

L'étude POPULAR : les tests fonctionnels de réactivité plaquettaire au banc d'essai



→ J.P. COLLET
Institut de Cardiologie,
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

L'étude néerlandaise POPULAR (*Do Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel Pretreated Patients Undergoing Elective PCI*) a évalué 6 tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire pour prédire les récurrences ischémiques après angioplastie élective avec stent. Trois d'entre eux ont une bonne valeur prédictive vis-à-vis des événements ischémiques, mais aucun ne permet de prédire les saignements.

Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, ayant donc évalué 6 tests différents chez 1 069 patients consécutifs, traités par clopidogrel et aspi-

rine avant une angioplastie élective avec pose de stent (âge moyen : 64 ans ; 73 % d'hommes ; 18 % de diabétiques). Les mesures de la réactivité plaquettaire avec les différents tests ont été effectuées parallèlement, et les patients suivis durant 1 an. Le critère primaire était un composite associant décès, IDM non fatal, thrombose de stent prouvée et AVC. Les saignements, majeurs ou mineurs selon la classification TIMI, ont également été évalués. Le calcul de l'effectif de la population s'est basé sur les résultats de l'étude ISAR-REACT, avec comme hypothèse une puissance de 80 % pour détecter une réduction de 66 % du critère primaire de jugement chez les patients n'ayant pas d'hyperactivité plaquettaire sous traitement.

Pour chacun des tests, une courbe ROC a été effectuée pour déterminer leur pouvoir discriminant sur les événements ischémiques. Une valeur seuil a ensuite été définie à partir de ces courbes pour chacun des tests. Elle correspond à la distance minimum entre la courbe ROC et le coin supérieur du graphe. Les patients ayant une valeur supérieure au seuil étaient considérés comme ayant une hyperactivité plaquettaire sous clopidogrel. Une régression logistique linéaire a ensuite été effectuée pour identifier les facteurs prédictifs de récurrence d'événements après ajustement sur les facteurs confondants les plus impor-

tants : fraction d'éjection, insuffisance rénale, longueur de stent, nombre de lésions, comédications, taux de plaquettes. Les tests évalués sont très différents et ont été effectués au moment de l'angioplastie (**tableau I**).

Les récurrences ischémiques étaient présentées en fonction du niveau d'hyperagrégabilité plaquettaire résiduelle (HPR) sous traitement divisé en quintiles. Une relation significative était retrouvée entre le quintile le plus élevé et le risque de récurrence pour le VerifyNow et l'agrégométrie optique avec 5 et 20 μmol d'ADP, à l'inverse des autres tests pour lesquels une simple tendance était mise en évidence.

Les courbes de survie sans événement défini dans le critère primaire de jugement n'ont pas montré de différence entre les patients ayant une HPR versus ceux sans HPR pour les tests basés sur le cisaillement avec une exception pour le système INNOVANCE, dont la résolution est tardive, mais significative à 1 an ($p = 0,001$). Encore une fois, c'est l'agrégométrie optique et le VerifyNow qui sont apparus discriminants pour prédire le risque de survenue d'un événement ischémique (**fig. 1**).

De façon inattendue, les courbes n'ont commencé à diverger qu'après 6 mois, suggérant que la plupart des événements précoces, et en particulier les thromboses aiguës de stent, ne sont

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2009 Thrombose

- L'agrégométrie optique standard est réalisée sur du plasma riche en plaquettes, après addition de 5 ou 20 micromol/L d'ADP. Il ne s'agit pas d'un test "point of care" et elle nécessite un technicien spécialisé. Elle mesure l'agrégation plaquettaire résiduelle sous traitement (5 micromol/L ADP : n = 1 049 ; 20 micromol/L ADP : n = 1 051).
- Le VerifyNow P2Y₁₂ est un test "point of care" sur sang total mesurant spécifiquement la réponse au clopidogrel (n = 1 052).
- Plateletworks est également réalisé sur sang total, stimulé par l'ADP, de manière semi-automatique, au lit du malade (n = 606).
- IMPACT-R est un test en sang total qui évalue la réponse plaquettaire après stimulation à l'ADP et soumise à un stress de cisaillement (sans ADP : n = 910 ; avec ADP : n = 905). Il s'agit également d'un test global.
- PFA-100 system est un test "point of care" et repose sur la réponse de plaquettes stimulées par l'ADP ou le collagène soumises à un stress de cisaillement (temps d'occlusion d'une membrane). Ce test a été développé pour l'identification de la maladie de Von Willebrand (n = 812).
- Le système PFA P2Y INNOVANCE, actuellement en développement et non encore commercialisé, a également été évalué (n = 588).

pas identifiés, ce qui est en contradiction avec les données antérieures. Enfin, aucun de ces tests n'a été corrélié au risque hémorragique défini selon la classification TIMI.

