

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

Contribution des tests d'agrégabilité plaquettaire : mythes et réalités

RÉSUMÉ : Il est bien démontré qu'une bithérapie associant l'aspirine et un inhibiteur du P_2Y_{12} diminue le nombre d'événements cardiovasculaires après angioplastie [1], parmi lesquels la thrombose de stent. Cette thrombose aiguë de stent reste un événement rare mais grave, dont la cause peut être mécanique, liée à un défaut d'inhibition plaquettaire entraînant une réactivité plaquettaire trop importante chez un patient donné. La réalisation des tests de la fonction plaquettaire reste dans cette indication un outil indispensable pour comprendre le mécanisme de cette complication et permettre de répondre à la question essentielle : "Le traitement que je prescris a-t-il été pris et est-il suffisant pour protéger mon patient d'une récurrence d'événement thrombotique ?" En revanche, le monitoring de l'inhibition plaquettaire par ces mêmes tests, qui semblait une approche séduisante et personnalisée, n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de bénéfice prouvé de la réduction des événements cardiovasculaires majeurs dans les grands essais randomisés [2].



→ L. CACOUB, M. KERNEIS,
J. SILVAIN

Sorbonne Université – Université
Paris 6 (UPMC), ACTION Study Group,
INSERM UMRS 1166, ICAN,
Institut de Cardiologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.
www.action-coeur.org

La thrombose de stent est une complication dramatique, qui peut survenir de façon précoce ou à long terme chez des patients ayant été revascularisés par angioplastie percutanée. Elle s'accompagne d'une morbi-mortalité élevée liée à l'infarctus qu'elle entraîne, qui peut se compliquer de mort subite ou d'une défaillance cardiaque. Le taux de décès des infarctus du myocarde secondaires à une thrombose de stent peut atteindre 45 % malgré une revascularisation en urgence. Heureusement, la thrombose de stent reste un événement rare, son incidence étant variable : 0,5 % entre l'implantation du stent et J30, entre 0,8 et 5,8 % à 1 an du stent selon le type de stent et la population étudiée.

Les mécanismes de la thrombose sont mixtes, liés à l'angioplastie – tels que la malapposition du stent, la rupture de plaque de néo-athérosclérose, les dissections résiduelles récemment bien identifiées grâce aux techniques d'OCT [3] – mais aussi à la réactivité plaquettaire et à des défauts d'inhibition [4].

La compliance du patient au traitement antiagrégant plaquettaire est un facteur extrêmement important, sachant que de nombreuses thromboses de stent surviennent quelques jours après l'arrêt du traitement, et ce d'autant plus que celui-ci est interrompu brutalement, sans concertation avec le médecin référent. Les interruptions programmées, quant à elles, se passent bien, comme cela a été démontré dans le registre PARIS [5]. Néanmoins, les dernières données de la littérature – études DAPT [6] et PEGASUS [7] – semblent en faveur d'un phénomène de "rebond" possible, même lors de l'arrêt programmé d'un antiagrégant.

Outre la compliance, le phénomène de résistance aux antiagrégants plaquettaires – dont la plus fréquente est la résistance au clopidogrel – peut toucher près de 30 % d'une population caucasienne (taux variable selon les populations) et reste un facteur de risque de survenue d'événements cardiovasculaires graves (soit de nouvelle complication de la

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

plaque d'athérome, soit de thrombose de stent). Cette mauvaise réponse ou "résistance" aux antiagrégants plaquettaires, peut être mise en évidence et quantifiée par les tests d'agrégabilité plaquettaire, qui peuvent alors apporter une aide au clinicien dans ces cas complexes.

De quel test parle-t-on ? Qu'appelle-t-on résistance ou hyperréactivité plaquettaire ?

Il existe une multitude de tests de la fonction plaquettaire, certains complexes et ne pouvant être réalisés que dans des laboratoires spécialisés, d'autres au contraire plus simples d'utilisation, réalisables au lit du patient. Les tests les plus fréquents sont décrits dans le **tableau I**.

