



**HAL**  
open science

# Fonction plaquettaire au cours de l'activité physique chez le patient coronarien sous antiagrégants plaquettaires

Philippe Robino

► **To cite this version:**

Philippe Robino. Fonction plaquettaire au cours de l'activité physique chez le patient coronarien sous antiagrégants plaquettaires. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01389635

**HAL Id: dumas-01389635**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01389635>**

Submitted on 28 Oct 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2016

Thèse n° : 134

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE  
DISCIPLINE : MÉDECINE GÉNÉRALE

**Fonction plaquettaire au cours de l'activité physique  
chez le patient coronarien  
sous antiagrégants plaquettaires.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 Octobre 2016 par  
Philippe ROBINO  
Né le 09 novembre 1988 à Bordeaux (33)

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Hervé DOUARD

Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Frédéric CASASSUS

**Membres du jury :**

Professeur Bernard GAY  
Docteur Frédéric CASASSUS  
Professeur Pierre COSTE  
Docteur Mathieu FIORE  
Docteur Philippe CASTERA

Président  
Juré et rapporteur  
Juré  
Juré  
Juré

## **Remerciements,**

### **Au Président du jury,**

**Monsieur le Professeur Bernard GAY**

*Médecin généraliste, Professeur universitaire de médecine générale à l'Université de Bordeaux.*

Votre engagement dans la recherche et l'enseignement en médecine générale apporte une grande importance à votre jugement.

Je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider au jury de cette thèse.

### **Aux membres du jury,**

Monsieur le Professeur Pierre COSTE,

*Cardiologue, Professeur des universités, Praticien Hospitalier en cardiologie au CHU de Bordeaux,*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici, ma sincère gratitude et mon plus profond respect. Merci pour votre enseignement tout au long de nos études médicales.

Monsieur le Docteur Philippe CASTERA,

*Médecin Généraliste, Maître de Conférence des Universités,*

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre implication auprès des étudiants de médecine générale.

Monsieur le Docteur Mathieu FIORE,

*Biologiste, Praticien Hospitalier en biologie au CHU de Bordeaux,*

Merci d'accepter de participer à ce jury. Votre aide et vos conseils avisés ont été très utiles dans la rédaction de ce travail.

Monsieur le Docteur Frédéric CASASSUS,

*Cardiologue, Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux,*

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse. Je vous témoigne ma profonde gratitude pour votre précieuse expertise.

Vos précieux conseils m'ont permis de finaliser mon travail et de le rendre meilleur.

## **A mon directeur de thèse,**

Monsieur le Professeur Hervé DOUARD,

*Cardiologue, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux,*

Je suis honoré que vous ayez accepté de diriger ce travail.

Merci de la confiance que vous m'avez accordée dès nos premiers entretiens.

Vous avez su m'accompagner à travers toutes les étapes de ce projet avec une implication et une rigueur dont je vous suis profondément reconnaissant.

Votre passion pour la cardiologie m'a beaucoup appris et je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service.

Soyez assuré de mon respect et ma gratitude.

## **Aux personnes qui m'ont été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail,**

Au Docteur Jérôme Corre. Merci pour ton éclairage, tes conseils avisés, ton aide et ton soutien durant toute la rédaction de ce travail.

A Pierre Antoine. Merci pour ton aide dans la rédaction de la partie très obscure des statistiques.

A ma tante Sabine. Merci pour la relecture de ce travail et pour tes conseils linguistiques.

A Hattie, pour la traduction du résumé dans la langue de Shakespeare et à Nono, pour ton aide dans la confection des schémas.

Aux équipes de RC qui ont fait les prélèvements sanguins et ont permis la réalisation de ce travail et aux biologistes qui ont réalisé les tests.

A mes anciennes co-internes Annabelle et Sofycha à mes co-internes actuels, pour les conseils sur la logistique de la préparation de ce travail, pour l'aide à la rédaction et à la mise en page.

A Marine, pour m'avoir soutenu et encouragé dans les moments difficiles, pour ton jugement et tes nombreuses relectures de ce travail.

### **Aux équipes para-médicales que j'ai rencontrées durant mon internat,**

De Lesparre à Oloron, en passant par Marmande et le CHU à Haut Lévêque. Merci pour votre accueil dans les différents services, votre bonne humeur et pour tous les bons moments passés ensemble. Vous m'avez appris à travailler en équipe et vous m'avez toujours soutenu dans les moments difficiles. Mention spéciale à toutes les équipes des différents services d'urgences aux mamans de Lesparre, à la Team Licorne Marmandaise, à Valérie et Mélanie au CHU et aux festayres de la région d'Oloron.

### **Aux différents médecins et chefs que j'ai rencontrés,**

A Audrey et Vicky pour mon premier semestre Marmandais

Au Professeur Douard, pour m'avoir accueilli dans votre service et m'avoir fait confiance en m'offrant en plus la possibilité de me lancer dans l'exercice de la médecine du sport.

Aux chefs de clinique du 2<sup>e</sup> ouest en Cardiologie, Pierre et Jérôme, pour votre patience, votre pédagogie, mais aussi pour les soirées et les babyfoot le midi.

Aux Docteurs CORET et ROLLET-GERARD, pour ce semestre en médecine ambulatoire où vous avez réussi à me transmettre votre passion pour la médecine générale.

Au Dr SASSIN et aux autres médecins de gynéco-pédiatrie de Marmande, pour avoir rendu ce dernier semestre d'internat à la fois enrichissant et sympathique.

### **A mes co-internes et amis,**

A Marion pour ce premier semestre un peu galère qui nous a permis de grandir plus vite.

A la première équipe de Marmande, Annabelle, Mika, Sofycha, Pierre, Nico et Maider, pour les parties de belotes endiablées, les soirées au Dolce, San Seb ou encore l'invasion des urgences. Un semestre riche en émotions et en belles rencontres.

A l'équipe du 2<sup>e</sup> ouest, Hugo et Hubert, pour votre solidarité malgré les longues journées, les staffs divers et variés et pour les baby-foot du midi aussi.

A l'équipe d'Oloron, et plus particulièrement à Robin pour ces 6 mois de colocations, pour les barbecues et les quelques soirées passées ensemble.

A la deuxième équipe Marmandaise, pour votre soutien durant ces derniers mois difficiles avec le mémoire et la thèse et pour mes derniers jours d'internat qui suivront la soutenance.

## **A mes amis,**

A mes collègues du football au JSACPA, pour m'avoir permis de penser à autre chose qu'à la médecine pendant ces longues études. Merci encore aussi pour m'avoir soutenu après le vol de mon travail dans ma voiture sur le parking de Rocquevielle deux mois avant la soutenance !

A mes amis du lycée, du collège et même du primaire pour certains, Doume, Junior, Lamoute, Sousou, LaRems, Léo, Clem, Dulac, Toto, Lulu, Sophie, Fouk, Darta, Keukeu, Meumeu, pour m'avoir toujours encouragé et m'avoir aidé à décompresser dans les moments difficiles.

A mes collègues d'externat, Rémi, Zoé, Tutu, Maxou, Martin, Maurac, Tib, Caca, Francis et tous les autres, pour tous les moments qu'on a partagé durant nos études, les sous-colles, les soirées médecine, pour les séjours annuels au ski et pour toutes les fois où on se retrouve.

## **A ma famille,**

A mes parents, pour votre soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi. Vous nous avez toujours encouragés, Laurent et moi, à faire ce que nous aimons et c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Votre jugement est toujours précieux et vous m'apportez beaucoup.

A mon petit frère Laurent, pour tous les moments partagés ensemble, pour tous nos souvenirs communs. Même si nous avons choisi deux voies très différentes, nous nous sommes toujours soutenus et encouragés mutuellement. Je suis fier de toi et de ton parcours.

A mes grands-parents disparus tous les deux pendant mon internat et qui je l'espère seraient fiers de moi, à ma tante Berthe qui nous a quittés cette année. A mon grand-père parti trop vite. A mamie Rose.

A ma Mina, mes oncles, tantes, cousins et cousines du côté de ma mère et de la Corse, et à ma Tiantia, mes oncles, tantes, cousins et cousines, du côté de mon père, Toulousains et Bayonnais, pour les réunions de familles, les vacances, les noëls et pour vos encouragements et votre soutien.

A ma puce, Marine, c'est grâce à ces années d'internat que nous nous sommes rencontrés et que tu es entrée dans ma vie. Je te remercie de m'avoir supporté dans les moments de doutes malgré mes changements d'humeur, d'avoir toujours été là pour moi quand j'en avais besoin. Il y aurait beaucoup de choses à dire alors je dirai simplement : merci. Merci d'être ce que tu es, de partager ma vie au quotidien et de me rendre heureux. Je sais qu'il nous reste beaucoup de belles choses à vivre et j'ai hâte de les partager avec toi.

A toutes les personnes que j'ai rencontrées pendant ces neuf années de médecine et mes 3 ans d'internat. Merci !

# Table des matières

Remerciements, .....	2
Liste des abréviations .....	8
I. Introduction.....	9
II. Rappels.....	11
1. Physiopathologie du SCA : de la formation de la plaque au thrombus artériel.....	11
a. Athérosclérose .....	11
b. La plaquette .....	12
c. L'adhésion plaquettaire .....	13
d. L'activation et l'agrégation plaquettares.....	14
2. Les traitements antiagrégants plaquettares.....	16
a. Action de l'Aspirine (Acide Acétylsalicylique, ASA).....	17
b. Action des THIENOPYRIDINES, CLOPIDOGREL (CGL) et PRASUGREL (PGL) .....	17
c. Action du CYCLO-PENTYL-TRIAZOLO-PYRIMIDINE, le TICAGRELOR (TGL) .....	18
3. L'angioplastie coronaire : thrombose de stent et facteurs favorisants (21, 22).....	19
a. Un peu d'histoire .....	19
b. Thromboses de stents : Incidence et mécanisme .....	22
4. L'activité plaquettaire au cours d'un exercice physique .....	24
5. Les différents tests biologiques évaluant l'agrégation plaquettaire.....	27
6. Un exemple d'activité physique chez le patient coronarien : la réadaptation cardiaque (RC)..	33
III. Matériel et Méthode .....	35
A. Objectifs .....	35
B. Population.....	35
C. Paramètres évalués .....	36
D. Réadaptation cardiaque .....	36
E. Protocole d'étude et test utilisé.....	36
F. Analyse Statistique .....	37
IV. Résultats .....	38
1. Description de la population.....	39
2. Variation de l'activité du récepteur P2Y12 au cours d'un exercice physique aigu .....	40
a. Résultats globaux pour l'ensemble des tests (n= 27 tests) .....	40
b. 1 <sup>ère</sup> séance de RC .....	41
c. Dernière séance de RC .....	41
3. Rôle du réentraînement à l'effort .....	42

a. Patients au repos .....	42
b. Patients au maximum de l'effort.....	43
4. Comparaison de l'action des différents traitements antiplaquettaires sur l'activité du récepteur P2Y12, au repos et à l'effort .....	45
a. Patients sous Clopidogrel.....	45
b. Patients sous nouveaux traitements AAP (Ticagrelor et Prasugrel).....	45
5. Comparaison de l'action du Clopidogrel à l'action des nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires (Ticagrelor et Prasugrel) sur l'activité biologique du récepteur P2Y12 .....	47
V. Discussion .....	48
1. Résultats principaux .....	48
2. Effet de l'exercice aigu.....	50
3. Effet du réentraînement à l'effort .....	55
4. Effet de l'effort en fonction du type de traitement .....	56
5. Points forts.....	58
6. Limites.....	59
VI. Conclusion .....	60
VII. Bibliographie.....	61
ANNEXES .....	66
Serment d'Hippocrate : .....	72

## Liste des abréviations

- **AAP** : Antiagrégation plaquettaire
- **ADP** : Adénosine-5-Diphosphate
- **AI** : Angor Instable
- **ARC** : Academic Research Consortium
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **ASA** : Acide acétylsalicylique
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **Ca** : Calcium
- **CI** : Cardiopathie ischémique
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **COX-1** : Cyclooxygénase 1
- **ESC** : European Society of Cardiology
- **FdRCV** : Facteur de Risque Cardio Vasculaire
- **PF4** : Facteur 4 plaquettaire
- **FEVG** : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- **GP** : Glycoprotéine
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- **IVA** : Interventriculaire Antérieure
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAR** : Protease Activated Receptor
- **PL** : Postéro-latérale
- **PRU** : P2Y12 Reaction Units
- **RC** : Réadaptation Cardiaque
- **SCA** : Syndrome Coronarien Aigu
- **TCG** : Tronc Commun Gauche
- **TRAP** : Thrombin receptor activating peptide

## **I. Introduction**

Les maladies cardiovasculaires, et en particulier les cardiopathies ischémiques, constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon l’OMS, en 2012, on estimait à 17 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardiovasculaires soit 31% de la mortalité mondiale totale (1). En France, actuellement, elles représentent la deuxième cause de mortalité dans la population générale, derrière les pathologies cancéreuses (2).

La maladie coronaire représente une part importante des décès cardiovasculaires. En 2011, on recensait environ 35000 décès imputables aux accidents coronariens, en France métropolitaine. Bien que l’amélioration de la prise en charge thérapeutique et le développement des techniques d’angioplastie aient permis une diminution de la mortalité liée à la maladie coronarienne, un des enjeux majeurs de santé publique réside dans l’amélioration de la prévention primaire et secondaire (2).

La promotion de l’activité physique est un des piliers de la prévention. En effet, il est admis qu’une activité physique régulière (au moins 30 minutes 3 fois par semaine) a un impact positif sur l’incidence des pathologies cardiovasculaires (3). La réadaptation cardiaque (RC) s’est développée dans le but de diminuer le risque de récurrence d’accident cardiovasculaire et la mortalité des patients cardiaques.

Les centres de RC se sont développés pour proposer un programme alliant l’activité physique et l’éducation thérapeutique (4). Ces dernières années, l’admission des patients dans ces centres est de plus en plus précoce à la suite d’un événement coronarien. Les derniers travaux tendent à montrer que plus le délai est court entre la date de la revascularisation suivant l’événement coronarien et le début du programme de réadaptation, plus les résultats sont satisfaisants (5, 6, 7). Cependant, le pourcentage de patient admis en RC après un syndrome coronarien aigu reste encore insuffisant (8).

Les raisons de ce phénomène sont multiples et sont liées à la fois aux caractéristiques propres au patient et à la disposition géographique des centres de réadaptation. Les principaux freins à l’inclusion en RC sont l’âge, les comorbidités du patient, l’absence d’offre de réadaptation et le refus du patient (9). Près de 30% des candidats à la RC n’y sont pas adressés pour des arguments médicaux. La crainte de la survenue d’une thrombose coronaire au cours d’une activité physique, qui serait liée à un contexte pro-agrégant, est parfois évoquée par certains cardiologues.

Or, le risque de survenue d'un événement ischémique dans les suites précoces d'une revascularisation par angioplastie, en particulier la thrombose de stent, a particulièrement diminué ces dernières années grâce aux améliorations technologiques (nouvelles plateformes de stents actifs) et au développement de puissants traitements antiagrégants plaquettaires (10). La survenue d'une telle complication au cours de l'activité physique reste exceptionnelle.

Dans de récentes études, les processus de thrombose de stent, qui peuvent survenir à la suite d'une procédure d'angioplastie, n'ont pas pu être imputés à la pratique d'une activité physique aiguë, lors des programmes de réentraînement à l'effort, et ce, quel que soit le type de stent mis en place (10). De même, la poursuite d'une activité physique modérée sur le long cours, dans les suites d'un événement coronarien, ne semble pas être plus à risque de récurrence. Il semble même que celle-ci soit bénéfique pour la qualité de vie du patient et qu'elle entraîne une diminution de la mortalité (11).

Dans ce travail, nous allons essayer de démontrer que l'activité physique pratiquée par le patient coronarien en cours de RC ne l'expose pas à un risque plus élevé de thrombose coronaire, en approchant notamment les effets de l'exercice sur l'activité antiagrégante plaquettaire des traitements.

Dans un premier temps, nous rappellerons les mécanismes mis en jeu dans l'activité plaquettaire, l'action des différents traitements antiagrégants et les processus mis en jeu dans les accidents coronariens précoces chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie.

