

SURVEILLANCE DES ANTIPLAQUETTAIRES : POSSIBILITE ET UTILITE ?

MM SAMAMA, I ELALAMY.

Service d'Hématologie Biologique HOTEL-DIEU de PARIS

Les antiplaquettaires sont des partenaires précieux de la stratégie antithrombotique. Les progrès des connaissances sur leur mode d'action et des dosages biochimiques ont permis de révéler des résistances biologiques alors que la résistance clinique est mieux authentifiée par les travaux de métaanalyses. On y voit la combinaison de causes génétiques et acquises. La définition de la « résistance aux antiplaquettaires » n'est pas simple car elle est basée sur divers tests biologiques particulièrement hétérogènes. Ainsi, en cas de réponse biologique insolite ou d'échec thérapeutique chez un patient, le recours à divers essais complémentaires au sein de services spécialisés vise à apporter des éléments de réponse utiles au thérapeute tels que l'adaptation des doses par exemple, la substitution ou l'association à d'autres agents antiplaquettaires.

Nous sommes toujours à la recherche de tests faciles à réaliser, à la méthodologie rigoureuse et suffisamment pertinents au plan clinique pour permettre de prédire le risque de récurrence thrombotique, la réponse thérapeutique et l'évolution du patient.

- 1- Divers auteurs se sont basés sur le **temps de saignement** par la méthode d'IVY incision horizontale réputée sensible pour décrire des sujets « non répondeurs ». Le temps de saignement a un intérêt limité compte tenu de l'absence de corrélation étroite à l'atteinte enzymatique plaquettaire, de sa grande variabilité interindividuelle et de son caractère opérateur-dépendant. Ce test est beaucoup moins souvent prescrit actuellement.
- 2- Le **profil agrégométrique** type témoignant de l'effet de l'aspirine ou des thiénoxydines a été de mieux en mieux établi mais l'étude agrégométrique est difficile et délicate avec d'importantes variabilités inter- et intra-individuelle compliquant l'interprétation de ces tests. Elle n'est pas disponible en dehors de laboratoires spécialisés.
- 3- L'avènement du **dosage des métabolites du thromboxane A2** a permis d'évaluer l'inhibition de la synthèse du thromboxane A2 par l'aspirine. Cette inhibition est bien obtenue avec les faibles doses d'aspirine. Un mécanisme phare de la résistance à l'aspirine semble être le défaut d'inhibition de cette synthèse. Divers mécanismes ont alors été proposés : l'expression accrue transitoire de la Cox-2 (enzyme pro-inflammatoire), la coopération métabolique intercellulaire (monocytes-plaquettes), l'interférence pharmacocinétique avec d'autres AINS (Ibuprofène). Ce test pourrait constituer le meilleur reflet de l'efficacité biologique de la prise d'aspirine ou un « *index d'aspirinisation* ». (Aspirin check aux USA).
- 4- Plus récemment, l'utilisation élargie du **PFA-100** (Dade-Behring) a déterminé un nouveau paramètre appelé le « temps d'occlusion » (TO). Cet automate mime les conditions rhéologiques d'une brèche artériolaire en étudiant en situation de flux la capacité globale plaquettaire à occlure l'orifice d'une membrane de nitrocellulose recouverte d'activateurs plaquettaires. Cette détermination du TO en sang total et dans des conditions de flux est facilement réalisable. Il est particulièrement sensible pour détecter la prise d'aspirine. En revanche, l'absence d'allongement du TO doit être interprétée en fonction des taux de Willebrand souvent élevés chez les patients artéritiques. Dans le cadre du suivi prospectif, la pertinence clinique du PFA-100 dans l'évaluation pronostique d'une récurrence ischémique ou d'un risque vasculaire accru reste à démontrer.
- 5- Un nouveau test par cytométrie en flux (**Platelet VASP** ; Stago®) permet de déterminer un index de réactivité des récepteurs P2Y12, cibles des thiénoxydines (Clopidogrel, Ticlopidine). La protéine intra-plaquettaire VASP (Vasodilatator Stimulated Phosphoprotein) est non phosphorylée à l'état basal. La Prostaglandine E1 (PGE1) grâce à la voie de l'Adénosine Monophosphate cyclique (AMPC) va phosphoryler VASP. L'ADP par l'intermédiaire des récepteurs P2Y12 inhibe la synthèse d'AMPC et par conséquent la protéine VASP n'est pas phosphorylée. Les plaquettes dont VASP reste phosphorylée (plaquettes Plavix®) reflètent donc bien le blocage des récepteurs. Ce test facile à réaliser permet d'évaluer l'impact pharmacologique du traitement. La très faible quantité de sang (10µl) nécessaire, la rapidité, ainsi que la standardisation de ce test lui confère un intérêt potentiel puisqu'un index élevé (>50%) traduirait une inefficacité du traitement. Il reste à démontrer la

pertinence clinique de ce test réalisé de manière prospective. La détermination des normes et du seuil thérapeutique souhaitables restent encore à établir.

- 6- La **cytométrie en flux** utilise des outils de plus en plus fins permettant d'identifier le phénotype de sous-populations plaquettaires hyperréactives malgré un traitement antiplaquettaire bien conduit mais l'utilité en pratique clinique n'est pas encore validée (expression de P-sélectine, formation de complexes leucoplaquettaires, modification conformationnelle des sites de fixation du fibrinogène...). Couplée à l'**étude génétique** par biologie moléculaire, ce test permet aussi de déterminer certains polymorphismes membranaires. La signalisation transmembranaire plaquettaire est modulée en fonction du polymorphisme génétique des récepteurs et de la sensibilité cellulaire aux antiplaquettaires. L'étude du polymorphisme PI^{A1}/PI^{A2} de la GPIIIa est ainsi proposée. La notion de pharmacogénomique est de plus en plus d'actualité en thérapeutique antithrombotique.

En fait, aucune étude clinico-biologique d'envergure n'a encore permis de valider l'intérêt pratique de ces paramètres biologiques dans un suivi prospectif rigoureux. Ces tests peuvent toutefois être réservés à certains patients ou à des contextes particuliers :

- en cas de récurrence thrombotique malgré un traitement bien conduit,
- en cas de contexte inflammatoire associé
- en cas de coexistence d'autres facteurs de risque vasculaires
- chez les fumeurs
- chez les patients diabétiques...

Il reste donc à déterminer quels types de tests, à les standardiser et à les valider comme outils d'utilité clinique dans le choix et l'optimisation de la stratégie antithrombotique.