

Article original

Évaluation de la réponse plaquettaire au clopidogrel au cours des syndromes coronariens. Comparaison de l'agrégométrie à l'ADP et de la méthode VASP

Platelet responsiveness to clopidogrel in patients with coronary syndrome. Comparison of platelet aggregation induced by ADP and flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation

O. Morel^{a,b,d,*}, C. Viellard^c, A. Faure^a, L. Jesel^a, P. Ohlmann^a, D. Desprez^c, M. Chauvin^a,
G. Roul^a, L. Grunebaum^c, P. Bareiss^a

^aFédération de cardiologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

^bInstitut d'hématologie et d'immunologie, faculté de médecine, université Louis-Pasteur, Strasbourg, France

^cDépartement d'hémostase, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

^dUnité 770 Inserm, Le Kremlin-Bicêtre, France

Reçu le 16 mars 2006 ; accepté le 9 novembre 2006

Disponible sur internet le 30 novembre 2006

Résumé

L'association thiéno-pyridine–aspirine a permis le développement de l'angioplastie coronaire en diminuant le risque de thrombose de stent. À distance des procédures de revascularisation, une réponse plaquettaire inadaptée au traitement par clopidogrel est associée à un accroissement du risque de récurrence thrombotique. En l'absence de consensus sur les techniques de dépistage appropriées, la comparaison des différentes méthodes disponibles est une étape indispensable au dépistage des patients les plus à risque.

Objectifs. – (i) évaluer la prévalence d'une résistance biologique au clopidogrel au sein d'une population de patients prise en charge en USIC pour SCA (ii) identifier les facteurs associés à l'existence d'une « résistance biologique » au clopidogrel (iii) évaluer la concordance des deux principales méthodes, l'agrégométrie plaquettaire à l'ADP et l'étude en cytométrie en flux de la phosphorylation de la protéine VASP.

Patients, matériel et méthodes. – Patients admis en USIC pour SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST ($n = 27$). Un traitement par clopidogrel 300 mg puis 75 mg/j est institué en complément d'un traitement par aspirine. Une trithérapie antiplaquettaire (antiGPIIb/IIIa) est instaurée chez les patients les plus à risque. La mesure de l'agrégabilité plaquettaire (agrégation à l'ADP (5 et 10 et 20 microM), l'analyse quantitative de la phosphorylation de la protéine VASP sont réalisés avant tout traitement par clopidogrel (j0) et après cinq jours au moins de traitement (j5). Cette méthode permet de calculer un index de réactivité plaquettaire (IRP). Une « résistance biologique » au clopidogrel est définie dans ce travail par une réactivité plaquettaire résiduelle supérieure à 67,3 % à j5 (valeur moyenne $-2SD$ de l'IRP mesurée chez les patients non traités) ou par une diminution inférieure à 30 % de l'agrégabilité plaquettaire entre j0 et j5.

Résultats. – Une diminution significative de l'IRP et des agrégations plaquettaires est observée après cinq jours de traitement par clopidogrel ($p < 0,01$). Il existe à j5 une très large dispersion de la réactivité plaquettaire (11 à 83 %) évaluée par la méthode VASP. Une réponse plaquettaire inadaptée au clopidogrel est observée chez 37 % (méthode VASP) et 44 % des patients (agrégation plaquettaire à l'ADP). La diminution de l'IRP entre j0 et j5 est corrélée à la diminution de l'agrégation plaquettaire à l'ADP. Aucune hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP n'a pu être mise en évidence chez les patients identifiés comme « résistants » par la méthode VASP. Cette méthode paraît insensible aux traitements concomitants par aspirine et antiGPIIb/IIIa. La concordance de ces deux méthodes est moyenne (66 % de concordance). Le sexe masculin, les antécédents de dyslipémie, la durée du traitement sont associés à l'existence d'une réponse plaquettaire inappropriée au clopidogrel identifiée par la méthode VASP.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Olivier.Morel@chru-strasbourg.fr (O. Morel).

Conclusion. – Il existe dans une large proportion de patients présentant un syndrome coronarien, une réponse inadaptée au clopidogrel. La concordance des méthodes de dépistage est moyenne. L'insensibilité de la méthode VASP aux traitements concomitants par l'aspirine et les anti-GPIIb/IIIa pourrait lui conférer une spécificité particulière dans le suivi des traitements par thiénopyridines. Les mécanismes à l'origine d'une éventuelle thrombogénicité accrue des patients identifiés comme « résistants » par la méthode VASP restent largement à détailler. En effet, aucune hypérhéabilité plaquettaire à l'ADP n'a pu être mise en évidence chez ces patients.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Although antiplatelet therapy with ASA–clopidogrel reduces the risk of cardiovascular episodes after PCI, a substantial number of events occur during follow-up. Sustained platelet reactivity under dual antiplatelet therapy was recently associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events after PCI. Whereas it appears significant to determine clopidogrel responsiveness, the accurate platelet function assay is still under investigation.