Dans une seconde partie, nous décrirons l'étude réalisée au sein du service de RC au CHU Haut Lévêque. Cette étude, concernant les patients adressés en RC sous bi-antiagrégation plaquettaire (AAP), a pour but d'étudier les variations de l'activité biologique du récepteur P2Y<sub>12</sub>, récepteur cible spécifique des traitements AAP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), durant la pratique d'un exercice physique aigu et l'effet du réentraînement à l'effort sur cette activité.

Enfin, nous discuterons du bénéfice de l'activité physique chez les patients coronariens, en prévention secondaire, pour diminuer le risque de récurrence et la mortalité. Nous commenterons notamment les dernières études réalisées sur les programmes de réentraînement à l'effort dans les centres de réadaptation cardiaque.

## II. Rappels

### 1. Physiopathologie du SCA : de la formation de la plaque au thrombus artériel

#### a. Athérosclérose

La maladie coronarienne est principalement liée au développement de plaque d'athérome au sein des artères coronaires. L'athérome correspond à un épaissement localisé d'une des trois couches de la paroi artérielle : l'intima.

Les plaques sont composées de deux éléments principaux :

- le corps lipidique, au centre
- la chape fibreuse, contenant des cellules musculaires lisses et des fibres de collagène.

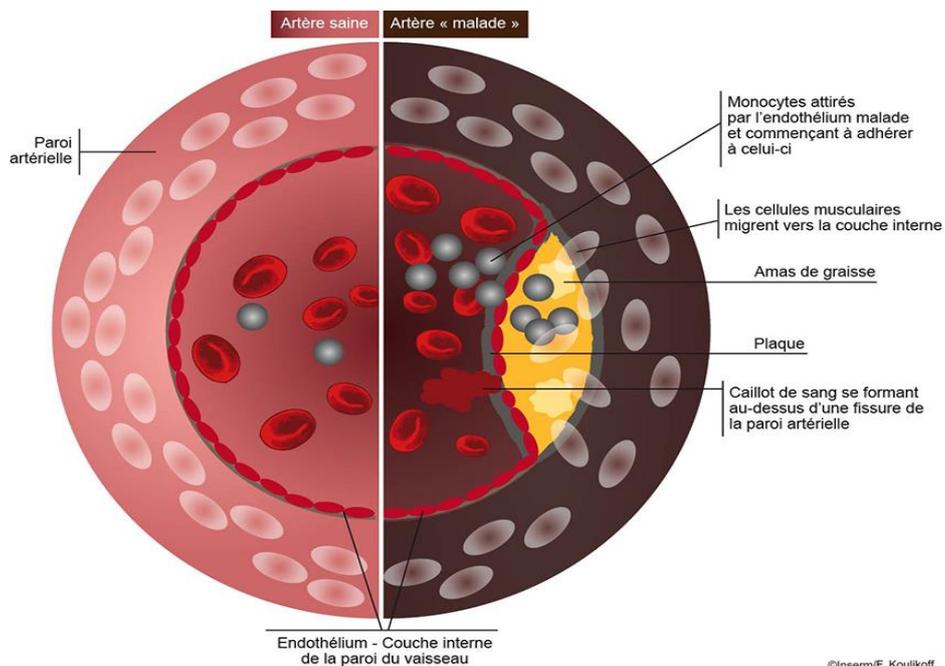


Figure 1. Schéma de la paroi artérielle saine et d'une plaque d'athérome (INSERM)

La formation de l'athérosclérose est principalement favorisée par les facteurs de risques cardiovasculaires (FdRCV) responsables de micro-agressions au sein du système vasculaire.

Ces facteurs sont :

- soit modifiables : le tabac, l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie et la sédentarité
- soit non modifiables : le sexe et l'âge.

Progressivement, cette plaque d'athérome fait protrusion dans la lumière artérielle et entraîne donc une sténose artérielle qui, au fur et à mesure, évolue pour finir par être significative et serrée, responsable de l'ischémie myocardique silencieuse puis douloureuse (angor d'effort).

L'accident coronaire aigu est consécutif à l'érosion et/ou à la rupture de ces plaques. En effet, plus elles sont petites et « molles » car riches en lipides et jeunes, plus elles sont instables avec un fort potentiel d'ulcération, voire de fissuration.

La rupture de la plaque va entraîner une effraction dans la barrière endothéliale entraînant l'exposition des constituants sous endothéliaux (collagène, fibronectine...) aux plaquettes circulantes. Ce contact va mettre en jeu une cascade de réactions aboutissant aux mécanismes d'adhésion et d'activation plaquettaire, responsables de la formation d'un thrombus intra coronaire occlusif (12).

### b. La plaquette

L'élément central de la formation du thrombus est **la plaquette**. Les thrombocytes sont produits dans la moelle osseuse et correspondent à des cellules anucléées ayant la forme d'un disque. Leur cytoplasme est composé d'un système fibrillaire contractile et de microtubules rigides, qui contribuent à maintenir la forme discoïde de la plaquette.

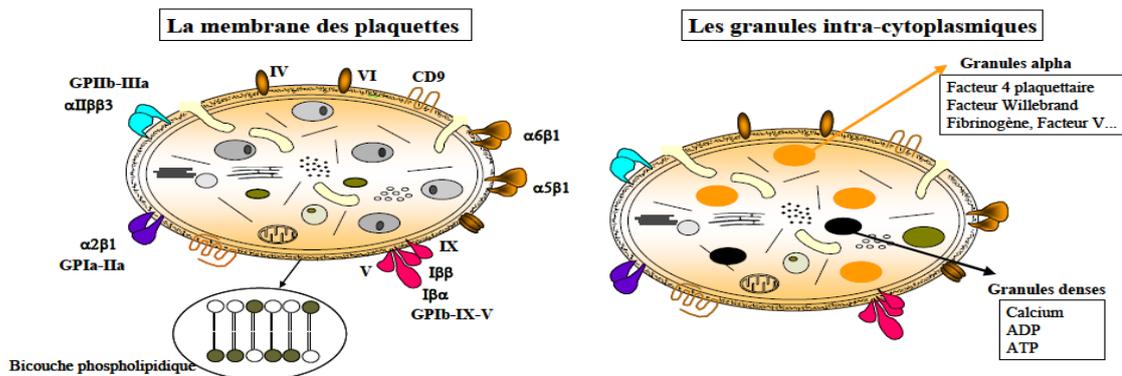


Figure 2. Schéma d'une plaquette et des granules intra plaquettaires (13)

Ce cytoplasme est rempli de granules :

-les granules denses, contenant l'ADP, l'ATP, la sérotonine et le Calcium.

-les granules alpha, contenant le facteur Willebrand, les facteurs de croissance, le fibrinogène, la bêta-thromboglobuline, la P-selectine, ou encore le facteur 4 plaquettaire (PF4), qui vont jouer un rôle important dans la phase d'agrégation plaquettaire.

La membrane plaquettaire est composée d'une bicouche de phospholipides et de glycoprotéines de surface : les deux principales sont GPIIbIIIa et GPIb.

On distingue plusieurs phases conduisant à la formation d'un thrombus (13, 14).

### c. L'adhésion plaquettaire

L'intima est composé de deux couches : l'endothélium, surface thrombo-résistante, et le sous-endothélium, surface thrombogène qui entraîne l'activation plaquettaire. En condition normale, les plaquettes ne se fixent pas sur l'endothélium sain qui constitue ainsi une barrière physique sécrétant des inhibiteurs de l'activation plaquettaire comme le monoxyde d'azote (NO), les prostacyclines (PGI<sub>2</sub>), les ADPases ou les ATPases. C'est au niveau du sous-endothélium de l'intima que les plaquettes vont se fixer.

Suite à une lésion vasculaire, il y a une rupture de la couche endothéliale exposant les structures sous-endothéliales (fibres de collagène, microfibrilles, facteur Willebrand, fibronectine), auxquelles les plaquettes vont adhérer par deux mécanismes :

-un minoritaire, par adhésion directe des plaquettes aux fibres de collagène sous-endothéliales par l'intermédiaire de protéines telles que la laminine et la fibronectine.

-un majoritaire par adhésion des plaquettes à des structures sous-endothéliales, dont le facteur Willebrand.

Les plaquettes, par l'intermédiaire de la glycoprotéine membranaire Ib, vont se fixer sur ce facteur Willebrand. Ensuite, les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

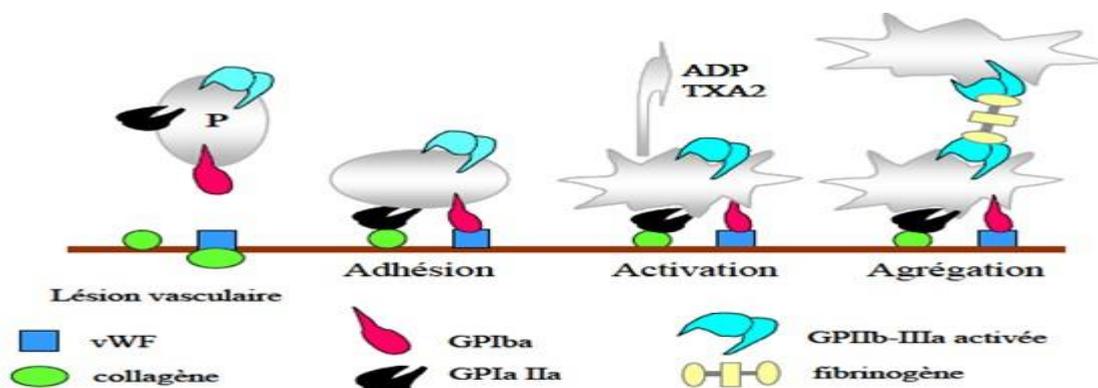


Figure 3. Schéma des différentes phases de l'hémostase primaire et de la formation du thrombus (13)

#### *d. L'activation et l'agrégation plaquettaires*

Après l'adhésion, un changement conformationnel va s'opérer au niveau des plaquettes :  
-les plaquettes fixées aux éléments du sous-endothélium vont perdre leur structure discoïde, s'étaler sur la paroi vasculaire et devenir actives. Cette déformabilité va permettre une meilleure agrégation par augmentation de la surface de contact.

-par un phénomène de contraction plaquettaire, elles vont sécréter le contenu de leurs granules dans le milieu extérieur.

-les glycoprotéines de surface GPIIb/IIIa vont pouvoir fixer le fibrinogène en présence de Calcium.

Le contenu des granules (ADP, sérotonine, Thromboxane A2) libéré dans la circulation va avoir plusieurs actions :

-la vasoconstriction des vaisseaux sanguins

-le recrutement et l'activation des plaquettes adjacentes.

Plusieurs agonistes solubles sont susceptibles d'activer les plaquettes sanguines ; parmi eux, les plus importants sont l'ADP, le thromboxane A2, la thrombine et la sérotonine (15).

#### *Voie du Thromboxane A2*

Lors de l'activation, la plaquette va synthétiser le Thromboxane A2, à partir d'un des phospholipides de sa membrane, l'acide arachidonique, via l'enzyme cyclooxygénase COX-1. Le Thromboxane A2 est à la fois un activateur des plaquettes et un puissant vasoconstricteur. Son action est médiée par des récepteurs membranaires spécifiques, les récepteurs TP. L'Aspirine bloque la synthèse de Thromboxane A2 en inhibant l'enzyme COX-1.

#### *Voie de l'ADP*

L'ADP libérée par la sécrétion des granules denses va activer les autres plaquettes en se liant sur les récepteurs de type P2Y présents sur la membrane. Son rôle est à la fois de renforcer l'activation et de stabiliser le clou plaquettaire.

On distingue deux types de récepteur P2Y :

- le récepteur P2Y12 qui a principalement un rôle d'amplificateur de la réponse plaquettaire

- le récepteur P2Y1 qui régule la réactivité des plaquettes en réponse à l'ADP, en présence de Calcium (Ca) intracellulaire.

Le récepteur P2Y12 est la cible des médicaments antiagrégants plaquettaires : les thiényridines et le Ticagrelor.

### Voie de la Thrombine

La thrombine est l'activateur le plus puissant des plaquettes. Elle agit par l'intermédiaire de deux récepteurs plaquettaire : PAR1 et PAR4 (Protease Activated Receptor). L'activation par la thrombine et les peptides activateurs des PARs induit la sécrétion du contenu granulaire et, par conséquent, l'activation du récepteur P2Y<sub>12</sub> (sécrétion ADP).

Ainsi, grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie constituant le clou plaquettaire. L'agrégation plaquettaire se fait ensuite grâce au fibrinogène qui se fixe sur le récepteur GPIIb/IIIa et qui établit des ponts entre les plaquettes, en présence de Calcium, créant un premier thrombus fragile.

La taille de l'agrégat plaquettaire dépend de plusieurs paramètres comme les forces de cisaillement du flux vasculaire ou la taille de la sténose artérielle. Lorsque l'agrégat atteint une taille assez importante pour modifier l'écoulement du sang, la coagulation devient alors efficace et le réseau fibrillaire de fibrine stabilise l'agrégat plaquettaire. Le thrombus peut ensuite se développer et rapidement occlure l'artère, ou alors, se fractionner et migrer sous forme d'embolus.

Les traitements antiagrégants plaquettaires vont limiter la formation des thrombus et sont donc à la base du traitement médicamenteux dans la maladie athéromateuse.

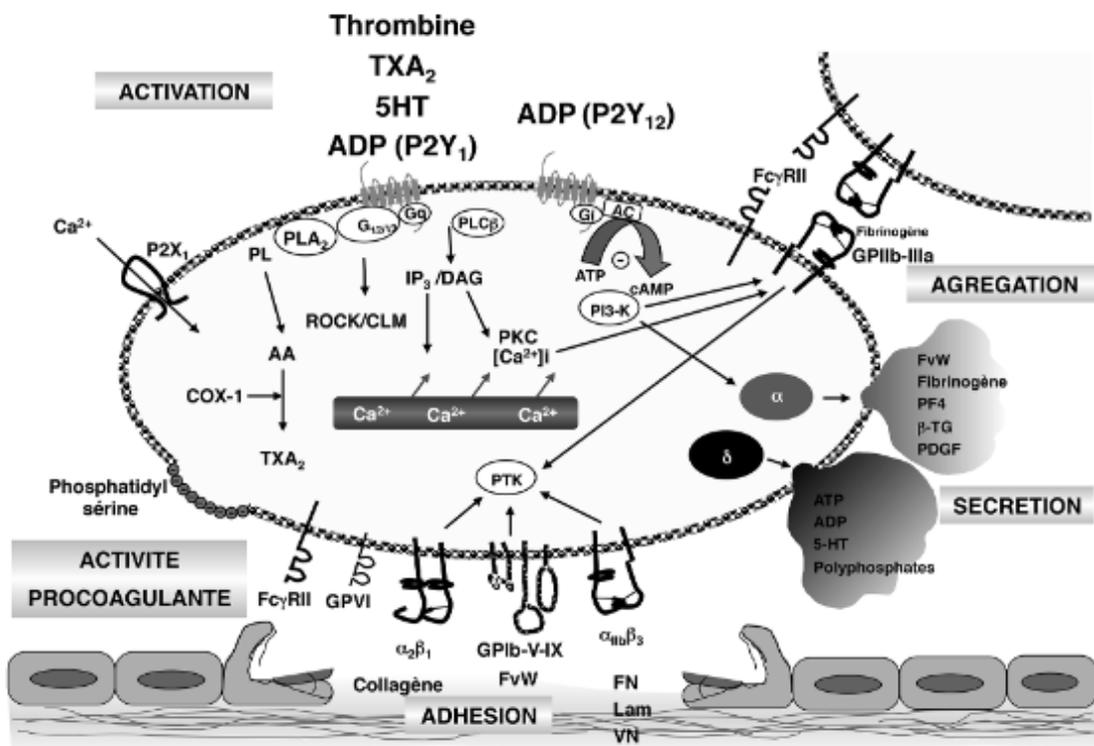


Figure 4. Schéma récapitulatif des mécanismes moléculaires de l'activité plaquettaire (15)

## 2. Les traitements antiagrégants plaquettaires

Le traitement des SCA repose sur la désobstruction de l'occlusion coronaire avec pose d'un stent sur la lésion en cause (angioplastie primaire). Ce matériel étranger dans la lumière coronaire nécessite, dans l'attente d'une ré-endothélialisation, un traitement antithrombotique.