Mesure de la réponse aux antiagrégants lors de la thrombose de stent

La thrombose de stent et l'infarctus qu'elle entraîne peuvent être à l'origine d'une hyperréactivité plaquettaire, mais le niveau d'évaluation de l'inhibition plaquettaire – surtout du récepteur P_2Y_{12} – à la phase aiguë de cet événement peut être mesuré et évalué. Cette mesure doit être interprétée avec certaines limites.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire durant la thrombose de stent est

peu informative passé les deux ou trois premières heures, puisque les patients reçoivent une nouvelle dose de traitement par un inhibiteur du P_2Y_{12} ou un inhibiteur plaquettaire intraveineux puissant comme les anti-GpIIb/IIIa.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire lors de l'événement peut être en relation soit avec une hyperréactivité transitoire liée à l'épisode aigu, soit avec un phénomène chronique de résistance ayant abouti à la thrombose.

>>> Enfin, certains tests comme l'agrégométrie ne se prêtent pas à la pratique clinique, car ils nécessitent un laboratoire spécialisé, disponible à proximité et ouvert au moment du cathétérisme. Cependant, le VASP est dosable sous 24-48 heures sur un prélèvement stocké à température ambiante, et le VerifyNow peut être utilisé très simplement par le personnel de la salle de cathétérisme avec un simple prélèvement sanguin.

On peut néanmoins y opposer plusieurs intérêts :

>>> Même à la phase aiguë d'une thrombose de stent, la mesure de la réactivité plaquettaire peut être informative. En effet, la double résistance aux inhibiteurs du P_2Y_{12} et à l'aspirine est rare. La présence de la résistance à l'aspirine associée à celle des inhibiteurs du P_2Y_{12} doit faire évoquer une non-compliance, qui reste une cause fréquente de thrombose de stent.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire après une nouvelle dose de charge en inhibiteur du P_2Y_{12} garde un intérêt puisque l'absence d'inhibition plaquettaire profonde après une nouvelle dose de charge fait suspecter un mécanisme pharmacologique.

>>> La mesure de la réactivité plaquettaire permet de s'assurer de la protection du patient par les antiagrégants plaquettaires une fois passée la phase aiguë.

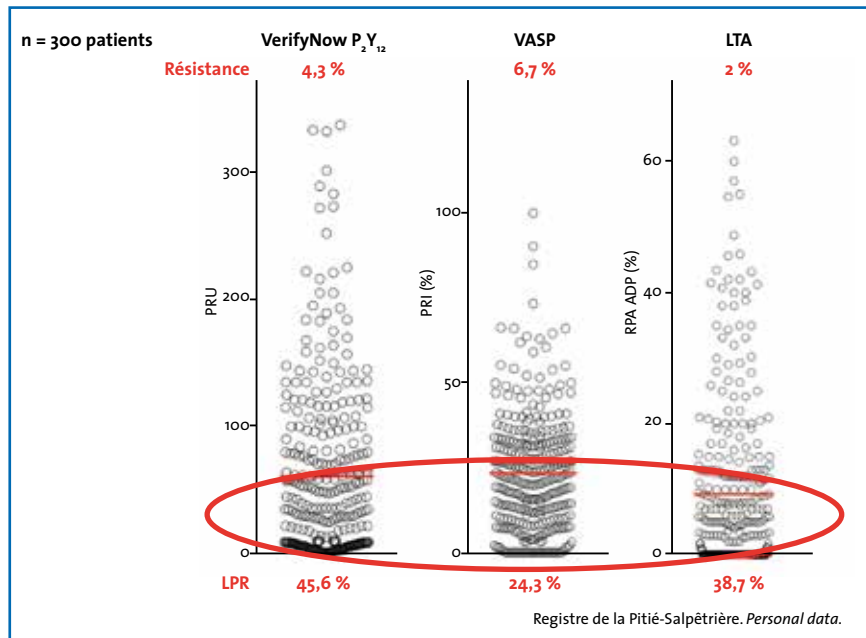
Reste-t-il une variabilité de réponse aux inhibiteurs du P_2Y_{12} en 2016 ?

La variabilité au clopidogrel est connue depuis près de 15 ans désormais, puisque l'une des premières publications sur le sujet – celle de Paul Gurbel dans *Circulation* – date de 2003. La variabilité de la réponse individuelle au clopidogrel a bien été associée au risque de récurrence d'événements ischémiques sous traitement, comme la thrombose de stent. Par ailleurs, elle a été reliée à un risque de saignement plus élevé chez les hyperrépondeurs.