Commentaires

Il s'agit incontestablement d'un beau travail, irréprochable sur le plan méthodologique. On a l'impression que les tests associés au risque de récurrence d'événement ischémique se substituent aux caractéristiques cliniques associées à la survenue de ces événements et qui sont des facteurs de résistance au clopidogrel. Il s'agit en particulier du diabète et du surpoids. Les limitations de ce travail sont d'abord liées au fait que des doses différentes de clopidogrel ont été utilisées (3 régi-

TABLEAU 1 : Tests évalués dans l'étude POPULAR.

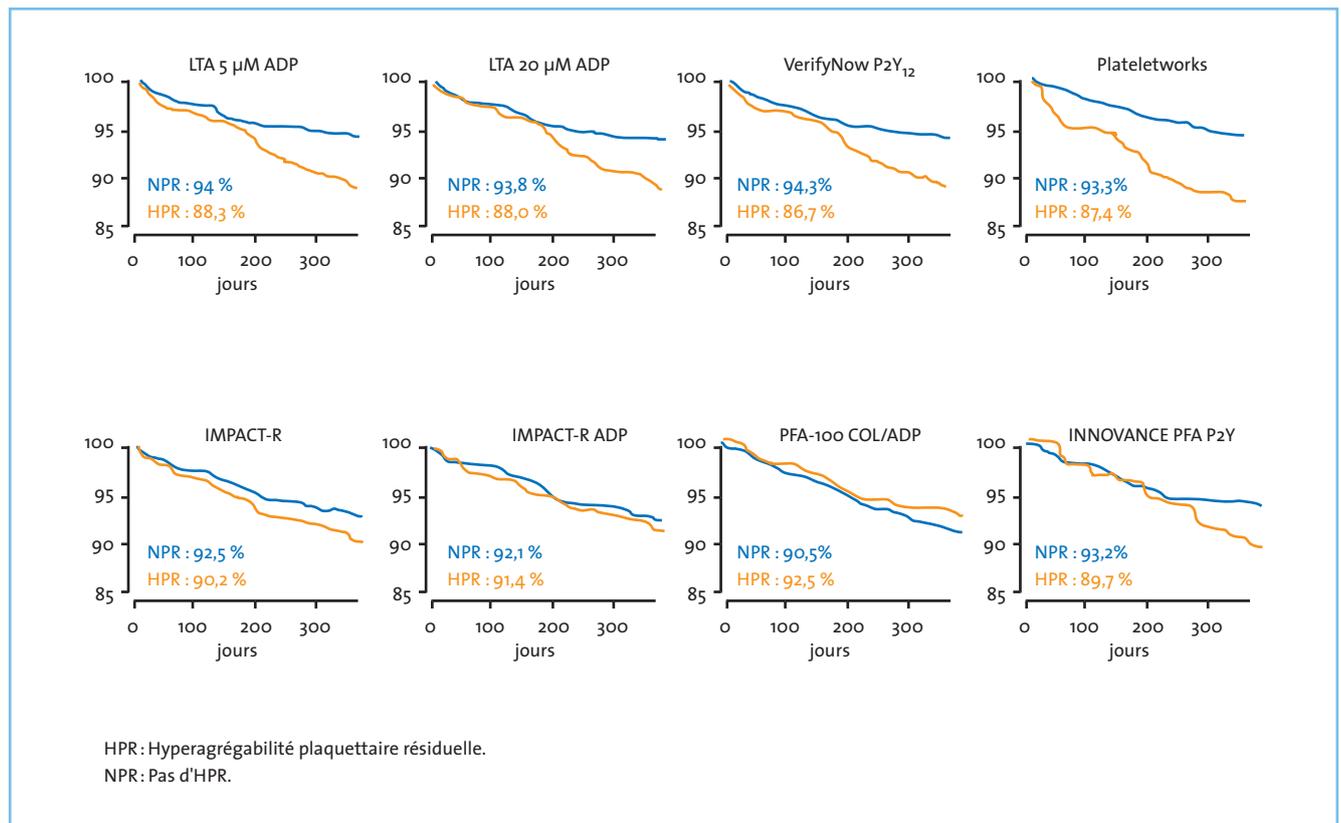


FIG. 1 : Prédiction du risque de survenue d'un événement ischémique à partir des tests d'agrégabilité.