Les recommandations européennes (ESC) de 2014 sur la revascularisation des lésions coronaires sont en faveur du maintien d'une bi-AAP pour une durée supérieure ou égale à 12 mois à la suite **d'un syndrome coronarien aigu** (SCA) avec ou sans élévation du segment ST (16, 17) (Annexe 1 et 2).

L'**ASPIRINE (ASA)** est le traitement AAP le plus prescrit dans le monde et celui inscrit dans toutes les bithérapies.

La seconde molécule de la bithérapie est :

-soit le **CLOPIDOGREL**

-soit une de celles développées plus récemment, le **PRASUGREL** et le **TICAGRELOR**.

En effet, avec le développement des tests permettant de mesurer l'activité plaquettaire, et notamment ceux qui étudient principalement le récepteur P2Y12 spécifique de l'action du Clopidogrel, on a pu mettre en évidence des variations interindividuelles de l'agrégabilité plaquettaire chez les patients sous Clopidogrel.

De plus, des études récentes ont permis de démontrer que les deux nouveaux antiagrégants plaquettaires, le Prasugrel et le Ticagrelor, ont une efficacité supérieure à celle du Clopidogrel en terme d'inhibition de l'activité plaquettaire, avec, en contrepartie, un risque hémorragique plus élevé (18, 19).

Ainsi, chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie à la suite d'un SCA avec ou sans élévation du segment ST, ne présentant pas de contre-indications, on utilisera préférentiellement le Prasugrel ou le Ticagrelor en association avec l'ASA, pour une durée d'un an minimum, en l'absence de complications hémorragiques.

En revanche, pour les patients ayant bénéficié de la mise en place d'un stent, mais n'ayant pas présenté de SCA, seul le Clopidogrel est à utiliser en association avec l'ASA selon les dernières recommandations (17).

La durée de cette bi-antiagrégation, dans l'angor stable, peut être ramenée à 1 mois suite à l'implantation d'un stent nu et 6 à 12 mois en fonction du type de stent actif, toujours selon l'ESC (16) (Annexe 3).

Les mécanismes d'action des principaux antiagrégants plaquettaires utilisés dans la pratique courante, à la suite d'une angioplastie, sont différents.

*Mécanisme d'action des différents antiagrégants plaquettaires (19, 20)*

*a. Action de l'Aspirine (Acide Acétylsalicylique, ASA)*

L'ASA bloque la synthèse du Thromboxane A<sub>2</sub>, puissant vasoconstricteur et inducteur de l'activation plaquettaire, en acétylant de façon irréversible l'enzyme COX-1. L'efficacité de l'ASA est immédiate. Son action est permanente durant toute la durée de vie de la plaquette. Une dose quotidienne de 75 mg d'ASA est suffisante pour induire une inactivation complète de la COX-1.

*b. Action des THIENOPYRIDINES, CLOPIDOGREL (CGL) et PRASUGREL (PGL)*

Les Thiénoypyridines agissent sur la voie de l'ADP. Ils n'ont pas une activité biologique directe car leur activation se fait par le foie via le cytochrome P450 (CYP 450) : ce sont des pro-drogues.

Le Clopidogrel et le Prasugrel se lient au récepteur P2Y<sub>12</sub> pour inhiber de façon sélective et irréversible la fixation de l'ADP sur ce récepteur et ainsi stopper l'activation du complexe GPIIb/IIIa. Ce mécanisme neutralise l'amplification de l'activation plaquettaire par l'ADP libérée.

Le Clopidogrel a une action progressive. La proportion de pro-drogue transformée en principe actif est faible : seulement 15%. De plus, cette transformation est soumise à des variations interindividuelles, qui expliquent les variations parfois observées au niveau de l'agrégabilité plaquettaire et qui ont donné naissance au concept de "résistance au CLOPIDOGREL". Cette variabilité est due en partie au polymorphisme génétique du CYP 450 qui est impliqué dans son activation métabolique. La dose efficace de Clopidogrel est habituellement de 75 mg par jour.

Le Prasugrel a une action plus rapide avec une inhibition plaquettaire moins variable que le Clopidogrel. En effet, contrairement au Clopidogrel, le Prasugrel est absorbé rapidement et transformé en principe actif après un premier passage hépatique. Ainsi, le Prasugrel est plus efficace que le Clopidogrel en terme de réduction des événements ischémiques après un SCA mais avec un risque hémorragique plus élevé (18).

c. Action du *CYCLO-PENTYL-TRIAZOLO-PYRIMIDINE*, le *TICAGRELOR (TGL)*

Le Ticagrelor est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12 : ce n'est pas une pro-drogue. Il est absorbé rapidement. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est plus importante, plus rapide et plus stable que pour le Clopidogrel.

Comme la fixation est réversible, la récupération plaquettaire est plus rapide à l'arrêt du traitement par Ticagrelor comparativement au Clopidogrel. Ainsi, l'étude PLATO a montré une diminution significative de la morbi mortalité liée aux causes vasculaire (SCA, AVC) chez les patients traités par Ticagrelor comparativement à ceux traités par Clopidogrel, et avec une tolérance hémorragique grave identique, bien que le nombre d'accidents non graves soit supérieur chez les patients traités par Ticagrelor comparativement à ceux traités par Clopidogrel (19).

Les autres traitements AAP sont peu utilisés en pratique courante.

### Mécanismes d'action des antiagrégants plaquettares

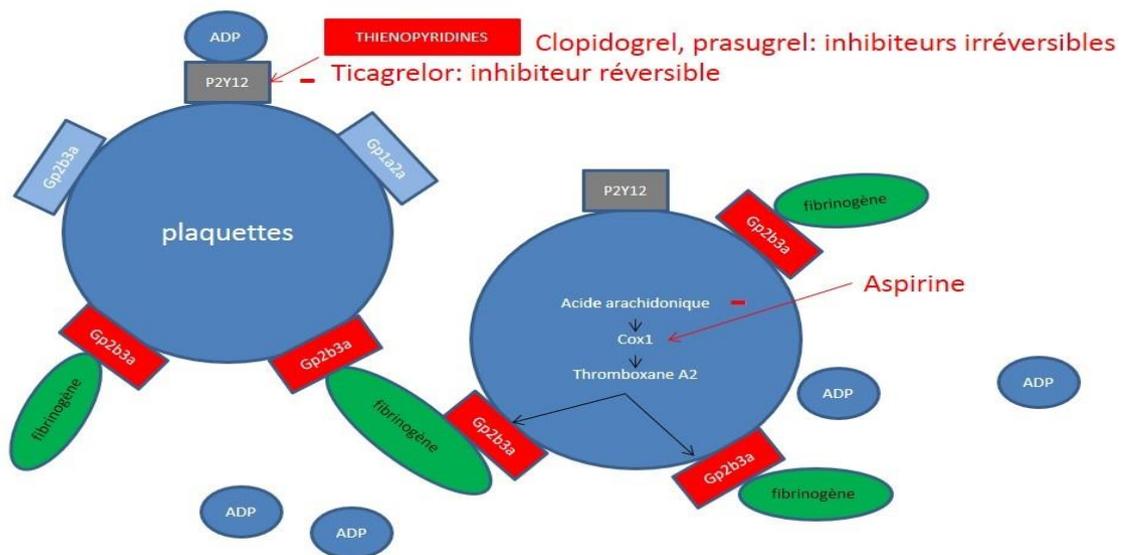


Figure 5. Mécanisme d'action des principaux traitements antiagrégants plaquettares

En plus des traitements médicamenteux de plus en plus efficaces, le développement de l'angioplastie coronaire a révolutionné la prise en charge de la maladie coronaire.

### **3. L'angioplastie coronaire : thrombose de stent et facteurs favorisants (21, 22)**

#### *a. Un peu d'histoire*

La première coronarographie interventionnelle, chez un patient éveillé, a été réalisée en 1977 à l'hôpital universitaire de Zurich par Andreas Grüntzig. Elle consistait à traiter une sténose de haut grade au niveau du segment proximal de l'artère interventriculaire antérieure par une angioplastie avec un ballon implanté dans un cathéter. Ce système rudimentaire avait été confectionné dans sa propre cuisine ! Cette technique par angioplastie au ballon a montré rapidement des limites avec des résultats incertains. En effet, on observait fréquemment une occlusion rapide de l'artère traitée, probablement liée en partie aux insuffisances des traitements antithrombotiques et au spasme coronaire, ainsi qu'à un taux élevé de resténose au niveau de la lésion traitée, due principalement au prolapsus de la plaque, à une prolifération des cellules néointimales et au remodelage constrictif secondaire à la procédure.

Pour lutter contre ces phénomènes, une nouvelle technique a été développée : l'angioplastie avec pose d'une prothèse métallique ou « STENT ».

La première implantation d'un stent métallique a été réalisée à Toulouse par Jacques Puel en mars 1986. Cette technique a, par la suite, permis de diminuer significativement le taux de resténose post procédure, en luttant contre le remodelage constrictif et en augmentant le diamètre de la lumière des vaisseaux par inhibition du rappel élastique de la paroi artérielle. Cependant, cette procédure a elle aussi montré des limites, dont une principale : la thrombose aiguë ou subaiguë de stent.

Avec le développement des traitements antiagrégants plaquettaires et la généralisation de la bi-antiagrégation plaquettaire, ce risque a pu être contrôlé même s'il persiste des événements cliniques dont la fréquence diminue constamment.

En effet, suite aux travaux de plusieurs équipes, dont une française avec notamment Paul Barragan au début des années 90, on a assisté à un tournant majeur dans la compréhension des phénomènes de thrombose de stent. Il préconisait de mettre en place une bi-antiagrégation plaquettaire synergique par Aspirine et Ticlopidine (inhibiteur du récepteur de l'ADP responsable de l'adhésion et l'agrégation plaquettaire), plutôt que les traitements anticoagulants utilisés à l'époque, à la suite de l'implantation d'un stent pour limiter le processus de thrombose.

Finalement, à partir de 1999, l'association ASA, Clopidogrel est devenu le gold standard après toute implantation d'un stent suite à une procédure d'angioplastie.

Après avoir diminué les phénomènes de thrombose, une deuxième limite à cette technique d'angioplastie est apparue : la resténose intra-stent.

En effet, l'implantation d'une prothèse métallique au niveau de la paroi artérielle induit un traumatisme responsable d'une réaction inflammatoire précoce. Cette réaction est suivie par le développement d'une hyperplasie néo-intimale. Les mailles du stent dilacèrent la paroi artérielle au niveau de la plaque d'athérosclérose et de son centre lipidique, mais aussi au niveau de la média sous-jacente, provoquant un épaissement intimal proportionnel à la sévérité de l'agression de la paroi artérielle.

Pour lutter contre ce phénomène d'hyperplasie intinale intra-stent, de nouveaux stents dit « actifs » ont été développés contenant une substance pharmacoactive (paclitaxel et sirolimus) dont l'objectif principal est de lutter contre la resténose. Le premier stent « actif » a été implanté en décembre 1999 par Edouardo Sousa à Sao Paulo.

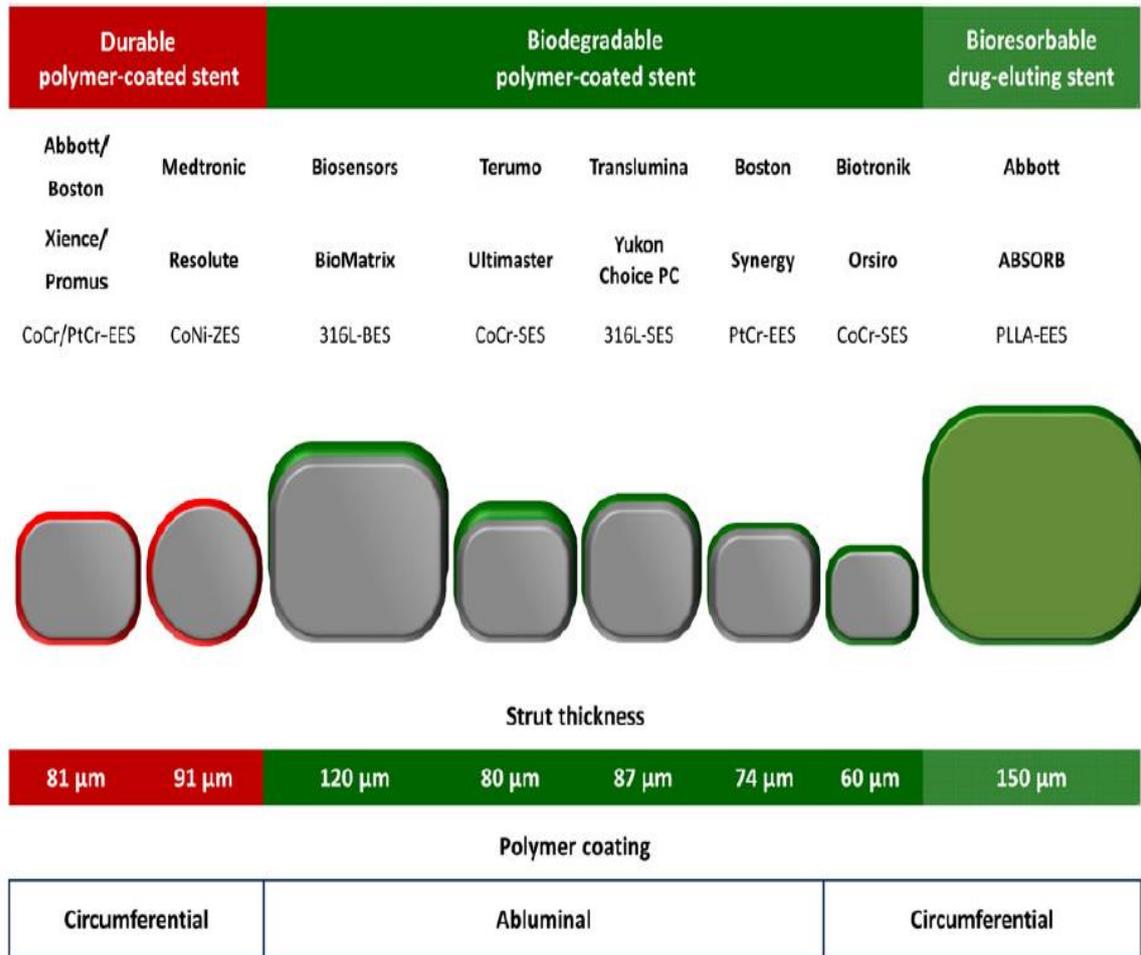
Avec le développement de l'angioplastie avec implantation de stent « actif », le phénomène de resténose a grandement diminué mais le problème du risque de thrombose tardive s'est posé.

Celui-ci a été attribué initialement à un retard d'endothélialisation. Avec les stents de nouvelle génération, on a pu contrôler ce processus. L'apparition des stents de troisième génération, composés d'un polymère biodégradable, a permis d'obtenir les avantages du stent actif à court terme (diminution du phénomène de re-sténose) et de ceux du stent nu à moyen et long terme (diminution de la thrombose tardive).

Ainsi, le taux de thrombose suite à une procédure d'angioplastie avec implantation d'un stent actif a été divisé par dix avec l'arrivée des stents de nouvelle génération et l'apparition des nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires.

L'évolution technologique se poursuit avec l'arrivée de stents totalement résorbables permettant d'espérer la restitution à long terme d'une physiologie artérielle quasi-normale.

La part de l'angioplastie dans les procédures de revascularisation n'a cessé de prendre de l'ampleur au cours de ces 20 dernières années, passant de 40 à 80% entre 1990 et 2010. Avec le développement des plateformes de stents (métalliques et/ou polymères biodégradables), l'angioplastie tend à s'améliorer. L'amélioration des traitements antithrombotiques et la meilleure compréhension des phénomènes de résistance au Clopidogrel ont aussi permis de mieux appréhender la maladie coronaire.



BES, biolimus-eluting stent; CoCr, cobalt chromium; CoNi, cobalt Nickel; EES, Everolimus-Eluting stent; PtCr, platinum chromium; SES, Sirolimus-eluting stent; ZES, Zotarolimus-eluting stent.

