utilisation de tests automatisés permet de facilement déterminer au lit du malade ou en salle de cathétérisme l'efficacité biologique des traitements prescrits. Un lien statistique a été retrouvé entre ces tests et la survenue d'événements cliniques. Il faudra attendre les résultats d'études en cours pour valider leur utilité clinique dans la conduite ou le choix d'un traitement antiagrégant plaquettaire. Nul doute cependant que d'ici peu le clinicien aura la possibilité d'optimiser l'efficacité et de limiter les risques des traitements antiagrégants plaquettaires au cas par cas en fonction du niveau de risque du patient.



→ P. DUPOUY

PCVI Hôpital Privé d'Antony, ANTONY.  
PCVI Clinique les Fontaines, MELUN.

Les traitements antiagrégants plaquettaires (AAP) sont devenus, en quelques années, le principal et incontournable traitement adjuvant du *stenting* coronaire. D'abord en monothérapie puis en bithérapie, on sait maintenant que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est indispensable à la prévention de la thrombose des stents qui resteront, encore pour de nombreuses années, des corps étrangers intra-artériels.

La meilleure compréhension des dysfonctionnements plaquettaires dans certaines situations pathologiques comme l'infarctus du myocarde ou le diabète, l'observation clinique de thromboses plus ou moins tardives des stents, l'utilisation des stents actifs qui se réendothélialisent probablement plus tardivement ont progressivement amené les cliniciens que nous sommes à se poser des questions sur l'efficacité biologique des traitements prescrits.

Enfin, le développement de nouvelles et plus puissantes molécules antiagrégantes plaquettaires [1, 2] nous engagent vers une vraie réflexion de praticien qui se doit de prescrire après une évaluation du *ratio* bénéfice-risque.

Déjà à l'époque où le traitement antiagrégant plaquettaire était uniciste (aspirine-clopidogrel), se posait éventuellement la question de la posologie et de la compliance au traitement du patient [3]. Avec les nouvelles molécules se pose, peut-être de façon plus aiguë, la question de l'innocuité de ces associations thérapeutiques avec un risque hémorragique que l'on va essayer de mieux cerner.

Enfin, les choses n'arrivant jamais seules, sont apparus ces dernières années de nombreux tests automatisés de l'antiagrégation plaquettaire, accessibles aux néophytes biochimistes que nous sommes et utilisables en salle de cathétérisme ou en secteur d'hospitali-

## REVUES GÉNÉRALES

# Cardiologie interventionnelle

sation. Ils nous permettent d'évaluer un paramètre d'antiagrégation plaquettaire dont l'implication clinique commence à être évaluée. Nous ferons une revue de ces différents tests en essayant de voir dans la littérature les arguments qui pourraient nous conduire à les utiliser en pratique clinique.

### Rapide rappel du mode d'action des antiplaquettaires

L'aspirine, utilisée depuis le temps des pharaons, est le médicament le plus utilisé au monde avec une production de 100 milliards de comprimés par an. Actuellement synthétisée à partir de produits pétroliers, l'aspirine est absorbée par l'intestin grêle avec une biodisponibilité de 50 % et un pic de concentration atteint au bout de 40 minutes. La demi-vie est courte, 20 minutes, mais l'effet sur la Cox plaquettaire est irréversible puisque la plaquette n'a pas de possibilité de synthèse d'une nouvelle enzyme ; l'effet dure donc toute la durée de vie de la plaquette, soit 10 jours. L'aspirine agit par inhibition de la prostaglandine H synthase ou cyclo-oxygénase qui existe sous deux isoformes avec une action 170 fois plus efficace sur la Cox1 que sur la Cox2, ce qui explique la différence de posologie entre les actions antiagrégantes plaquettaires et anti-inflammatoires.