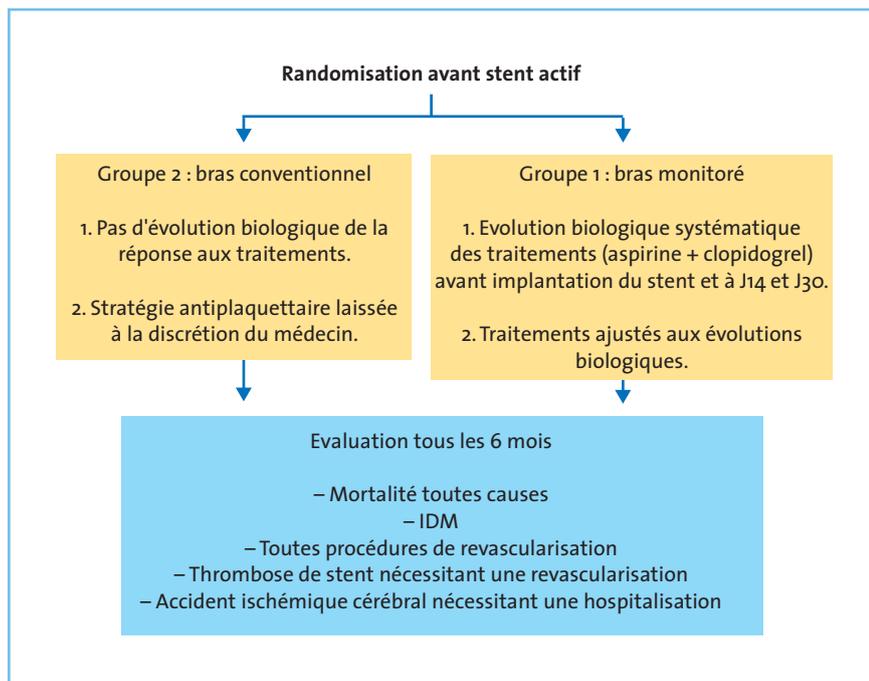


FIG. 2 : Dessin de l'étude ARTIC.

mes différents) et que le VASP (mesure du taux de phosphorylation de la protéine VASP), qui seul mesure de façon spécifique l'effet du clopidogrel, n'a pas été évalué. De plus, l'étude ne répond pas à l'utilité clinique des tests dans la mesure où leur utilisation n'est pas randomisée et qu'aucun ajustement thérapeutique n'a été effectué sur la base du test. Enfin, la valeur prédictive positive des tests reste inférieure à 20 %, ce qui ne permet pas de les envisager en pratique de routine chez tous les patients.

L'étude **GRAVITAS**, d'une part (*Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay Impact on thrombosis and Safety*), qui compare l'intérêt d'une dose de 150 mg de clopidogrel versus 75 mg chez des patients ayant une réactivité plaquettaire élevée et l'étude **TRIGGER-PCI** (*Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel*), d'autre part, qui doit évaluer la substitution du prasugrel au clopidogrel chez des sujets non répondeurs au

clopidogrel selon le test VerifyNow, étudient une stratégie d'ajustement chez le résistant. Mais, encore une fois, l'utilisation des tests n'est pas randomisée et on part du principe qu'ils sont intéressants. A ce jour, la seule étude qui évalue l'intérêt d'un test est l'étude **ARTIC** dont le dessin est présenté sur la **figure 2**. Dans cette étude, l'aspirine et le clopidogrel sont monitorés.

L'arrivée des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ va forcément modifier la donne. En effet, il s'agira de traitements plus puissants et il sera alors tentant de vouloir monitorer le risque hémorragique. Un récent travail de l'équipe de Munich vient de montrer que le Multiplate analyzer permet de prédire la survenue d'hémorragie majeure chez les hyperrépondeurs au clopidogrel. La route est encore longue. Il faut rappeler qu'il existe une variabilité intra-individuelle importante de ces tests, à l'inverse de ce qui est observé avec les variants génétiques associés au risque thrombotique (2C19*2) ou au risque hémorragique (2C19*17) chez des patients exposés au clopidogrel. On peut raisonnablement conclure que nous sommes entrés dans l'ère du traitement à la carte. Les modalités du choix restent à définir.

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