Figure 6. Caractéristiques des principaux stents utilisés en fonction de leur plateforme (21)

*b. Thromboses de stents : Incidence et mécanisme*

En 2006, un groupe d'experts de l'Academic Research Consortium (ARC) a établi une classification pour les thromboses de stents à partir de plusieurs essais randomisés. Cette classification dissociait les thromboses certaines, confirmées angiographiquement ou après une autopsie, des thromboses probables ou possibles. En plus, elle tient compte du délai entre la pose du stent et la survenue de l'événement en définissant plusieurs catégories : délai précoce de 0 à 30 jours, délai tardif de 31 à 360 jours et très tardif au-delà de 361 jours (23). Elle est résumée dans le tableau suivant :

Classes	Définitions
Thrombose certaine	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Confirmation angiographique basée sur le flux TIMI et un au moins des paramètres suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>● Récidive de symptômes ischémiques au repos.</li><li>● Apparition de modifications électrocardiographiques.</li><li>● Elévation puis décroissance typique des marqueurs de myolyse.</li></ul></li><li>2. Confirmation autopsique de la thrombose ou démonstration histologique de fragments thrombotiques après thrombo-aspiration.</li></ol>
Thrombose probable	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Décès inexpliqué au cours des 30 premiers jours.</li><li>2. Infarctus myocardique dans le territoire correspondant à l'implantation du stent sans confirmation angiographique.</li></ol>
Thrombose possible	Tout décès inexpliqué survenu au-delà de J30 (et la fin de l'essai clinique pour les thromboses évaluées dans des études).

*Figure 7. Classification des thromboses de stents selon l'ARC (23)*

Au cours des dernières années, l'incidence des thromboses de stents diminue de plus en plus avec les nouvelles thérapies antithrombotiques et les nouvelles générations de stent actif.

Une récente revue des études randomisées montrait une incidence des thromboses de stents actifs inférieure à 1% des procédures à 1 an (23).

Le risque de thrombose de stent reste important tant qu'une ré-endothélialisation harmonieuse n'est pas obtenue. Celle-ci se produit essentiellement au cours de la première année pour les stents pharmacoactifs, d'où la nécessité d'une bi-antiagrégation plaquettaire.

Facteurs "Patient"	Age, sexe féminin. Diabète, syndrome inflammatoire, insuffisance rénale, syndromes coronariens aigus. Compliance thérapeutique. Chirurgie non programmée. Variabilité individuelle de réponse aux antiplaquettaires, incompatibilités médicamenteuses.
Facteurs "Stents"	Longueur, diamètre, lésions complexes, polymère, drogue pharmacoactive, malapposition tardive.
Facteurs "Techniques"	Malapposition, dissection résiduelle, stenting direct?

Figure 8. Facteurs favorisant les thromboses de stents (23)

Plusieurs facteurs peuvent favoriser la thrombose de stent. Ils sont généralement répartis en trois catégories selon qu'ils soient dépendants du patient, du stent ou de la procédure d'implantation du stent. Ainsi, en fonction du type de lésion (bifurcation, longueur de la lésion, petit diamètre du vaisseau) ou du stent (stent actif de première génération), le risque de thrombose de stent est plus important. A noter que l'activité physique n'est pas répertoriée comme un facteur favorisant les thromboses de stent.

De plus, l'hyperréactivité plaquettaire est un facteur prédictif important des thromboses de stent. En effet, les patients avec une réponse insuffisante aux traitements antiagrégants plaquettaires ont un risque plus important de survenue de thrombose et d'événements cliniques majeurs.

Concernant les thromboses de stents précoces, plusieurs études ont montré que les facteurs les plus déterminants sont la complexité de la lésion, l'hyperréactivité plaquettaire sous traitement et le type de stent utilisé.

Pour les thromboses tardives, les facteurs de risques du patient comme le diabète ou la réduction de la FEVG sont plus importants, même si la complexité de la lésion et l'hyperréactivité plaquettaire jouent un rôle dans ce processus. Le type de stent, et en particulier les substances pharmacoactives présentes dans les stents semblent avoir un rôle important dans la survenue des thromboses tardives. En effet, ces substances induiraient une réaction inflammatoire sur le long terme qui favoriseraient ces mécanismes tardifs. Les nouvelles substances pharmacoactives utilisées dans les stents actifs, et la structure même de ces stents (plus fine et moins érosive) de dernières générations, paraissent diminuer ce phénomène.

A l'heure actuelle, les thromboses de stents restent une complication rare mais dramatique de la technique d'angioplastie avec une morbi-mortalité élevée (20 à 40%), d'autant que cette technique a élargi ses indications aux lésions proximales, telles que le tronc coronaire gauche.

#### **4. L'activité plaquettaire au cours d'un exercice physique**

En plus des problèmes liés à la technique d'angioplastie, indépendamment de l'effort, il existe des modifications de l'activité plaquettaire que l'on observe spécifiquement au cours d'un exercice physique, que cela soit chez l'individu sain ou chez le patient coronarien.

S'il est admis que l'activité physique est bénéfique pour la santé, avec une réduction importante du risque cardiovasculaire, des événements thrombotiques sont régulièrement décrits à la suite d'un exercice physique intense. En effet, des cas d'événements cardiovasculaires, en particulier des SCA ou des AVC sont rapportés à la suite de compétitions sportives pouvant laisser penser que l'activité physique peut être responsable de rupture de plaque de plaque éventuellement associée à un état physiologique pro-agrégant pouvant favoriser la survenue d'événements cardio-vasculaires (24). Chez le patient coronarien en particulier, il a été suggéré que cet état d'hyperagrégation pouvait favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires (25, 26).

De nombreuses études ont été menées dans le but d'étudier la coagulation durant l'activité physique et plus particulièrement l'agrégation plaquettaire. Ainsi il a été démontré que le profil hémostatique est fortement influencé par l'âge, le sexe ou l'entraînement à l'effort (24). Il dépend aussi de l'intensité et de la durée de l'exercice physique. Enfin, plusieurs études ont montré que les mécanismes d'activation plaquettaire sont différents chez les patients sains et chez les patients présentant déjà des lésions d'athérosclérose (25).

##### *a. Exercice physique et comptage des plaquettes*

Au cours d'un effort, on observe une augmentation du nombre de plaquettes dans la circulation sanguine. Cette augmentation est en corrélation avec l'intensité de l'exercice mais peu avec sa durée. Le mécanisme responsable de l'élévation du nombre de plaquettes semble secondaire à une contraction de la rate sous l'effet de la stimulation adrénérgique observée au cours de l'effort : elle va ainsi libérer les plaquettes stockées à l'intérieur de cet organe (24, 25).

*b. Exercice physique aigu et activation plaquettaire*

Les résultats des différents travaux visant à étudier les mécanismes de l'activation plaquettaire au cours d'un effort sont variables. En effet, l'activation plaquettaire au cours d'un effort physique est dépendante de nombreux facteurs parmi lesquels on retrouve la durée et l'intensité de l'effort ainsi que l'aptitude physique du patient. L'activation plaquettaire au cours d'un exercice est donc variable en fonction des individus. Ainsi, on observera une augmentation plus importante de l'activité agrégante chez les patients sédentaires ou chez les patients coronariens, que chez les patients sportifs, pour un même effort physique (25, 26).

Pour étudier l'activation plaquettaire chez l'individu sain, au cours d'un exercice physique, des études ont mesuré différents facteurs de l'activation plaquettaire en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice. Certaines études se sont concentrées sur la mesure du taux de P-Sélectine, d'ADP, de collagène ou d'adrénaline. D'autres études plus récentes se sont intéressées aux marqueurs béta-thromboglobuline et PF4, qui sont des facteurs présents dans les granules intra-plaquettaires et qui sont libérés lors de l'activation de ceux-ci (25, 26).

Quelle que soit la technique utilisée, on note des discordances assez importantes entre les résultats des différentes études, notamment car les tests *in vitro* ne reflètent pas toujours l'activité plaquettaire *in vivo* lors d'une activité physique.

De manière générale, il semble que plus l'effort est intense, plus les plaquettes sont activées et plus l'agrégation plaquettaire est importante. De même, les efforts de résistance augmenteraient plus facilement l'activité plaquettaire que les efforts d'endurance.

Plusieurs processus sont responsables de cet accroissement de l'activité plaquettaire au cours d'un exercice physique intense chez l'individu sain : l'augmentation des forces de cisaillement sur les vaisseaux sanguins, du taux de catécholamines sanguin et de la température corporelle, l'hémoconcentration ou encore l'accumulation d'acide lactique.

En revanche, les mécanismes d'activation plaquettaire au cours d'un effort sont un peu différents chez les patients coronariens. La réalisation d'un effort entraîne quasi systématiquement une stimulation des plaquettes conduisant à une hyperagrégation plaquettaire.

Plusieurs études ont montré que l'ASA ne permet pas de prévenir cette stimulation de l'activation plaquettaire causée par l'effort, que cela soit chez le patient coronarien ou chez le patient sain (27).

Les mécanismes à l'origine de cet état d'hyperagrégation chez les patients coronariens au cours d'un effort sont encore mal compris. Une hypothèse est que les patients avec des anomalies cardiovasculaires présenteraient une vasculopathie chronique marquée par un dysfonctionnement endothélial. En plus, les thrombocytes présents dans les plaques d'athérome, au niveau des sténoses artérielles, auraient un effet pro-agrégant. Enfin, la présence d'un environnement pro-oxydatif et pro-inflammatoire chez le patient coronarien, participerait probablement à la majoration de l'activation plaquettaire.

### *c. Entraînement à l'effort et activation plaquettaire*

La pratique d'une activité physique régulière d'endurance est considérée comme un facteur protecteur vis à vis des maladies cardiovasculaires. En effet, il semble que l'exercice physique permette un meilleur équilibre de l'hémostase avec une atténuation des mécanismes de thrombogénèse et une amélioration des mécanismes fibrinolytiques.

Une revue de la littérature montrait que la réalisation d'un entraînement d'intensité modérée diminuait l'activation plaquettaire au repos et en réponse à un exercice aigu, chez les patients sédentaires. De plus, ces phénomènes étaient réversibles à l'arrêt de l'entraînement. Pour expliquer ces mécanismes, les auteurs expliquent que la pratique d'une activité physique régulière entraînerait une amélioration des capacités antioxydantes avec une augmentation des taux de NO circulants, ce qui permet de moduler la fonction plaquettaire (26, 27).

Il semble aussi que la pratique d'une activité physique régulière permette de diminuer l'augmentation de l'agrégation plaquettaire que l'on observe avec le vieillissement.

Enfin, chez le patient coronarien, la pratique d'un entraînement à l'effort à intensité modérée, n'augmente pas significativement le risque de survenue d'un événement ischémique.

## 5. Les différents tests biologiques évaluant l'agrégation plaquettaire

Pour étudier les mécanismes de l'adhésion, l'agrégation et l'activité plaquettaire, plusieurs tests sont disponibles.

Nous avons vu le rôle central des traitements antiagrégants plaquettaires dans la prise en charge de la maladie athéromateuse, en particulier à la suite d'une angioplastie. Grâce au développement des tests assez simples d'antiagrégation plaquettaire, il a pu être mis en évidence qu'il existait une réponse individuelle pour chaque patient aux différents traitements, avec notamment l'apparition du concept de patient "résistant au Clopidogrel", ou tout du moins hyporépondeur à cette molécule (28, 29).

Le développement de nouvelles molécules antiagrégantes a permis de diminuer le nombre d'événements thrombotiques. Il est donc naturel de se demander si l'utilisation de ces tests en routine peut avoir un intérêt thérapeutique, pour le choix du traitement antiagrégant plaquettaire. En effet, l'hypothèse est que si des tests d'antiagrégation plaquettaire étaient pratiqués pour chaque patient, ils permettraient de mettre en place LE traitement (ou LA posologie du traitement) le plus efficace pour éviter la survenue d'un événement thrombotique et avec le plus faible risque hémorragique pour le patient : « un traitement à la carte ».

### Les différents tests d'AAP (28, 29)

Il existe de nombreux tests d'antiagrégation plaquettaire disponibles qui explorent les différentes voies de ces mécanisme biologiques. Ce nombre important explique parfois la discordance entre les résultats observés dans les différentes études. En effet, l'efficacité biologique d'un traitement antiagrégant plaquettaire peut varier d'un test à l'autre. Pour être validé, le test doit montrer une relation objective avec la survenue ou la prévention des événements cliniques thrombotiques, ischémiques ou hémorragiques et avoir une certaine facilité d'utilisation. On distingue plusieurs techniques de mesures en fonction des différents tests.

*Light Transmission Agregometry (LTA) :*

C'est le test le plus ancien considéré comme le « Gold Standard historique ». Il permet de tester l'aspirine et les thiénoxyridines. L'agrégation plaquettaire est mesurée en analysant la transmission de la lumière à travers du plasma riche en plaquettes obtenu après centrifugation de sang complet. Après l'adjonction d'un agoniste plaquettaire (ADP), la formation d'agrégats plaquettaires augmente la transmission lumineuse. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'agrégation maximale après cinq minutes (en %). C'est un test assez laborieux qui demande plusieurs manipulations par l'opérateur et qui manque de standardisation.

*Le VASP (cytométrie de flux ou ELISA) :*

Ce test explore spécifiquement la fonction du récepteur P2Y12. La *vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)* est une protéine plaquettaire intracellulaire qui n'est pas phosphorylée en condition basale. La VASP est phosphorylée si une thiénoxyridine est utilisée. La mesure de la phosphorylation peut se faire par cytométrie de flux ou méthode ELISA. Le résultat est exprimé en indice de réactivité plaquettaire (PRI, en %).

*Le PFA 100 (temps d'occlusion veineux) :*

Ce test est validé uniquement pour l'Aspirine. C'est un test intéressant car il se déroule en condition de flux. Il mime le phénomène d'hémostase primaire en condition *in vitro*. Du sang total est transféré dans de petites cartouches, est aspiré dans une sorte de « lésion simulée » (petit trou dans un tube recouvert de collagène) et on mesure le temps nécessaire à l'occlusion de cette lésion : c'est le temps d'occlusion veineux.

*L'agrégométrie sur sang total, Multiplate :*

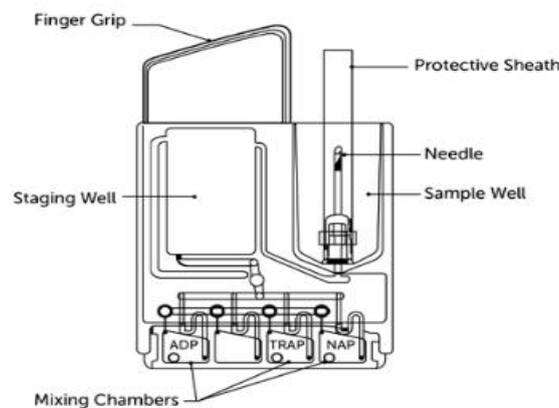
C'est un test sur sang total, rapide, sans préparation. Il est donc plus simple que le LTA. Il utilise l'impédance pour mesurer l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes activées se lient aux électrodes ce qui fait varier l'impédance. Il permet de tester à la fois la fonction plaquettaire globale, la réponse à l'aspirine et aux inhibiteurs du récepteur P2Y12 en fonction du réactif utilisé.

***Le VerifyNow P2Y12 (AccuMetrics, USA) (30) :***

C'est un test « bed side », développé pour l'évaluation de la fonction spécifique du récepteur P2Y12 : il mesure le blocage du récepteur P2Y12 par les différents traitements (Thiénopyridines et Ticagrelor). Il est rapide, simple d'utilisation et peut être réalisé au lit du patient.

C'est un système de détection optique basé sur la détection turbidimétrique qui mesure l'agrégation induite par les plaquettes. Il est composé d'un instrument, d'une cartouche jetable et du matériel de contrôle de qualité. L'instrument gère l'ensemble de la séquence de test, la température, le mélange réactif-échantillon : il détermine le degré de la fonction plaquettaire et affiche le résultat.

Chaque cartouche à usage unique contient une préparation de lyophilisée de billes recouvertes de fibrinogène humain, des activateurs plaquettaires et un tampon. L'échantillon du patient se présente sous la forme de sang total anticoagulé qui est automatiquement distribué dans la cartouche par l'instrument.