Objectives. – (i) to determine the proportion of “low-responders” or “resistants” patients during coronary syndrome (ii) to identify determinants of interindividual variability response to clopidogrel (iii) to compare aggregometry and VASP phosphorylation measured by flow cytometry.

Patients were treated by clopidogrel (300 mg loading dose and 75 mg maintenance dose) and ASA (160 mg) ($N = 27$). Additional treatment by GPIIb/IIIa antagonists was given to high-risk patients ($N = 9$). Platelet function was monitored by ADP aggregometry (5, 10, 20 μM) and VASP phosphorylation before any treatment by clopidogrel (d0) and at least five days after (d5). The platelet reactivity index (PRI), expressed as percentage, is the difference in VASP fluorescence intensity between resting (+ PGE1) and activated (ADP) platelets. At d5, low responsiveness to clopidogrel was defined by either (i) a PRI > 67.3% corresponding to the mean value -2SD measured in untreated patients (d0) (ii) or an absolute change (Δ d0–d5) in aggregation (ADP 10 μM) < to 30%.

Results. – PRI, platelet aggregometry to ADP was significantly reduced following clopidogrel treatment ($P < 0.01$). A wide inter-individual variability to clopidogrel was observed at d5 (PRI from 11 to 83%). Whatever the platelet function used, a large proportion of patients were detected as “low-responders” (37% by VASP, 44% by ADP aggregometry). Absolute change in ADP aggregation was correlated to the variation of PRI ($R = 0.559$; $P = 0.02$). Contrary to ADP aggregometry, PRI was not influenced by GPIIb/IIIa antagonists or prior administration of ASA. However, the conformity of the two methods to evaluate clopidogrel responsiveness was only 66%. No differences in platelet aggregometry could be observed at d5 between “low” and “good-responders” defined by VASP analysis. At d5, a higher PRI value could be detected in male and patients with history of dyslipemia.

Conclusion. – During coronary syndrome, impaired platelet responsiveness to clopidogrel was observed in a large proportion of patients whatever the platelet function assay used. VASP analysis was found insensitive to GPIIb/IIIa or aspirin administration. Possible mechanisms linking clopidogrel “resistance” measured by VASP assay and enhanced thrombogenicity remain to be characterized. Indeed, clopidogrel “resistance” defined by VASP analysis was not associated with higher platelet aggregation.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Résistance ; Thienopyridine ; Angioplastie ; Thrombose

Keywords: Resistance; Low responders; Thienopyridines; Thrombosis; Inter-individual variability

1. Introduction

L'association thiénopyridine–aspirine a permis le développement de l'angioplastie coronaire percutanée en diminuant de manière importante le taux de thrombose de stent. Si cette complication est actuellement rare (1 à 2 %), elle n'en demeure pas moins dramatique avec une mortalité atteignant parfois 45 % [1]. Ces dernières années plusieurs équipes ont montré, dans une large proportion de patients, l'existence d'une réponse plaquettaire inadaptée au traitement [2,3]. Bien que les causes de récédives de la maladie athérothrombotique ou de thrombose de stent soient largement plurifactorielles, l'identification des patients présentant une réponse plaquettaire inadaptée au clopidogrel revêt une importance majeure. En effet, cette réponse inadaptée au clopidogrel est associée à distance des procédures de revascularisation à un accroissement du risque de récédive thrombotique [4,5]. En l'absence de standardisation des techniques utilisées, la comparaison de différentes méthodes d'une étude à l'autre reste hasardeuse. Si l'agrégométrie à l'ADP reste actuellement la technique de référence [6], cette méthode présente de nombreux écueils rendant sa standardisation diffi-

cile et son usage limité aux laboratoires spécialisés. Elle impose notamment la nécessité de respecter rigoureusement certains paramètres préanalytiques (délai de traitement de l'échantillon inférieur à deux heures après le prélèvement, ajustement de la numération plaquettaire, standardisation des paramètres de centrifugation). De nombreux facteurs sont ainsi capables de faire varier les résultats : la qualité de l'agoniste, l'état d'activation plaquettaire modifié notamment par la prise d'autres antiagrégants et susceptible d'être augmenté par la centrifugation des échantillons sanguins, les facteurs plasmatiques comme le fibrinogène et la numération plaquettaire. Ces limites, d'ordre pratique, restent très générales. Concernant le recours à l'agrégométrie pour évaluer spécifiquement le traitement par clopidogrel, la méthode présente aussi d'autres inconvénients :

- le clopidogrel n'inhibe pas le récepteur P2Y₁, un autre récepteur à l'ADP, impliqué dans la phase initiale de l'agrégation à l'ADP. Il persiste ainsi une agrégation résiduelle à l'ADP même après utilisation de concentrations saturantes d'antagonistes ou chez des patients présentant des déficits congénitaux en récepteur P2Y₁₂ ;

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2869684>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2869684>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)