La part génétique de cette variabilité a été identifiée. Elle est expliquée par une diminution/absence de génération du métabolite actif du clopidogrel due à des variations dans l'efficacité du cytochrome P450. Certaines mutations engendrent une perte de fonction du cytochrome (mutant CYP2C19*2 fréquent, retrouvé chez environ 20 % de la population caucasienne) responsable d'un métabolisme lent du clopidogrel et donc d'une hyporéponse ; d'autres augmentent l'effet du cytochrome comme le mutant CYP2C19*17, entraînant une hypersensibilité au clopidogrel, avec comme conséquence un risque hémorragique accru (5 à 10 % de la population) [8]. Les nouveaux agents antiplaquettaires (prasugrel, ticagrélor et cangrélor) offrent, certes, une meilleure inhibition plaquettaire

Test	Principe de mesure	Avantages	Inconvénients
Agrégométrie – P_2Y_{12} – ASA	Agrégation plaquettaire	Référence historique pour les études	Volume de sang important Technicien-dépendant Longue, difficile, coûteuse Variabilité interlaboratoire
VerifyNow – P_2Y_{12} – ASA	Agrégation plaquettaire	Simple Rapide Sang total Petit volume	Limitée si anémie ou thrombopénie, ou inhibiteur de la GPIIb/IIIa Coût
VASP	Agrégation plaquettaire	Sang total Petit volume Spécifique du P_2Y_{12}	Laboratoire et technicien spécialisés

TABEAU I : Avantages et inconvénients des tests d'agrégation plaquettaire.



Y a-t-il encore un avenir aux tests des fonctions plaquettaires en dehors de la thrombose de stent ?

Bien que l'hyperréactivité plaquettaire sous clopidogrel ait été reliée à une augmentation des événements ischémiques et à la thrombose de stent, l'utilisation du prasugrel et du ticagrélor dans le syndrome coronarien aigu (SCA) a nettement diminué l'intérêt des tests plaquettaires dans cette indication. Pour le clopidogrel, encore utilisé majoritairement dans l'angioplastie élective et également dans 30 % des SCA, les trois grands essais GRAVITAS [8], TRIGGER-PCI [11] et ARCTIC [2] n'ont pas réussi à montrer de bénéfice clinique à une adaptation des traitements avec des tests plaquettaires (**tableau II**).

L'étude GAMMA [12], parue en 2016 et réalisée chez des patients stentés dans un contexte de syndrome coronarien aigu (SCA), démontre que le génotypage rapide du CYP2C19 et la fonction plaquettaire (testée par le VerifyNow) ont une corrélation faible, mais que l'utilisation combinée des deux tests (génétique et plaquettaire) permet une amélioration du pourcentage de patients dans la cible thérapeutique biologique pour un antiagrégant plaquettaire (**fig. 2**). Néanmoins,

avec peu de résistance, mais celle-ci a pour corollaire une augmentation du risque d'hyperpondeurs et du risque hémorragique [9].

Une résistance au prasugrel ou au ticagrélor est retrouvée dans 2 à 7 % des cas en traitement d'entretien (**fig. 1**) et

l'impact de la compliance reste importante, puisque ces deux molécules ne sont pas sensibles aux variants génétiques, ou très peu en ce qui concerne le prasugrel [10]. Il reste malgré tout des cas de thrombose de stent sous ces traitements qui sont peu expliqués et méritent des explorations.

	Test	Action thérapeutique	Résultat
GRAVITAS	VerifyNow (seuil PRU > 230)	Augmentation de la dose de clopidogrel chez les hyporépondeurs	Meilleure réponse biologique au clopidogrel Pas de baisse des événements thrombotiques à 6 mois
TRIGGER-PCI	VerifyNow (seuil PRU > 208)	Prasugrel versus clopidogrel chez les hyporépondeurs	Très peu d'événements : essai arrêté
ARCTIC	VerifyNow P ₂ Y ₁₂ et aspirine	Recharge en aspirine et clopidogrel durant l'angioplastie (+ GPIIb/IIIa) et augmentation de la dose de clopidogrel chez les hyporépondeurs en traitement d'entretien	Pas de différence du taux d'événement par rapport au bras conventionnel sans monitoring

TABLEAU II : Résultats des trois grands essais d'adaptation des traitements aux tests d'agréabilité plaquettaire