*Figure 9. Système de mesure et Cartouche VerifyNow P2Y12 (30)*

Le test se base sur la capacité des plaquettes activées à se lier au fibrinogène. Les microparticules recouvertes de fibrinogène s'agrègent dans le sang total en proportion du nombre de récepteurs GP IIb/IIIa plaquettaires exprimés. La transmission lumineuse augmente lorsque les plaquettes activées agrègent les billes recouvertes de fibrinogène. L'instrument mesure le changement du signal optique et exprime les résultats en unité de réaction au *P2Y12* (*P2Y12 Reaction Units* ou PRU).

La vitesse d'agrégation des microbilles est plus rapide et plus reproductible si les plaquettes sont activées. Ainsi, dans le premier canal de mesure de la cartouche, deux réactifs sont incorporés :

- le réactif adénosine-5-diphosphate (ADP) pour déclencher l'activation plaquettaire en stimulant les récepteurs de type P2Y.
- la prostaglandine E1 (PGE1 pour augmenter la spécificité du résultat PRU et mieux refléter l'agrégation plaquettaire induite par le seul récepteur P2Y12 (inhibition de l'action induite par l'ADP sur le récepteur P2Y1 par blocage de la mobilisation de Ca<sup>2+</sup>).

Dans un deuxième canal de mesure (canal de référence) deux autres activateurs sont incorporés : il s'agit du peptide activant le récepteur de la thrombine PAR1 Iso-TRAP (*Iso-Thrombin receptor activating peptide*) et du PAR4-AP (*PAR4-activating peptide*) qui active le récepteur PAR4. Ils stimulent fortement les plaquettes malgré le blocage du récepteur P2Y12 par les thiéno-pyridines et reflètent ainsi la réactivité plaquettaire basale, indépendamment de l'inhibition du récepteur P2Y12. L'instrument mesure le changement de la transmission dans ce canal, calcule la fonction plaquettaire de référence de l'échantillon et compare alors les résultats des deux canaux de mesure pour exprimer le pourcentage d'inhibition entre les réponses à l'Iso-TRAP/PAR4 et en réponse à l'ADP-PGE1.

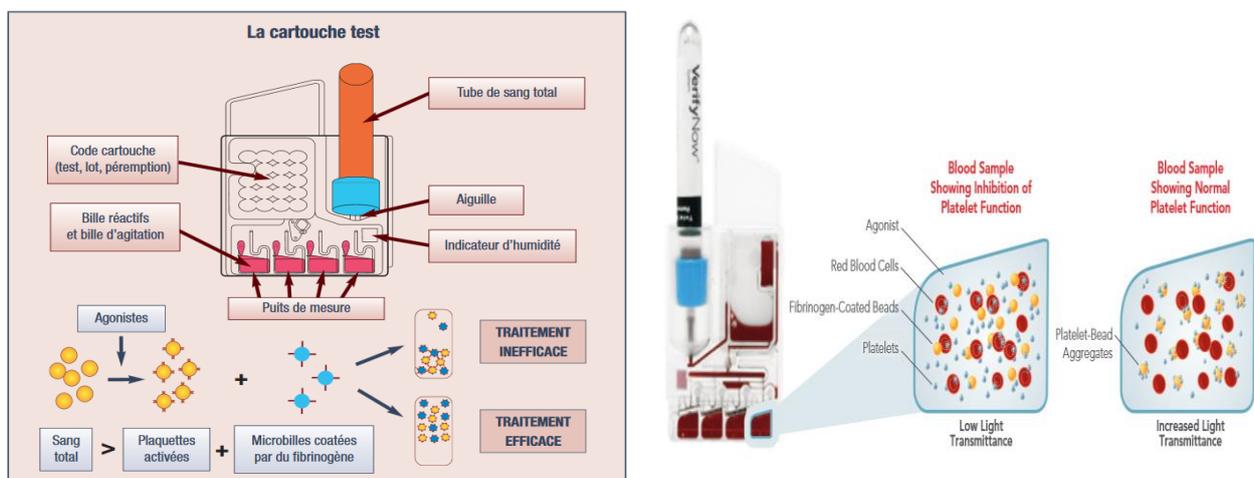


Figure 10. Principe de fonctionnement du test Verify Now P2Y12 (30)

De cette façon, le test VerifyNow P2Y12 permet d'obtenir trois types de résultats pour chaque test :

- le résultat BASE PRU (BASE) : mesure indépendante basée sur le taux et l'étendue de l'agrégation plaquettaire dans le canal de référence TRAP. Il sert à estimer la fonction plaquettaire de référence du patient, indépendamment de l'inhibition du récepteur P2Y12.
- les unités de réaction au P2Y12 (PRU) qui expriment la quantité d'agrégation induite par le récepteur P2Y12 spécifique des plaquettes. Elles sont calculées en fonction du taux et de l'étendue de l'agrégation plaquettaire dans le canal ADP.
- le pourcentage d'inhibition (%) : correspond au pourcentage de variation à partir de l'agrégation de référence. Il est calculé à partir du résultat PRU et du résultat base PRU selon la formule :  $\% \text{ inhibition} = (\text{BASE} - \text{PRU}) / \text{BASE} * 100$  (30).

Grâce aux différentes études, des valeurs seuils de PRU ont pu être définies pour marquer un effet antiplaquettaire pharmacodynamique d'un inhibiteur P2Y12, des taux réduits de thromboses, des taux accrus d'hémorragie ou encore un risque plus élevé d'hémorragie grave (31, 32, 33).

Ainsi, des valeurs PRU < 208 représentent une preuve tangible de la présence d'un effet antiplaquettaire pharmacodynamique d'un inhibiteur P2Y12.

Des valeurs PRU < 208 sont aussi associées à des taux réduits de thromboses et des taux accrus d'hémorragie, en lien avec la présence de l'effet inhibiteur P2Y12.

Des valeurs PRU < 85 sont associées au risque plus élevé d'hémorragie grave (33, 34).

Si le résultat BASE est inférieur à 100, les résultats du test VerifyNow P2Y12 ne sont pas valides.

Dans les différentes études qui utilisent le VerifyNow comme test de référence, seule la valeur PRU est observée. La valeur Base PRU et le pourcentage d'inhibition ne sont pas décrits dans les différents résultats (30, 31, 32, 33).

Selon le comité d'expert de l'ESC de 2013 sur l'utilisation des tests d'antiagrégation plaquettaire, il est préconisé d'employer plutôt le VerifyNow ou le Multiplate en pratique, qui sont bien standardisés et assez simples d'utilisation (34).

Plusieurs études randomisées (GRAVITAS (35), ARCTIC (36), TRIGGER-PCI (37)) ont été développées ces dernières années pour rechercher l'apport de ces tests standardisés dans le choix d'une thérapeutique adaptée individuellement au patient. Ces études n'ont pas fait la preuve de l'efficacité des ajustements thérapeutiques réalisés en fonction des résultats des tests d'agrégation pour diverses raisons. La raison principale est que ces études ont été réalisées sur des patients coronariens stables avec un faible risque de survenue d'événement ischémique. Il est donc difficile de mettre en évidence un bénéfice lié à un ajustement du traitement (26, 27).

Ainsi, l'étude **TRIGGER**, qui devait comparer l'action du Clopidogrel et du Prasugrel chez les patients avec PRU > 208, a été arrêtée avant terme en raison du faible taux d'événements survenus dans le groupe Clopidogrel (2% sur les 450 patients) car il y avait peu de chance de mettre en évidence un bénéfice à l'introduction du Prasugrel chez les patients avec un Verify Now négatif (PRU > 208) (37).

L'étude **GRAVITAS**, quant à elle, n'a pas démontré l'intérêt de l'utilisation de ces tests car l'adaptation de la posologie de Clopidogrel, en cas de test négatif, n'a pas permis d'augmenter l'efficacité de la molécule (35). En revanche, il ressortait dans ce travail que les patients mauvais répondeurs avaient un pronostic plus péjoratif que ceux avec une réponse adaptée au Clopidogrel.

L'étude **ARCTIC**, première étude randomisée, contrôlée, étudiant l'utilité du VerifyNow dans la prescription personnalisée d'un traitement antiplaquettaire en fonction de l'activité plaquettaire, s'est aussi révélée négative (36). En effet, le taux d'événements cardiovasculaires était identique entre les patients traités de manière individualisée, selon les résultats du Verify Now et ceux traités sans monitoring.

A l'heure actuelle, l'utilisation de ces tests n'est donc pas recommandée en routine même s'il est démontré qu'une hyperréactivité plaquettaire au Clopidogrel augmente le risque d'événements thrombotiques. Un des axes de recherche pour l'avenir est l'identification de facteurs prédictifs de résistance au Clopidogrel, qui permettrait de proposer un traitement individualisé. Ces facteurs prédictifs pourraient être à la fois cliniques, biologiques (résultats des tests d'agrégation plaquettaire) et génétiques. Pour les facteurs génétiques, les résultats contradictoires des différentes études sur le rôle de l'allèle CYP2C19P\*2 ne permettent pas d'obtenir un consensus sur l'utilisation de ces tests.

Plus récemment, l'étude **ANTARCTIC** (Congrès ESC 2016) réalisée chez les patients de 75 ans et plus (population à risque) s'est elle aussi révélée négative (38). Elle ne montrait aucun bénéfice à la réalisation d'un test de réactivité plaquettaire avec ajustement éventuel du traitement pour prévenir la survenue des événements thrombotiques ou hémorragiques.

## **6. Un exemple d'activité physique chez le patient coronarien : la réadaptation cardiaque (RC)**

La RC est une indication de choix dans la prise en charge de la maladie coronarienne, en particulier après un SCA (Classe I Grade A) mais aussi après une angioplastie programmée ou dans l'angor stable (Classe I Grade B). La prescription de la RC fait partie des critères de qualité requis par l'HAS dans la prise en charge des patients après un SCA dans le cadre de leur parcours de soins (4, 39).

En effet, le bénéfice de l'activité physique en RC, en prévention secondaire, chez le patient coronarien est important avec une diminution de la mortalité cardiaque de 26 % et de 20 % pour la mortalité globale.

La RC est basée sur 3 axes principaux :

- le réentraînement physique
- l'optimisation thérapeutique
- l'éducation thérapeutique

Le bénéfice global de l'entraînement physique passe par une action sur différents sites (40) :

- le cœur avec une amélioration de la perfusion myocardique et une diminution de l'ischémie myocardique par un recul du seuil ischémique.

- les vaisseaux avec une meilleure vasodilatation et une restauration de la vasomotricité artérielle et de l'angiogénèse au niveau de l'arbre vasculaire coronaire.

- le système nerveux autonome avec une diminution du taux de noradrénaline circulant et de l'activité sympathique et une augmentation de l'activité parasympathique.

- le muscle avec une augmentation du débit sanguin local, de la capacité oxydative du muscle et de l'endurance musculaire.

- les poumons avec une augmentation de la ventilation maximale volontaire.

Avant de démarrer le réentraînement à l'effort, une stratification du risque évolutif est nécessaire. Elle repose sur une évaluation clinique complète et un bilan paraclinique avec une échocardiographie et une épreuve d'effort, éventuellement couplée à une analyse des échanges gazeux. Une fois le risque évalué, un programme personnalisé d'entraînement physique est mis en place, basé sur la détermination du premier seuil ventilatoire.

Le reconditionnement à l'effort est basé essentiellement sur une activité physique « aérobie » à forte composante dynamique, sollicitant « l'endurance ». Ce programme d'endurance peut être réalisé à intensité constante, avec un effort sous maximal prolongé (20 à 45 minutes), ou à intensité intermittente (interval training), avec une alternance d'efforts de haute intensité pendant une courte période et des phases de récupération active (80 % à 90 % de la puissance active, 20 % à 30 % de la puissance maximale aérobie). Pour cet entraînement, on utilise différents types d'appareils (vélo, tapis roulant, stepper...) ainsi que des activités de parcours en plein air (avec par exemple des parcours de marche). Des activités comme la gymnastique au sol ou en milieu aquatique sont également possibles.

En plus, un entraînement en résistance dynamique peut être associé pour permettre d'effectuer le renforcement musculaire et la musculation segmentaire et ainsi augmenter la force musculaire.

Classiquement, chaque séance comporte une phase d'échauffement de 5 à 10 minutes, une phase de travail de 30 à 45 minutes et une phase de récupération de 5 à 10 minutes. La périodicité optimale des séances est de 3 à 5 par semaine, avec un nombre minimal de 20 séances pour obtenir une amélioration significative des capacités fonctionnelles. Au fur et à mesure de la progression, le niveau est réajusté en fonction de la tolérance avec une évaluation faite à partir de plusieurs échelles.

### **III. Matériel et Méthode**

Nous avons donc utilisé ces séances d'exercice physique pour étudier l'activité plaquettaire spécifique du récepteur P2Y12 chez les patients coronariens sous bi-antiagrégation plaquettaire.

#### **A. Objectifs**

L'objectif principal de l'étude était de mesurer les variations de l'activité plaquettaire, sur la voie du récepteur P2Y12, au cours d'un exercice physique, chez les patients admis en RC, sous bi-AAP, en fonction de leur traitement inhibiteur P2Y12 (Clopidogrel, Prasugrel et Ticagrelor).

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- étudier le rôle du réentraînement à l'effort, en comparant les variations de l'activation plaquettaire sur le récepteur P2Y12 au repos et à l'effort, avant et après le programme de réentraînement.
- observer l'action des différents traitements antiplaquettaires (Clopidogrel, Prasugrel et Ticagrelor) sur l'activité du récepteur P2Y12, au repos et au cours d'un exercice.

#### **B. Population**

Au travers d'une étude prospective observationnelle descriptive, nous avons inclus des patients consentants, âgés de plus de 18 ans, atteints d'une coronaropathie, traités par double antiagrégation plaquettaire et admis dans le centre de RC ambulatoire du CHU Haut Lévêque entre avril 2015 et avril 2016.

Le nombre de patients inclus a été prédéterminé par le budget recueilli pour réaliser une quarantaine de tests (coût unitaire du test 40 euros), soit 15 patients répartis de façon homogène avec 5 patients sous Clopidogrel, 5 patients sous Prasugrel et 5 patients sous Ticagrelor.

Il n'y avait pas de critère d'exclusion, en dehors des patients ayant déjà présenté une thrombose de stent.

L'ASA étant le traitement commun de tous les coronariens, nous utiliserons le deuxième traitement AAP pour désigner les groupes de patients.

Après information du patient avec le début de la RC, le consentement écrit du patient a été recueilli par la signature d'un formulaire (Annexe 4).

## C. Paramètres évalués

Critères évalués :

**Le critère principal d'évaluation** était la variation de l'activité biologique du récepteur plaquettaire P2Y<sub>12</sub>, au cours d'un exercice physique, mesuré par le test Verify Now P2Y<sub>12</sub>.

**Les critères secondaires** concernaient :

- l'effet du réentraînement sur l'activité biologique du récepteur P2Y<sub>12</sub>, au repos et à l'effort.
- l'action des différents traitements antiplaquettaire (Clopidogrel, Prasugrel et Ticagrelor) sur l'activité biologique du récepteur P2Y<sub>12</sub>, au repos et au cours de l'exercice.

## D. Réadaptation cardiaque

Les candidats bénéficiaient de la RC dans le cadre de la prise en charge d'un SCA ou d'une cardiopathie ischémique. Elle était organisée en 20 séances ambulatoires (2 à 3 par semaine) incluant 30 minutes de réentraînement aérobic individualisé sur vélo (protocole fractionné ou à charge constante en fonction de l'appréciation du cardiologue réadaptateur), de séances de gymnastique et de marche.