Les inhibiteurs des récepteurs de l'ADP comprennent les thiénoxyridines, les

inhibiteurs directs de la P2Y12 (anti-GpIIb/IIIa) et les inhibiteurs de la P2Y1 (en développement). Parmi les thiénoxyridines, la ticlopidine, le clopidogrel et le prasugrel sont très proches structurellement et n'ont aucune activité biologique directe. Leur activation se fait *via* le foie et le cytochrome P450. En se fixant sur le récepteur P2Y12, ils empêchent de façon irréversible la fixation de l'agoniste naturel l'ADP. La récupération fonctionnelle de la plaquette se fait, comme pour l'aspirine, par renouvellement progressif du *pool* plaquettaire.

### Les tests d'antiagrégation plaquettaire

De nombreux test d'évaluation de l'agrégabilité plaquettaire existent et explorent différentes voies d'un mécanisme biologique complexe et multiple (**fig. 1**). Il n'est donc pas étonnant que des résultats parfois discordants soient publiés et que la définition de l'efficacité biologique d'un AAP puisse varier d'un test à l'autre. Pour avoir une utilité clinique, ce type de test doit répondre à un cahier des charges qui comprend, entre autres, une relation validée avec la survenue ou la prévention des événements cliniques thrombotiques, ischémiques ou hémorragiques, et une certaine facilité d'utilisation, au mieux au lit du malade.

Pour une même molécule antiagrégante, la réponse d'un individu donné est

variable et, depuis peu, sont apparues les notions d'hyper- et d'hyporépondeurs induisant un risque hémorragique ou ischémique [4].

- **Light transmission agregometry** : c'est souvent le test de référence, en tout cas le plus ancien, utilisé depuis plus de 40 ans. On évalue la luminosité d'un plasma riche en plaquettes sous stimulation agoniste. Après centrifugation, un technicien mesure le pourcentage de changement de transparence après agoniste en le comparant à un plasma pauvre en plaquettes. Les agonistes utilisés sont l'acide arachidonique ou l'ADP et la résistance est définie comme un pourcentage de changement de plus de 20 ou de 70 % selon l'agoniste utilisé. Ce test permet de tester l'aspirine et les thiénoxyridines [5].

- **L'agrégométrie sur sang total** mesure l'impédance électrique 5 minutes après l'ajout d'acide arachidonique. Plus de 3 ohms signe la résistance. Là aussi, il s'agit d'un test de laboratoire.

- **Le PFA100** mime une lésion vasculaire. Du sang total est transféré dans de petits tubes et on mesure le temps nécessaire à l'occlusion d'une ouverture microscopique de la membrane recouverte de collagène et d'épinéphrine. Un temps d'occlusion de moins de 193 secondes signe la résistance. Ce test n'est validé que pour l'aspirine [5].



FIG. 1: Différents tests automatisés disponibles.

● **Le VerifyNow** propose une détection turbimétrique optique d'agrégats plaquettaires sur sang total dans des cartouches contenant une préparation lyophilisée de fibrinogène humain et d'acide arachidonique. Le système convertit la transmission lumineuse en unité de réactivité à l'aspirine ou au clopidogrel.

● **Le multiplate ou multielectrode electrode aggregometry** est un test sur sang total, rapide, sans préparation. Les plaquettes activées se lient aux électrodes, faisant varier l'impédance. Ce test relativement nouveau a été utilisé dans quelques études récentes et corrélé à la survenue d'événements cliniques [6].

● **Le PlateletWorks** utilise, lui aussi, une mesure d'agrégométrie par impédancemétrie sur sang total exposé à un agoniste comme le collagène ou l'acide arachidonique, évaluant ainsi l'aspirine et les thiényridines.

● **La mesure du 11 déshydroThromboxane B2 urinaire** se présente en kit facile à utiliser. Une concentration de  $TxB_2 > 68/\text{mmole}$  créatinine signe la résistance.

**Le diagnostic de résistance aux antiagrégants plaquettaires est malaisé.** Chaque test mesure un aspect différent de la fonction plaquettaire. Quand on compare à un test de référence comme le LTA, la valeur prédictive négative de tous ces tests est bonne, au contraire de la valeur prédictive positive : tous ces tests sont donc capables d'éliminer une résistance, mais ils paraissent limités pour prédire l'existence d'une résistance avérée [7].