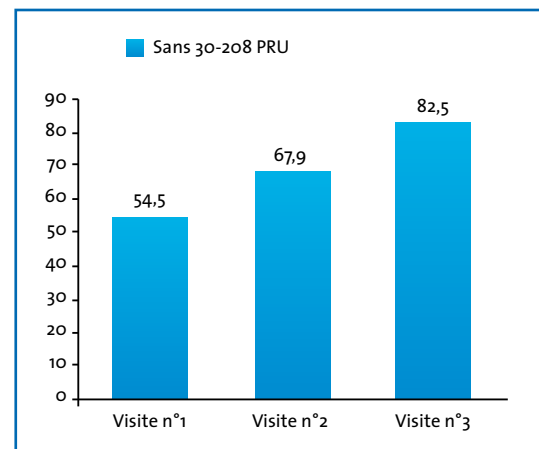


FIG. 2 : Proportion de patients dans la fenêtre thérapeutique biologique d'inhibition du P₂Y₁₂ après randomisation (visite n° 1), après génotypage (n° 2) et après test de la fonction plaquettaire (n° 3).

NUMÉRO THÉMATIQUE

Thrombose de stent

le bénéfice clinique d'une telle stratégie n'a pas été démontré par un essai clinique.

Quelle place pour ces tests dans les recommandations ?

Au gré de ces études, les *guidelines* ont changé. La première publication éditée par une société savante remonte à 2011, alors que l'AHA et l'ACC donnaient une recommandation faible de classe IIb (niveau d'évidence C) pour l'utilisation des tests plaquettaires chez les patients à haut risque ayant une angioplastie élective. Une recommandation de classe III (absence de bénéfice) déconseillait l'utilisation de routine des tests plaquettaires. Une mise à jour de ces recommandations a été secondairement publiée en 2012, proposant que les tests plaquettaires soient considérés pour les patients présentant un angor instable ou un SCA-ST- Troponin+ (même faible niveau d'évidence, classe IIb, niveau d'évidence B).

Du côté européen, les premières recommandations de 2011 concernant les

tests plaquettaires furent globalement similaires (classe IIb, niveau d'évidence B). Les récentes recommandations de l'ESC sur l'angor stable déconseillent les tests plaquettaires de routine avant ou après une angioplastie élective (classe III, niveau d'évidence A). Une prise de position récente d'experts européens considère que les tests plaquettaires ont une place pour des patients choisis, à haut risque de mauvais pronostic (risque de thrombose de stent et/ou de saignements). Plus récemment, les recommandations européennes de 2015 [13] ne mentionnent les tests que dans la détection de la persistance d'un effet antiagrégant avant la chirurgie cardiaque (5 à 7 jours après l'arrêt du ticagrélor ou du prasugrel).

ANTARCTIC, l'essai de la dernière chance pour les tests plaquettaires

Les défauts des études du traitement personnalisé *via* les tests de la fonction plaquettaire ont été identifiés (mauvais tests, mauvais seuils, mauvaise population et

mauvaise adaptation du traitement) et un dernier essai français, mené par le groupe de recherche français ACTION (www.action-coeur.org), vient d'être terminé. L'essai ANTARCTIC (*Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel After stenting in patients aged > 75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis and Ischemic Complications*; NCT01538446), cible une population à haut risque ischémique et hémorragique, les SCA des personnes âgées (> 75 ans), en ajustant les seuils de résistance et d'hyperréponse aux dernières recommandations, et en utilisant trois niveaux d'antiagrégation : le prasugrel 10 mg, le prasugrel 5 mg et le clopidogrel 75 mg.

Il s'agit d'une étude multicentrique visant à évaluer l'intérêt d'une dose de prasugrel adaptée à un test biologique – le VerifyNow (bras monitoré) – en comparaison à une dose fixe de prasugrel (bras conventionnel) (*fig. 3*). Le critère principal de jugement est un critère composite de mortalité cardiovasculaire, infarctus, AVC, revascularisation en urgence, thrombose de stent et sai-