## E. Protocole d'étude et test utilisé

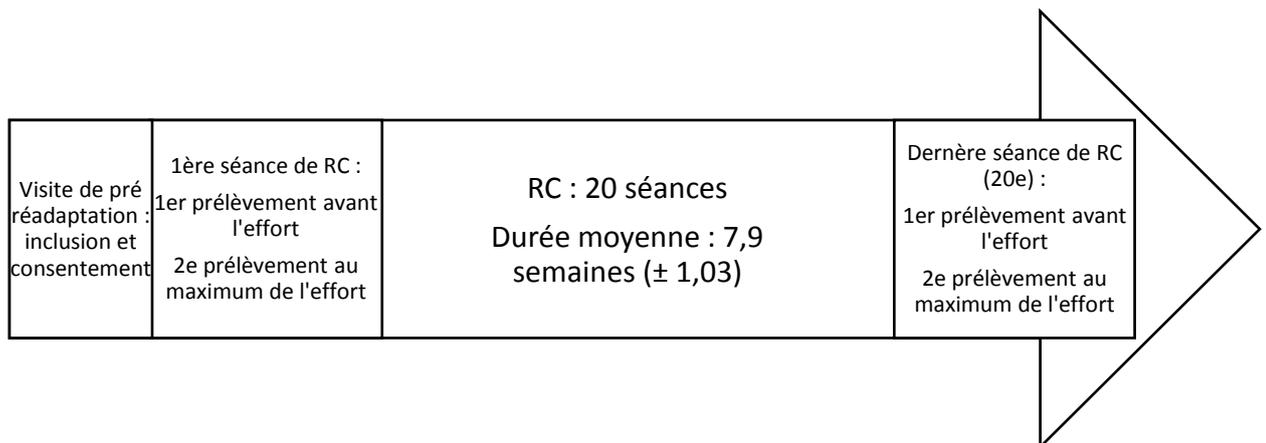


Figure 11. Schéma récapitulatif du protocole d'étude

Lors de la première séance de réadaptation cardiaque, deux prélèvements sanguins ont été réalisés :

- au repos
- à la fin de l'effort maximal, après une session de 30 minutes d'entraînement en moyenne, avant la phase de récupération.

Le même protocole de prélèvement a été mis en place lors de la dernière séance des 20 séances de RC :

- au repos
- à la fin de l'effort maximal, après une session de 30 minutes d'entraînement en moyenne, avant la phase de récupération

Sur chacun des prélèvements, un test VerifyNow P2Y12 a été réalisé, permettant ainsi de mesurer le degré d'inhibition du récepteur P2Y12.

Pour étudier l'activité du récepteur P2Y12 au cours d'un exercice physique, nous avons comparé les différents paramètres (BASE PRU et PRU) pour toutes les sessions, avant un effort et au maximum de l'effort, indépendamment du réentraînement (n=27 tests).

Pour analyser le rôle du réentraînement à l'effort, nous avons ensuite confronté les différentes données, au repos puis à l'effort, pour chaque patient avant et après les 20 séances de RC (2 à 3 par semaine pour une durée moyenne 7,9 semaines).

Pour comparer l'action des différents traitement AAP sur la voie du récepteur P2Y12 au cours d'un effort, nous avons observé l'action du Clopidogrel (10 tests) d'un côté et du Prasugrel et du Ticagrelor de l'autre (17 tests), sur ce récepteur au cours d'un effort et nous avons ensuite comparé les variations de cette activité en fonction du traitement utilisé (27 tests).

Enfin, nous avons mesuré l'action spécifique des deux groupes de traitement sur le récepteur au repos, pour vérifier si l'action des nouveaux traitements AAP est significativement plus importante que celle du Clopidogrel, indépendamment de l'effort et de la RC (n=27).

## **F. Analyse Statistique**

Les variables quantitatives continues sont exprimées en moyenne et en écart type tandis que les données qualitatives sont exprimées en nombre et en pourcentage.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test des rangs de Wilcoxon pour des échantillons appariés, étant donné la faiblesse de l'effectif de la population de l'étude. Les valeurs de  $p < 0,05$  étaient considérées comme statistiquement significatives.

Pour réaliser les tests de comparaison, nous avons utilisé le site de statistiques BiostaTGV.

## IV. Résultats

15 patients ont pu être inclus dans notre étude entre avril 2015 et avril 2016. 12 patients avaient bénéficié des 4 prélèvements (2 au cours de la 1<sup>ère</sup> séance de réadaptation cardiaque et 2 au cours de la dernière séance de réadaptation cardiaque (20<sup>ème</sup>). Trois patients ont été prélevés à une seule des deux séances (2 patients sous Prasugrel et 1 patient sous Ticagrelor) (*Figure 12*) par manque de tests disponibles (financement).

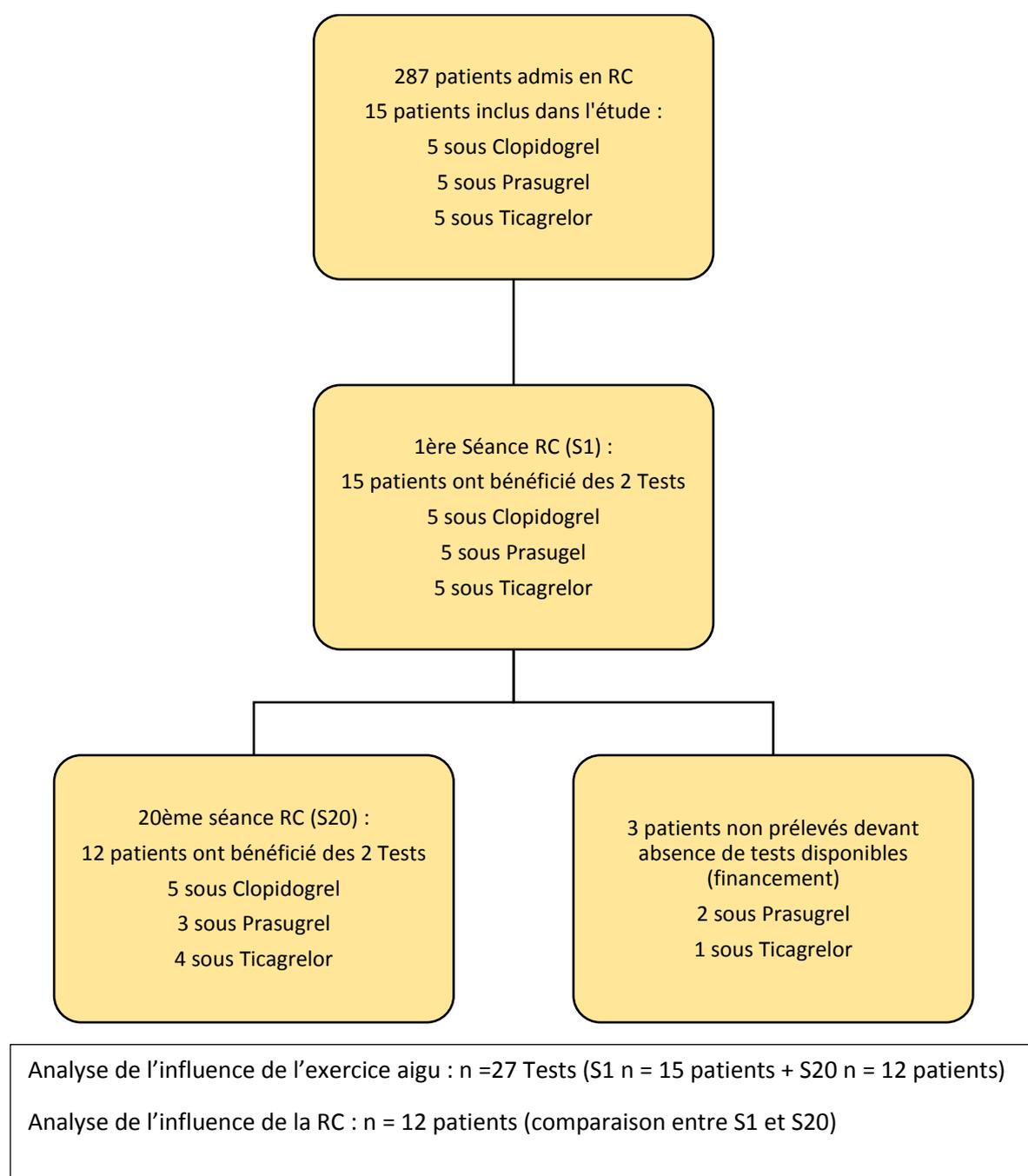


Figure 12. Diagramme de flux du recrutement des patients au cours de l'étude

## 1. Description de la population

La population de l'étude était essentiellement masculine (87%) avec un âge moyen de 58,7 ans, adressée en RC à la suite d'un SCA sans élévation du segment ST (n = 11, soit 73%) avec une FEVG conservée (FEVG > 45 % chez 80 % des patients). Le délai moyen entre la mise en place du stent et le début de la RC était de 2 mois (*Tableau 1*).

Variable	Total (%)	Clopidogrel (%)	Prasugrel (%)	Ticagrelor (%)
<b>Effectif</b>	N=15	N=5	N=5	N=5
<b>Age (années)</b>	58,7 ± 7,9	60,6 ± 9,8	58,2 ± 8,6	57,2 ± 6,5
<b>Sexe</b>				
Homme	13 (87)	5 (100)	4 (80)	4 (80)
Femme	2 (13)	0 (0)	1 (20)	1 (20)
<b>Critères de stent</b>				
SCA ST -	11 (73)	3 (60)	3 (60)	5 (100)
SCA ST +	1 (7)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
AI	1 (7)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
CI	2 (13)	2 (40)	0	0 (0)
<b>Stent</b>				
Stent nu	2 (13)	1 (20)	0 (0)	1 (20)
Stent actif	12 (80)	4 (80)	5 (0)	4 (80)
<b>FEVG</b>				
< 45	3 (20)	2 (40)	1 (20)	0 (0)
≥ 45	12 (80)	3 (60)	4 (80)	5 (100)
<b>Artère revascularisée</b>				
TCG	1 (7)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
Cx	4 (27)	1 (20)	0 (0)	3 (60)
CD	7 (47)	3 (60)	3 (60)	1 (20)
IVA	2 (13)	0 (0)	1 (20)	1 (20)
Mixte	1 (7)	0 (0)	1 (20)	0
<b>Protocole entraînement</b>				
Charge constante	10 (67)	3 (60)	3 (60)	4 (80)
Interval Training	5 (33)	2 (40)	2 (40)	1 (20)
<b>Délai entre stenting et début de la RC (mois)</b>	1,7 ± 1,6	2,1 ± 2,8	1,7 ± 0,57	1,1 ± 0,22
<b>Durée de la RC (semaines)</b>	7,9 ± 1,03	7,6 ± 1,4	8 ± 1,2	8,2 ± 0,4

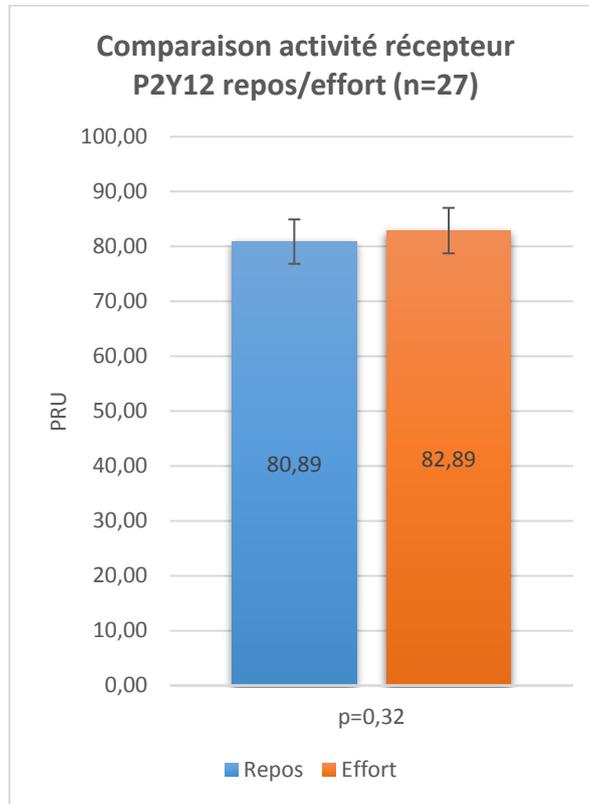
AI (Angor Instable) ; CD (Coronaire Droite) ; CI (Cardiopathie Ischémique) ; Cx (Circonflexe) ; FEVG (Fraction d'Ejection Ventricule Gauche) ; IVA (Interventriculaire Antérieur) ; PL (Postéro-latérale) ; RC (Réadaptation Cardiaque) ; RVP (Rétro Ventriculaire Postérieure) ; SCA (Syndrome Coronarien Aigu) ; TCG (Tronc Commun Gauche)

*Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population*

## 2. Variation de l'activité du récepteur P2Y12 au cours d'un exercice physique aigu

### a. Résultats globaux pour l'ensemble des tests (n= 27 tests)

Il n'y a pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 au maximum de l'effort, après un exercice physique aigu ( $p=0,32$ ) (Figure 13).



Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,0043
Avant effort	232,59	36,17	
Après effort	221,96	36,98	
PRU			0,32
Avant effort	80,89	73,76	
Après effort	82,89	71,89	

Figure 13. Comparaison activité récepteur P2Y12 entre repos et effort (n=27)

On note, par ailleurs, une diminution significative de l'activité plaquettaire de base, non spécifique du récepteur P2Y12 (Base PRU), au maximum de l'effort ( $p = 0,0043$ ).

b. 1<sup>ère</sup> séance de RC

On ne retrouve pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 au maximum de l'effort, après la première séance d'exercice physique du programme de RC ( $p=0,82$ ) (Tableau 2).

Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,023
Avant effort	233,87	38,06	
Après effort	224,07	34,03	
PRU			0,82
Avant effort	76,67	74,15	
Après effort	78,07	72,77	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

Tableau 2 : Comparaison activité plaquettaire repos/effort lors de la première séance de réadaptation ( $n=15$  tests)

Cependant, il existe une diminution significative de l'activité Base PRU, au maximum de l'effort, lors de la première séance de RC ( $p=0,023$ ).

c. Dernière séance de RC

Lors de la dernière séance de RC, il n'y a pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 entre le repos et l'acmé de l'effort. ( $p=0,23$ ) (Tableau 3).

Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,075
Avant effort	231	35,26	
Après effort	219,33	41,76	
PRU			0,23
Avant effort	86,17	76,2	
Après effort	88,92	73,52	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

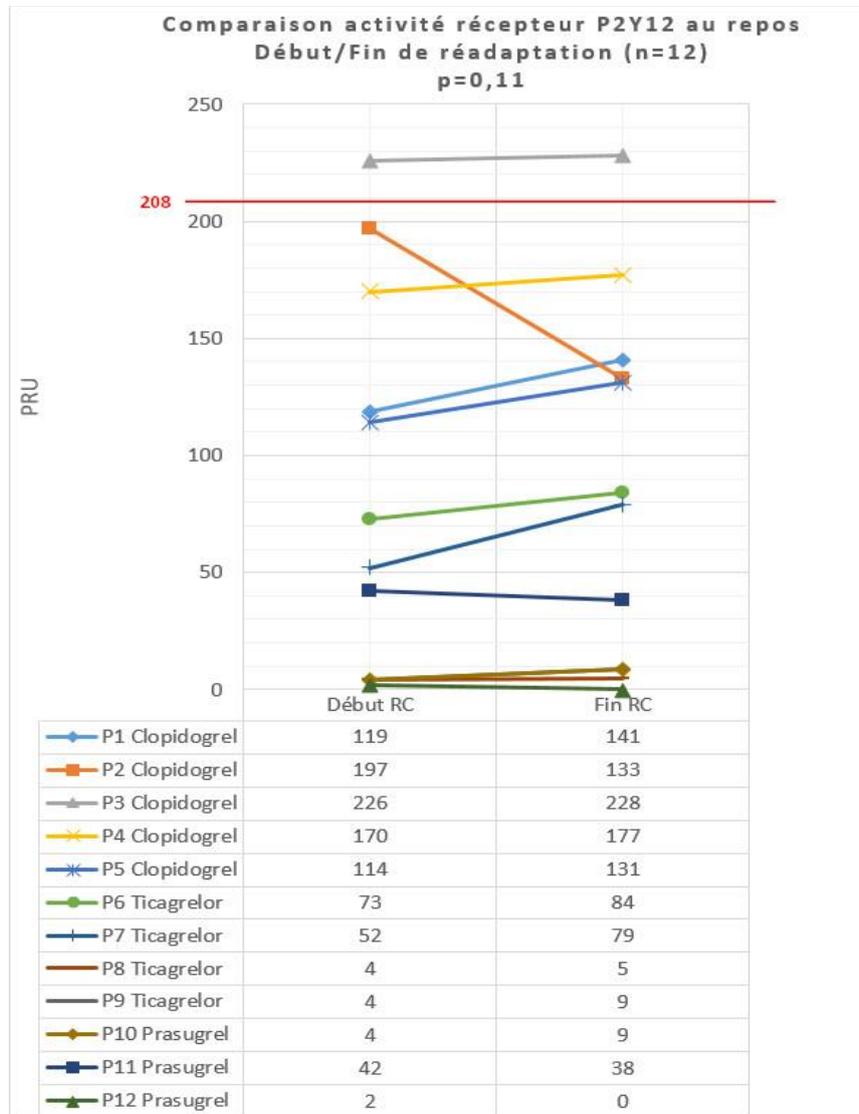
Tableau 3 : Comparaison activité plaquettaire repos/effort lors de la dernière séance de réadaptation ( $n=12$ )

On constate la tendance à la diminution de l'activité Base PRU avec l'effort.