Il n'y a pas de recommandation de nos sociétés savantes concernant l'utilisation systématique ou non de ces tests. La raison en est simple : **si de nombreuses études ont maintenant montré et validé un lien statistique entre une réactivité plaquettaire persistante sous**

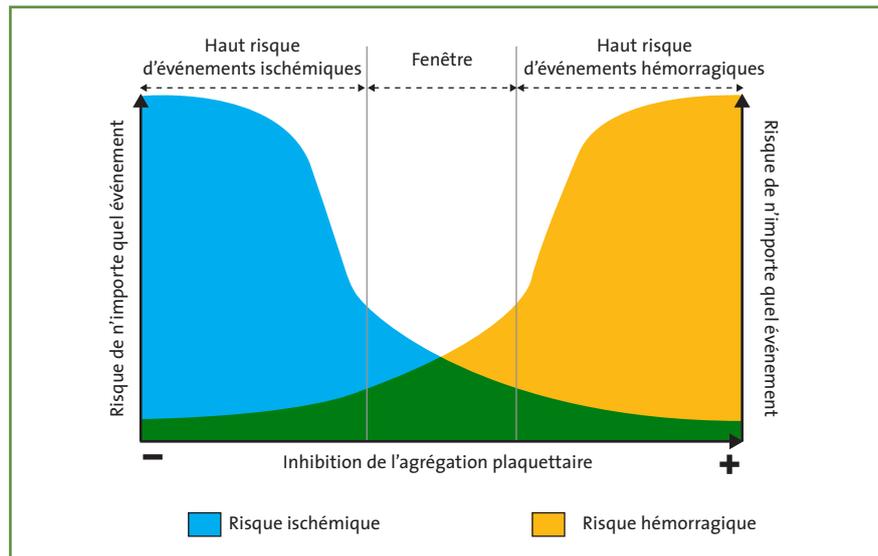


FIG. 2. D'après Ferreiro et al. *Thromb Haemost.* 2010 ; 103 : 1128-1135.

**traitement et la survenue d'événements ischémiques lors du suivi, il n'a pour le moment pas été prouvé que l'adaptation du traitement antiagrégant plaquettaire à partir de ces résultats pouvait apporter un bénéfice clinique.** L'étude GRAVITAS dont les résultats ont été présentés lors de l'AHA en novembre 2010 n'a pas pu démontrer l'intérêt de l'utilisation de ces tests dans le sens où l'adaptation de la posologie du clopidogrel en cas de test négatif n'a pas permis d'améliorer l'efficacité biologique de la molécule et, partant de là, n'a donc pas eu l'impact clinique espéré. Cependant, cette étude randomisée confirme que les patients mauvais répondeurs ont un pronostic plus péjoratif que ceux qui ont une réponse biologique adaptée au clopidogrel [8]. En ce qui concerne TRIGGER-PCI, l'étude a été arrêtée avant terme après l'inclusion de 450 patients en raison du taux très faible d'événements dans le groupe clopidogrel (2 %), ne laissant du coup aucun espoir d'observer un effet bénéfique du prasugrel prescrit en cas de *VerifyNow* négatif. Peut-on en conclure que les tests d'antiagrégation plaquettaire n'ont aucune utilité clinique ? Possiblement pour les patients stables à bas risque. Mais,

il n'est pas aberrant de penser que les patients à haut risque puissent bénéficier de ces tests. Cette interrogation sera résolue d'ici un an quand l'étude ARTIC [9] livrera ses conclusions.

Une méta-analyse de 5 études regroupant 2 230 patients présentée par Brar *et al.* à l'*American College of Cardiology* 2010 confirme que les mauvais répondeurs aux traitements antiagrégants plaquettaires ont un risque de décès ou d'infarctus multiplié par 2,4 ; un risque de décès multiplié par 2,2 et le critère composite décès, infarctus, thrombose de stent est multiplié par 2,2.