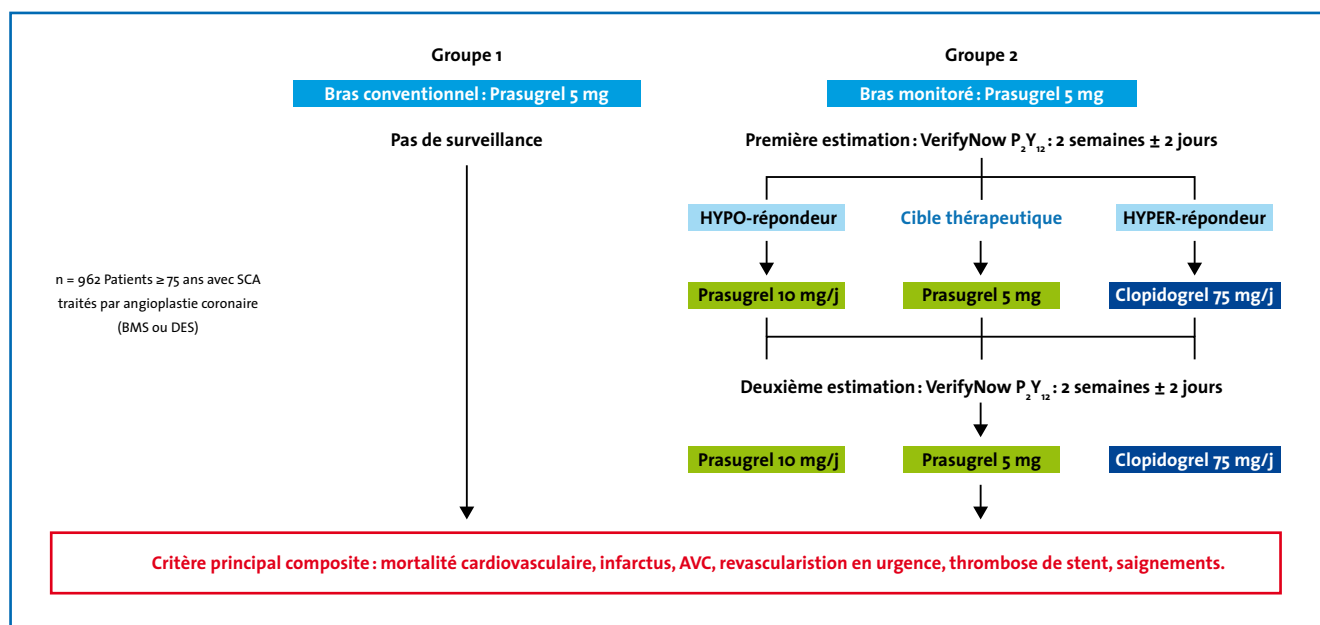


Fig. 3 : Dessin de l'étude ANTARCTIC.

gnements à 1 an. Les résultats devraient définitivement sceller le sort des tests d'agrégation plaquettaire en dehors de la situation de la thrombose de stent.

Conclusion

En résumé, les tests d'agrégation plaquettaire n'ont pas réussi à démontrer un intérêt en pratique clinique pour guider une éventuelle thérapie anti-agrégante sur mesure. Nous attendons donc avec impatience les résultats de l'essai ANTARCTIC pour sceller définitivement leur sort en pratique courante chez les patients traités par angioplastie coronaire. Néanmoins, lors d'un épisode aussi grave qu'une thrombose de stent, une exploration des causes pharmacologiques et de la réponse au traitement *via* les tests semble essentielle pour aider les praticiens à comprendre le mécanisme des thromboses de stent chez leurs patients, et ainsi éviter une récurrence.

Bibliographie

1. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011;32:2999-3054.
2. COLLET JP, CUISSET T, RANGÉ G *et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012; 367:2100-2109.
3. TANIWAKI M, RADU MD, ZAUGG S *et al.* Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation*, 2016; 133:650-660.
4. CAYLA G, HULOT JS, O'CONNOR SA *et al.* Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA*, 2011;306:1765-1774.
5. MEHRAN R, BABER U, STEG PG *et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 2013;382:1714-1722.
6. TARANTINI G, NAI FOVINO L, TELLAROLI P *et al.* Optimal duration of dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation in patients with diabetes: The SECURITY (Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed By Six- Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy)-diabetes substudy. *Int J Cardiol*, 2016;207:168-176.
7. BONACA MP, BHATT DL, BRAUNWALD E *et al.* Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014;167:437-444.
8. PRICE MJ, ANGIOLILLO DJ, TEIRSTEIN PS *et al.* Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011;124:1132-1137.
9. ANDELL P, JAMES SK, CANNON CP *et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *J Am Heart Assoc*, 2015;4:e002490.
10. CUISSET T, LOOSVELD M, MORANGE PE *et al.* CYP2C19*2 and *17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012;5:1280-1287.
11. TRENN D, STONE GW, GAWAZ M *et al.* A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59:2159-2164.
12. COLLET JP, KERNEIS M, HULOT JS *et al.* Point-of-care genetic profiling and/or platelet function testing in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*, 2016;115:382-391.
13. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Kardiol Pol*, 2015;73:1207-1294.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.