### 3. Rôle du réentraînement à l'effort

#### a. Patients au repos

Il n'existe pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 ( $p=0,11$ ), après le programme de 20 séances de RC, chez les patients au repos (Figure 14).



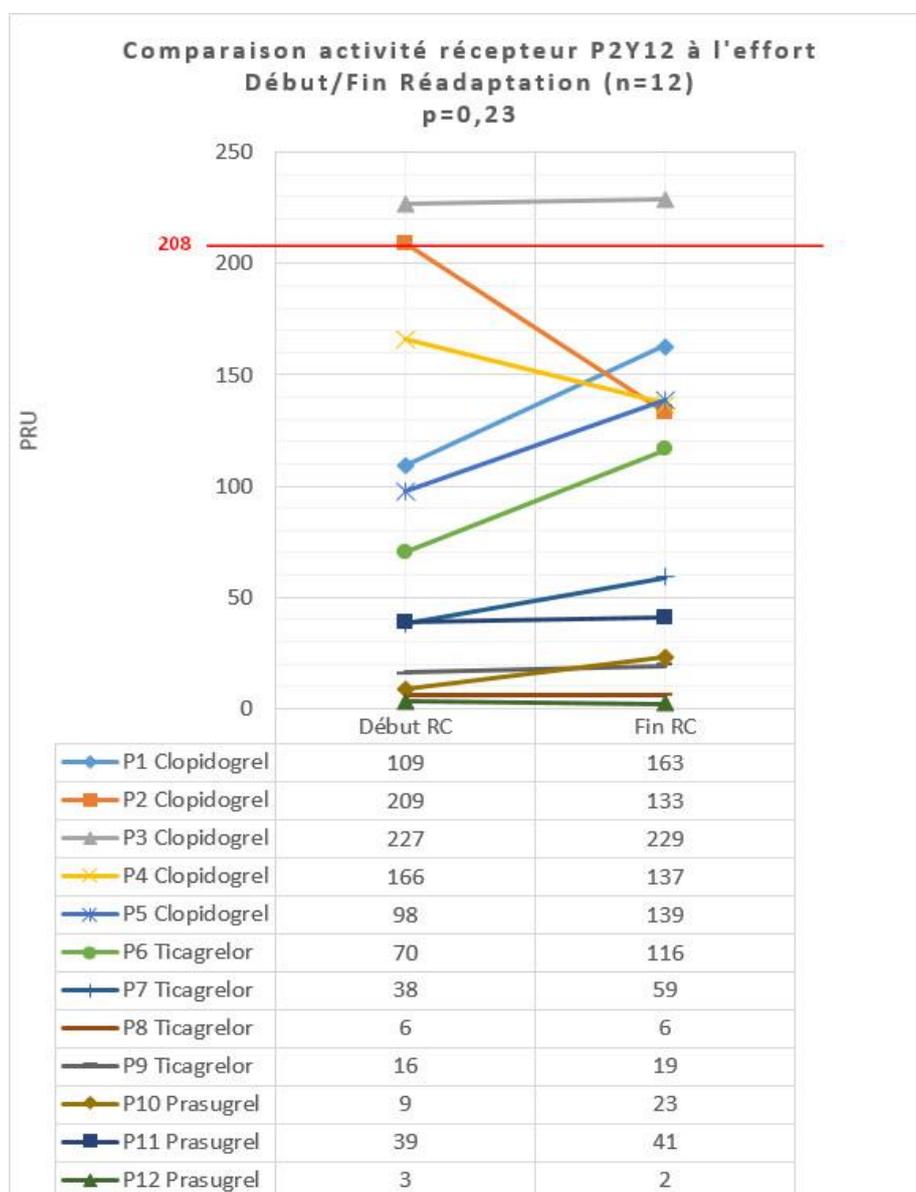
Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,75
Avant RC	235,17	40,52	
Après RC	231,00	35,26	
PRU			0,11
Avant RC	83,92	80,50	
Après RC	86,17	76,20	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

Figure 14. Comparaison activité récepteur P2Y12 au repos avant et après la RC

b. Patients au maximum de l'effort

Il n'existe pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 ( $p=0,23$ ) après le programme de 20 séances de RC, au maximum de l'effort (Figure 15).



Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,41
Avant RC	229,50	34,04	
Après RC	219,33	41,76	
PRU			0,23
Avant RC	82,50	80,24	
Après RC	88,92	73,52	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

Figure 15. Comparaison activité récepteur P2Y12 à l'effort avant et après la RC (n=12)

La figure 16 récapitule le suivi de l'activité biologique du récepteur biologique P2Y12 pour chaque patient, entre repos et effort lors de la première et de la dernière séance de RC.

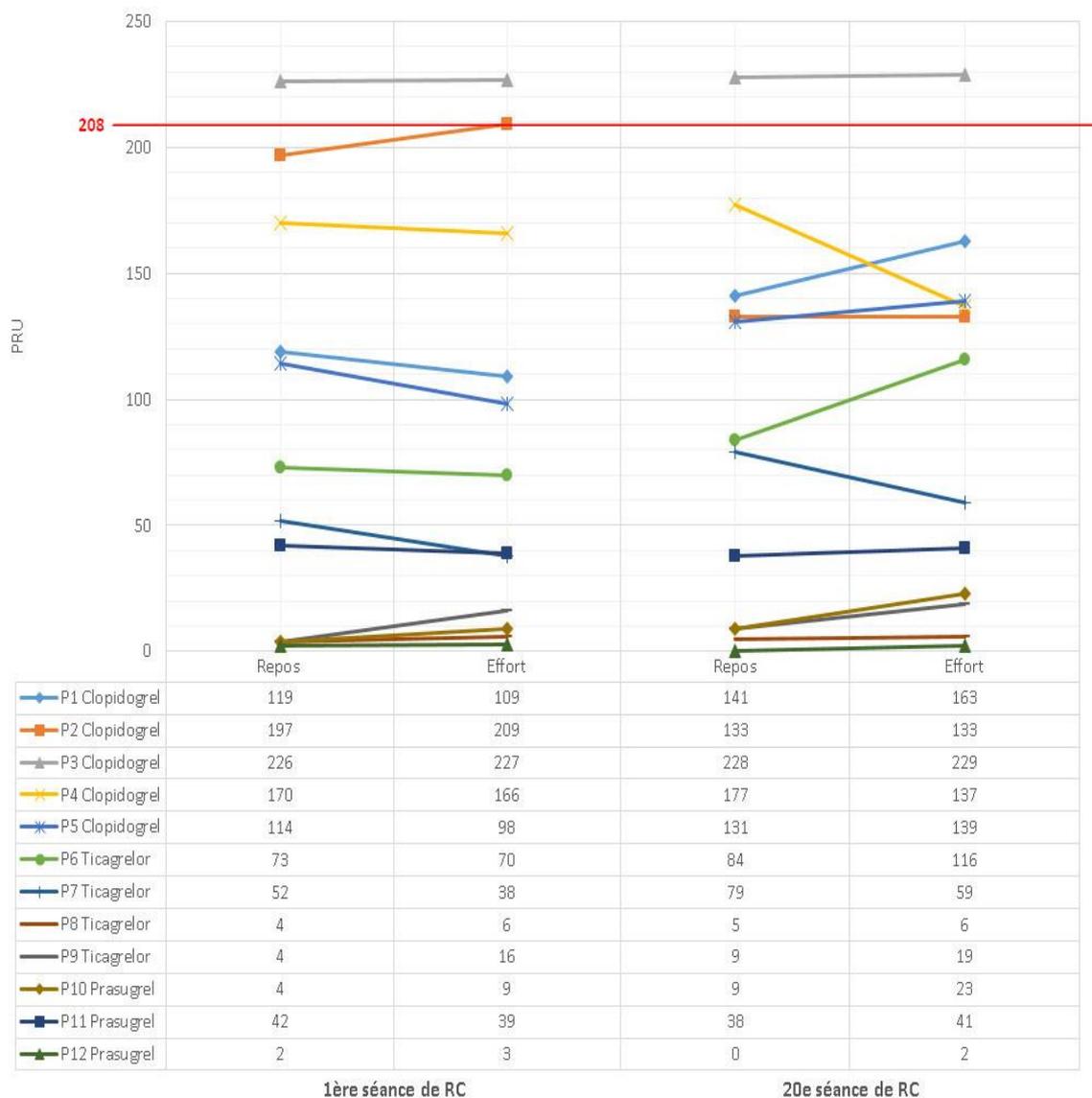


Figure 16. Suivi PRU pour chaque patient entre repos et effort lors de la première et de la 20e séance de RC (n=12)

#### 4. Comparaison de l'action des différents traitements antiplaquettaires sur l'activité du récepteur P2Y12, au repos et à l'effort

##### a. Patients sous Clopidogrel

Il n'y a pas de variation spécifique de l'activité biologique du récepteur P2Y12 chez les patients sous Clopidogrel ( $p=0,91$ ), après un exercice physique aigu (*Tableau 4*).

Par ailleurs, on observe :

- au repos : 1 patient traité par Clopidogrel ( $n=1$  (20%)) a une activité du récepteur P2Y12 (PRU) >208, avant le début de la RC (*Figure 13 et 15*).

- à l'effort : 2 patients traités par Clopidogrel ( $n=2$  (40%)) ont une activité du récepteur P2Y12 (PRU) >208, avant le début de la RC (*Figure 14 et 15*).

Ils présenteraient donc une réponse insuffisante au traitement selon les critères d'efficacité définis par les différentes études (31, 32, 33).

Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,02
Avant effort	227	35,71	
Après effort	210	29,87	
PRU			0,91
Avant effort	163,6	42,60	
Après effort	161	46,94	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

*Tableau 4 : Comparaison activité plaquettaire repos/effort chez les patients traités par Clopidogrel (n=10 tests)*

##### b. Patients sous nouveaux traitements AAP (Ticagrelor et Prasugrel)

Il n'existe pas de variation significative de l'activité biologique du récepteur P2Y12 chez les patients sous Prasugrel et Ticagrelor ( $p=0,15$ ), au cours d'un exercice physique. (*Tableau 5*).

Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,083
Avant effort	235,88	37,12	
Après effort	229,00	39,72	
PRU			0,148
Avant effort	32,24	32,07	
Après effort	36,94	33,21	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

*Tableau 5 : Comparaison activité plaquettaire repos/effort chez les patients traités par Ticagrelor et Prasugrel (n=17 tests)*

Par ailleurs, on observe que tous les patients traités par les nouveaux AAP (n=10 patients soit 100%) ont une activité du récepteur P2Y12 associée à un risque plus important d'hémorragie grave (PRU<85) (*Figures 13 et 14*).

Il n'y a pas de différence significative entre l'action du Clopidogrel et l'action des nouveaux traitements sur l'activité biologique du récepteur P2Y12 ( $p=0,23$ ), au cours d'un exercice physique (*Tableau 6*).

Variation activité du récepteur P2Y12 repos/effort	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,11
Clopidogrel	-17,00	16,19	
Prasugrel et Ticagrelor	-6,88	15,70	
PRU			0,23
Clopidogrel	-2,60	16,99	
Prasugrel et Ticagrelor	4,71	12,67	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

*Tableau 6 : Comparaison de la variation de l'activité plaquettaire repos/effort sur toutes les sessions en fonction du traitement utilisé (Clopidogrel versus Prasugrel et Ticagrelor) (n=27 tests)*

## 5. Comparaison de l'action du Clopidogrel à l'action des nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires (Ticagrelor et Prasugrel) sur l'activité biologique du récepteur P2Y12

Chez des patients au repos, l'action des nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires est significativement plus efficace que l'action du Clopidogrel sur l'activité biologique du récepteur P2Y12.

En effet, le PRU ( $p < 0,0001$ ) varie de manière très significative en fonction du type de traitement utilisé.

L'activité plaquettaire de base (Base PRU) ne varie pas de manière significative, ce qui confirme que cette mesure est indépendante du traitement antiagrégant utilisé ( $p = 0,581$ ).

Voie du récepteur P2Y12	Moyenne	Ecart type	p-value
Base PRU			0,581
Clopidogrel	227,00	35,71	
Ticagrelor et Prasugrel	235,88	37,12	
PRU			<0,0001
Clopidogrel	163,60	42,60	
Ticagrelor et Prasugrel	32,24	32,07	

PRU (P2Y12 Reaction Units)

Tableau 7 : Action du Clopidogrel ( $n=10$  tests) versus les nouveaux traitements Prasugrel et Ticagrelor ( $n=17$  tests) sur l'activité plaquettaire chez un sujet au repos

## V. Discussion

### 1. Résultats principaux

Dans notre étude réalisée au CHU Haut Lévêque entre avril 2015 et avril 2016, 15 patients sous bi-antiagrégation plaquettaire ont été inclus.

Les principaux résultats peuvent être résumés ainsi :

- l'activité biologique spécifique du récepteur P2Y12 n'est pas modifiée au cours de l'effort.
- l'activité biologique du récepteur P2Y12, mesurée au repos puis au maximum de l'effort, ne semble pas être modifiée par le réentraînement à l'effort, modélisé ici par un programme de 20 séances de RC.
- au cours d'un exercice, la variation de l'activité biologique du récepteur P2Y12 n'est pas influencée par le type de traitement AAP utilisé (Clopidogrel ou nouveaux traitements Ticagrelor et Prasugrel).
- les nouveaux traitements AAP ont une action inhibitrice beaucoup plus puissante que le Clopidogrel sur l'activité biologique du récepteur P2Y12, indépendamment de l'effort.

Les 15 patients de l'étude n'ont pas présenté d'événement thrombotique à la suite de la RC. Neuf d'entre eux ont été revus en consultation de suivi à 6 mois et aucun n'a nécessité une nouvelle procédure d'angioplastie.

Par ailleurs, on remarque que deux des patients sous Clopidogrel ont une activité de leur récepteur P2Y12 limite par rapport au seuil d'efficacité du traitement ( $PRU > 208$ ). Cependant, devant l'absence de corrélation étroite entre l'activité biologique et la prédiction d'événements thrombotiques, le traitement n'a pas été modifié.

De plus, tous les patients sous Prasugrel et Ticagrelor (100%) ont une activité de leur récepteur P2Y12 inhibée de façon très importante ( $PRU < 85$ ). Ceci voudrait dire que ces patients ont un risque hémorragique plus important avec ces traitements. A notre connaissance, aucun de ces patients n'a présenté un événement hémorragique grave.

Même si cette valeur n'est pas habituellement décrite dans les études sur le VerifyNow, qui s'intéressent exclusivement à l'activité spécifique du récepteur P2Y12, on remarque que la valeur Base PRU semble diminuer au cours de l'activité physique. En revanche, le réentraînement à l'effort ne semble pas avoir d'influence sur cette valeur.

## 2. Effet de l'exercice aigu

Au total, l'information principale de l'étude est que l'on n'observe pas de variations significatives de l'activité du récepteur P2Y12, au cours d'un exercice physique sous-maximale, chez les patients coronariens sous bi-antiagrégation plaquettaire.

On peut donc avancer deux hypothèses principales :

- l'activité du récepteur P2Y12 est suffisamment inhibée par les traitements AAP pour que l'effort n'entraîne pas de modification de cette activité.
- l'activité physique entraîne des modifications de l'activité plaquettaire par une autre voie que celle du récepteur P2Y12 et de l'ADP.

L'absence de groupe témoin dans notre étude, qui aurait permis de mesurer l'activité biologique du récepteur P2Y12 au cours de l'exercice aigu chez des patients vierges de tout traitement, ne nous permet pas d'éliminer l'une ou l'autre hypothèse.