Récemment, l'étude POPULAR a comparé chez 1 328 patients 8 tests dans leur capacité à prédire la survenue d'accident athérotrombotique sous clopidogrel, thromboses de stent incluses, dans les suites d'une angioplastie coronaire [10]. A un an, le critère primaire était plus fréquent en cas de réactivité plaquettaire persistante évaluée par LTA 5 et 20  $\mu\text{mol/L}$  ADP, *VerifyNow* P2Y12 et *Plateletworks*, alors qu'aucune relation statistique n'a été retrouvée avec les autres tests utilisés *Impact-R*, *Impact-R* ADP, PFA-100 collagen/ADP, *Innovance*

## REVUES GÉNÉRALES

# Cardiologie interventionnelle

### POINTS FORTS

- ➔ L'efficacité antiagrégante plaquettaire peut être évaluée par des tests automatisés, simples, rapides et peu coûteux.
- ➔ L'absence d'effet biologique a été corrélée à la survenue d'événements cliniques.
- ➔ La notion de résistance aux antiagrégants plaquettaires est individuelle et peut être anticipée par étude génomique du CYP2C19.
- ➔ Le traitement antiagrégant plaquettaire doit être optimisé en prévenant le risque ischémique et limitant le risque hémorragique.

PFA P2Y. Cependant, la valeur prédictive de ces trois tests reste modeste et aucun n'a permis d'identifier les patients à risque hémorragique. L'évaluation du risque de thrombose est complexe et ne dépend pas que de la réactivité plaquettaire. De nombreux autres facteurs de risque comme la dysfonction systolique, le diabète, la fonction rénale, la persistance d'un tabagisme actif, la longueur et le nombre de stents, le traitement d'une bifurcation interfèrent avec la valeur prédictive ajoutée d'un test d'antiagrégation plaquettaire, même si dans cette étude les trois tests semblent avoir une valeur ajoutée, en particulier pour le Plateletworks.

Comme on vient de le voir, le lien entre les tests et le risque hémorragique est moins net. Pourtant, l'augmentation des posologies d'aspirine s'accompagne d'une augmentation des saignements, de même le prasugrel qui est 4 à 5 fois plus antiagrégant que le clopidogrel semble provoquer chez certaines catégories de patient un surnombre de complications hémorragiques. Le but d'un traitement antiagrégant plaquettaire est d'amener à un seuil optimal l'agrégation plaquettaire pour réduire les complications ischémiques, sans augmenter les complications hémorragiques (*fig. 2*). Et, pour adapter le traitement, il faut mieux cerner la variabilité interindividuelle de

réponse au traitement et identifier les hypo- et les hyper-répondeurs et étudier la synergie potentielle entre les tests fonctionnels et les tests génomiques.

### Les tests génomiques

Le clopidogrel est une prodrogue qui doit être transformée en un métabolite actif. Cette transformation se fait par une enzyme hépatique, le cytochrome P450. Or, les gènes codant pour les enzymes cytochromes et en particulier le 450 sont polymorphiques et certains allèles en réduisent l'activité enzymatique. Ce qui, dans le cas du clopidogrel, se traduit par une diminution de la transformation en métabolite actif. Le lien de ce polymorphisme génétique avec la survenue des événements cliniques a été formellement établi avec l'étude Triton-Timi 38. Parmi tous les gènes testés chez 162 volontaires sains, le CYP2C19 et ses allèles sont le plus liés à la réponse pharmacodynamique et pharmacocinétique au clopidogrel. Les porteurs d'au moins un allèle réducteur avaient une réduction relative de 34 % du métabolite actif par rapport aux non porteurs avec une diminution de l'activité antiagrégante plaquettaire mesurée par LTA ADP [11-12].

Parmi les 1477 patients du bras clopidogrel de l'étude Triton-Timi 38, les 27 %

porteurs d'au moins un allèle réducteur du CYP2C19 avaient un taux d'événements ischémiques 1,5 fois plus élevé que les non porteurs. Ce rapport augmente à 3,2 pour les thromboses de stent chez les porteurs de l'allèle CYP2C19\*2. La prévalence de l'allèle réducteur est variable selon les populations étudiées: 55 % chez les Asiatiques, 40 chez les races noires et 30 % chez les races blanches [13].

A contrario, dans la même étude chez les patients traités par prasugrel, il n'a été trouvé aucun lien entre le profil génomique CYP2C19 et la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique du principe actif de la molécule, ni avec les événements cliniques, et en particulier les thromboses de stent.

Les variants connus du gène CYP2C19 \*2, \*3, \*4, \*5 et \*6 ont un effet réducteur d'activité du clopidogrel alors que \*17 a effet promoteur et est présent chez 35 % des patients. Un lien statistique fort et indépendant a été démontré entre ce variant et la survenue de complications hémorragiques postangioplastie et *stenting* sous clopidogrel. Chez 1500 patients, le risque de saignements mineurs ou majeurs était multiplié par 2 à 3 chez les patients porteurs d'un ou 2 allèles \*17 [14, 15].

Le développement de kit permettant de détecter les porteurs de variants, réducteurs ou accélérateurs, du gène CYP2C19 est d'ores et déjà en cours. Prochainement, il sera donc possible de déterminer si un patient particulier est plutôt à risque hémorragique ou ischémique et peut-être d'adapter la thérapeutique en fonction.

### Conclusion

De nombreux tests d'évaluation de l'efficacité antiagrégante des antiplaquettaires sont actuellement disponibles, il n'y a pourtant pas encore de consensus sur le test de référence.

Mais plus qu'une référence biologique, il faut rechercher un consensus clinique sur les valeurs seuils à utiliser et sur le bénéfice réel du monitoring de ces thérapeutiques. Jusqu'à maintenant, aucune étude n'a pu démontrer l'utilité clinique de ces tests chez les patients à bas risque. D'autres études en cours permettront peut-être de répondre prochainement à ces questions et de déterminer le type de test à utiliser.

L'utilisation de molécules de plus en plus efficaces doit se faire dans la conscience d'un équilibre à trouver entre la prévention du risque ischémique et du risque hémorragique, et cela possiblement au cas par cas.

## Bibliographie

1. WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, McCABE CH *et al.* TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001-2015.
2. WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A *et al.* PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045-1057.
3. CUISSET T, FRERE C, QUILICI J *et al.* Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J*, 2009; 157: 889-893.
4. FERREIRO JL, SIBBING D, ANGIOLILLO DJ. Platelet function testing and risk of bleeding complications. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 1128-1135.
5. LORDKIPANIDZE M, PHARAND C, SCHAMPAERT E *et al.* A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1702-1708.
6. SIBBING D, BRAUN S, MORATH T, MEHILLI J *et al.* Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 849-856.
7. MARCUCCI R, GORI AM, PANICCIA R *et al.* Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*, 2009; 119: 237-242.
8. PRICE MJ, BERGER PB, TEIRSTEIN PS *et al.* GRAVITAS Investigators. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011; 305:1097-1105.
9. COLLET JP, CAYLA G, CUISSET T, ELHADAD S *et al.* Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J*, 2011; 161: 5-12.e5.
10. BREET NJ, VAN WERKUM JW, BOUMAN HJ *et al.* Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*, 2010; 303: 754-762.
11. MEGA JL, SIMON T, COLLET JP *et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*, 2010; 304: 1821-1830.
12. MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD *et al.* Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009; 360: 354-362.
13. MEGA JL, CLOSE SL, WIVIOTT SD *et al.* Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 2553-2560.
14. SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D *et al.* Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 2010; 121: 512-518.
15. SIBBING D, STEGHERR J, LATZ W *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2009; 30: 916-922.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.