Par ailleurs, on observe une diminution significative de l'activité plaquettaire de base au cours de l'effort, dans notre étude. Ceci est en faveur d'une amélioration de la fonction plaquettaire chez les patients coronariens qui effectuent un exercice en aérobie.

Il existe une contradiction entre ce résultat sur l'activité plaquettaire de « Base » et les travaux qui ont étudiés l'activation plaquettaire chez le patient coronarien. En effet, ces publications décrivent l'existence d'un état d'hyper-agrégation plaquettaire, même pour un effort peu intense, chez les patients avec des lésions d'athérosclérose (25, 26). De plus, cet état n'est pas forcément corrélé à l'apparition d'une ischémie pendant l'effort (41). Ces travaux utilisent des produits d'activation plaquettaire tels que le PF4 ou le facteur Willebrand pour analyser l'activité plaquettaire et ne se concentrent pas sur l'action spécifique de certains récepteurs (26). On pourrait donc imaginer que l'effort induit une hyper-agrégation plaquettaire par le biais d'une autre voie que celles du récepteur P2Y12 (PRU) et des récepteurs à la thrombine PAR1 et PAR4, qui sont mesurées par le test VerifyNow P2Y12.

Les processus physiologiques qui sont à l'origine de ce phénomène d'hyper-agrégation ne sont pas encore tous élucidés mais les auteurs avancent plusieurs hypothèses (25, 26) :

- l'existence d'une dysfonction endothéliale à l'origine d'une libération insuffisante des composés antiplaquettaires.
- un effet pro-agrégant plus important des thrombocytes présents dans les plaques d'athérome responsables des sténoses.
- la présence d'un environnement pro-oxydatif et pro-inflammatoire dans les pathologies cardiovasculaires.

Chez l'individu sain, les travaux sont contradictoires avec tantôt une amélioration de l'activation plaquettaire liée à l'exercice et tantôt une altération de celle-ci (25, 42).

Toutefois, même si ces études menées sur l'activité plaquettaire au cours d'un exercice physique montrent un état d'hyper-agrégation chez le patient coronarien, il ne semble pas y avoir un sur risque d'évènements thrombotiques au cours d'un exercice physique chez ces patients, si cet exercice est modéré et adapté à la condition physique du patient et si le patient est traité selon les recommandations. Ainsi, les travaux menés sur la surveillance du patient coronarien au cours d'un effort pendant les programmes de RC montrent que la pratique d'une activité physique est sûre, même après une procédure d'angioplastie avec mise en place d'un stent (10). Ces travaux sont aussi en accord avec la politique de santé publique actuelle qui fait la promotion de l'activité physique en prévention primaire et secondaire pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires (11).

Ces contradictions illustrent la différence entre la réalisation de tests réalisés in vitro, par exemple la mesure d'une augmentation des différents marqueurs de l'activité plaquettaire, et les phénomènes que l'on observe in vivo, chez un patient qui réalise une activité physique sans présenter d'évènement thrombotique.

En plus, il faut pondérer ce résultat car la valeur « Base PRU » ne semble pas validée dans les différentes études qui utilisent le test VerifyNow P2Y12 et qu'il n'y pas de notion de reproductibilité de cette valeur. Ces tests sont principalement utilisés pour étudier l'action des différents traitements antithrombotiques sur l'activité spécifique du récepteur P2Y12 et cette valeur de « BASE » n'est donc pas exploitée dans les autres travaux qui se concentrent uniquement sur la valeur « PRU » (30, 32).

Si des études assez anciennes rapportaient quelques cas de thrombose de stent suite à un exercice physique aigu (43, 44), les publications récentes montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de thrombose en lien avec la pratique d'une activité physique modérée telle que celle pratiquée en RC (5, 10). Ces cas de thrombose de stent à la suite d'un effort rapportés dans la littérature restent peu nombreux et des facteurs favorisants, autres que l'exercice, sont souvent présents constituant un biais important. (43, 44)

Dans notre centre de RC au CHU Haut Lévêque, un seul cas de thrombose de stent en lien avec l'exercice physique a été observé au cours des 5 dernières années, pour un nombre d'environ 300 patients admis annuellement.

Une étude multicentrique publiée en 2015 portant sur 3132 patients admis en RC a recensé seulement 9 événements coronariens survenus durant la période de réentraînement à l'effort, soit un taux de 2,9/1000 patients. Aucun de ces accidents n'est survenu au cours d'un exercice physique. Sur les neuf accidents, cinq s'étaient produits environ 1h après la fin de l'exercice (liés à l'effort) et 4 à distance de l'effort. Sur les 5 événements imputables à l'effort, on observait, suite à la coronarographie, 4 thromboses de stent et une resténose de stent (10).

Une autre étude de 2002 portant sur 4360 patients retrouvait un taux très faible (0,02%) de thrombose de stent subaiguë (< 1 mois après l'implantation du stent), en lien avec l'exercice chez les patients pratiquant un test maximal ou un réentraînement à l'effort 14 jours après un événement coronarien traité par angioplastie avec implantation d'un stent (5).

L'étude *HORIZONS-AMI* portant sur 3602 patients, qui étudiait les facteurs de risque de thrombose de stent, ne retrouvait pas l'exercice physique comme l'un de ces facteurs (45). Elle retrouvait une incidence de 1,6 % pour les thromboses précoces (>24h et < 30 jours) et de 1,0 % pour les thromboses tardives (>30 jours à 1 an). Les causes retrouvées fréquemment dans les thromboses précoces étaient : le diabète insulino-dépendant, la présence d'une ulcération à l'angiographie, le flux artériel nul ou faible avant la procédure d'angioplastie ou encore l'absence de dose de charge de traitement antithrombotique.

Pour ce qui est du sport à haute intensité et en compétition, les recommandations apparaissent très limitatives et pas toujours adaptées aux souhaits du patient, en prévention secondaire (46, 47). Pour déterminer le risque lié à la pratique d'une activité physique chez un patient coronarien connu, une évaluation ponctuelle et une estimation du risque évolutif de la pathologie sont nécessaires. Ainsi, une stratification des patients coronariens en deux groupes est possible : patients avec un risque élevé (FEVG < 50%, capacité d'effort médiocre, ischémie au test d'effort, trouble du rythme ventriculaire à l'effort, sténose coronaire > 50 % sur un tronc principal) ou patients avec un risque faible.

L'avis d'experts de 2011, sur les coronaropathies et l'activité physique autorise la pratique en compétition, pour les patients coronariens avec un faible risque (47) :

- des sports dynamiques de niveau faible (IA) et des sports statiques de niveau faible à intermédiaire (IIA), en évitant les situations de compétition intense et prolongée (*Annexe 5*).
- d'une activité de niveau plus soutenu (parmi les sports « conseillés ou tolérés », et en dehors des sports « déconseillés et à éviter » (*Annexe 6*)) et parfois même en compétition, peut être envisagée chez certains sportifs lorsque la fraction d'éjection globale et segmentaire est strictement normale, l'épreuve d'effort est très rassurante (excellente capacité d'effort, absence d'ischémie et d'arythmie), les facteurs de risques parfaitement contrôlés et à distance (au moins 6 mois) d'un événement coronarien aigu.

Pour les patients coronariens avec un risque élevé :

- toute compétition sportive est restreinte aux seuls sports de faible intensité (IA).
- toute compétition est interdite si la FEVG est inférieure à 40 %, ou en cas d'arythmie ventriculaire grave à l'effort, d'ischémie étendue ou d'angor résiduel invalidant.
- en loisir, une activité physique et sportive est autorisée et même encouragée (sports « conseillés et tolérés ») après vérification d'une stabilité clinique et rythmique.

A la suite d'un SCA, dans tous les cas, les risques d'arythmie ventriculaire, de récurrence d'événement coronarien aigu doivent faire différer toute activité de compétition ou de sport loisir à intensité soutenue au 6ème mois. La bithérapie antiagrégante rend nécessaire l'éviction des sports à risque traumatique pendant la première année. Les sports de compétition de type IA ne peuvent être envisagés qu'après 6 mois, ceux de type IIA (qui regroupe essentiellement des sports à risque traumatique) qu'à un an après arrêt de la bithérapie antiagrégante et uniquement pour les coronariens à faible risque. Les coronariens à risque élevé sont limités aux sports IA en compétition (en l'absence d'arythmie ventriculaires non contrôlées).

L'activité physique et sportive en sport loisir doit être reprise progressivement, que ce soit pour l'intensité ou pour la durée. Après 6 mois, seuls les sports autorisés ou conseillés sont envisageables pour les coronariens à faible risque. Chez les patients avec un risque élevé seuls les sports à composante aérobie prédominante sont possibles, en respectant les règles de bonnes pratiques, et à intensité sous maximale.

Pour tous les patients une évaluation clinique régulière est nécessaire. Ils doivent être informés des symptômes précurseurs possibles qui doivent immédiatement faire cesser l'exercice et consulter. Il est nécessaire de bien spécifier au patient et, si possible, à son entourage que l'évaluation du risque est probabiliste et ne signifie pas une « assurance absolue contre la survenue d'un événement coronarien ». L'athlète coronarien doit être prévenu que son risque d'accident cardiaque est transitoirement plus élevé pendant la pratique sportive.

Une étude sur le sportif coronarien portant sur 111 patients pratiquant le sport en loisir ou compétition avec un suivi médian de 48 mois, avait décrit 14 événements thrombotiques au niveau du stent dont 10 resténoses (5,9%) et 4 thromboses de stent (2,4%). Sur ces 111 patients, 81 pratiquaient une activité physique de loisir intense ou en compétition, soit 73%. Sur les 21 patients pratiquant le sport en compétition, on retrouvait 9% de thrombose de stent avec un suivi sur 4 ans (48). Cette étude semblait donc montrer que le sport en compétition favorise la survenue des thromboses de stent. Cependant, le type de stent paraissait aussi être un facteur important dans la survenue de ces événements puisque 100 % des thromboses de stent survenaient chez des patients porteurs de stents nus (48).

Concernant les résultats de la valeur Base PRU, il n'est pas décrit dans la littérature si cette valeur est validée et reproductible. Nous avons donc décidé de simplement citer les résultats dans notre étude sans tirer de conclusion sur la significativité de la variation de ces valeurs, au cours de l'exercice aigu, même si cette valeur semble diminuer significativement au cours de l'exercice.

### **3. Effet du réentraînement à l'effort**

Le réentraînement à l'effort, mené dans notre étude sur 20 séances principalement en aérobie, ne semble pas avoir d'effet sur l'activité du récepteur P2Y12 chez les patients coronariens sous bi-antiagrégation plaquettaire.

Là encore plusieurs hypothèses peuvent être avancées :

- l'effet des traitements AAP est tel que le bénéfice du réentraînement à l'effort n'est pas visible sur l'activité du récepteur P2Y12.
- le réentraînement à l'effort n'a pas d'influence sur la voie de l'activation plaquettaire induite par le récepteur P2Y12.
- il faudrait un nombre plus important de séances de reconditionnement à l'effort pour observer une action significative sur l'activité biologique du récepteur P2Y12.
- le faible effectif de notre étude n'est pas suffisant pour observer une différence significative de l'activité du récepteur P2Y12 liée à la pratique de la RC.

Même s'il n'y a pas d'effet significatif du reconditionnement à l'effort sur l'activité du récepteur P2Y12 mis en évidence au travers de cette étude, il est important de rappeler que l'activité physique est bénéfique à de nombreux niveaux chez le patient coronarien en prévention primaire et secondaire, en influant sur d'autres facteurs de l'activité plaquettaire. Ces bénéfices sont énumérés dans le référentiel de bonne pratique de la RC chez l'adulte de 2011.

Les différents travaux qui étudient les effets de l'activité physique régulière sur l'agrégation plaquettaire sont moins nombreux mais globalement ils montrent une diminution de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire chez les individus sains comme chez les patients hypertendus et insuffisants cardiaques, que ce soit au repos et en réponse à un exercice aigu. Il est admis aujourd'hui que la pratique d'exercices physiques modérés, en aérobie, et réguliers est bénéfique chez tous les patients, et particulièrement chez le patient coronarien (26, 27).

#### **4. Effet de l'effort en fonction du type de traitement**

Lorsque l'on analyse les résultats, en tenant compte du type de traitement antiagrégant utilisé, la tendance est similaire : on ne retrouve pas non plus de variation significative de l'activité du récepteur P2Y12, quel que soit le type de traitement utilisé (Clopidogrel d'un côté ou Prasugrel et Ticagrelor de l'autre).

Ceci est un autre argument pour dire que l'exercice physique a peu d'influence sur l'activité biologique du récepteur P2Y12 car les nouveaux traitements antiagrégants sont plus efficaces en terme d'inhibition de cette activité.

En effet, l'action des nouveaux traitements antiagrégants plaquettaires, Prasugrel et Ticagrelor, est significativement beaucoup plus importante que celle du Clopidogrel, sur l'activité biologique du récepteur P2Y12, dans notre étude.

Ces résultats sont corrélés à ceux des deux études princeps qui ont été publiées au moment de la commercialisation des deux traitements (18, 19). En effet, ces deux études avaient montré une diminution de la morbi-mortalité liée aux accidents ischémiques avec en contrepartie un risque plus élevé d'événements hémorragiques. Leur action plus significative sur le récepteur P2Y12 permet d'expliquer cette réduction des récidives ischémiques.

Au vu des résultats de l'étude, on peut rappeler qu'il est important d'évaluer les populations avec un risque plus élevé de survenue d'un événement hémorragique avant la prescription de ces traitements, car la valeur est associée à un risque plus élevé d'hémorragie grave est  $PRU < 85$  et que plusieurs patients de l'étude ont une valeur  $PRU < 10$ .

Ceci peut aussi laisser penser qu'il existe un intérêt à utiliser les tests spécifiques de l'antiagrégation plaquettaire, chez des populations à risque, afin de leur proposer un traitement adapté.

Les premières études portant sur des populations à faible risque n'avaient pas montré de bénéfices à modifier le traitement AAP en fonction des résultats des tests d'agrégation (36, 37, 38).

Les résultats de l'étude ANTARCTIC ont été publiés en août 2016. Cette étude devait répondre aux principales critiques émises sur les travaux précédents dont une en particulier : le recrutement de patients à faible risque de survenue d'un événement ischémique (39). Pour répondre à cela, l'étude observait une population avec un risque plus important : les patients de 75 ans et plus ayant bénéficié d'une angioplastie avec mise en place d'un stent suite à un SCA sous Prasugrel. 877 patients ont été inclus. Dans le groupe intervention de 435 patients, un ajustement thérapeutique était réalisé en fonction des résultats du test VerifyNow pratiqué 14 jours après l'inclusion.

Le test VerifyNow, pratiqué 14 jours après l'inclusion, retrouvait « seulement » 42 % de patients situés dans l'intervalle cible PRU 85-208.

Le critère principal de jugement était un composite associant les décès cardiovasculaires, les SCA, les revascularisations en urgence, les thromboses de stents et les AVC.

A 12 mois, l'incidence du critère principal était de 27,6% dans le bras intervention, contre 27,8% dans le groupe contrôle ( $p=0,98$ ). De plus, l'incidence des saignements ne différait pas significativement entre les 2 groupes ( $p=0,77$ ) (49).

Ainsi, cette étude a confirmé, une fois de plus, que l'individualisation du traitement antiplaquettaire par le monitoring de la fonction plaquettaire, n'améliore pas le pronostic (39, 49).

Par ailleurs, en voyant les chiffres de notre étude, on remarque que 3 patients (60%), assez jeunes, sont sous Clopidogrel suite à un SCA ST - traité par angioplastie avec mise en place d'un stent. En effet, ces 3 patients avaient nécessité une triple thérapie avec une bi-antiagrégation plaquettaire et un traitement anticoagulant soit parce qu'ils avaient présenté un épisode de fibrillation auriculaire (FA) (2 patients), soit parce qu'un thrombus intra ventriculaire avait été découvert (1 patient) lors de l'échographie cardiaque.

## **5. Points forts**

L'originalité de ce travail réside essentiellement dans la mesure spécifique de l'activité du récepteur cible des traitements AAP au cours d'un exercice physique, en réalisant des tests VerifyNow P2Y12 chez des patients admis en RC. En effet, ce test est habituellement utilisé pour rechercher une résistance aux traitements antiagrégants chez des patients au repos, et pas dans le cadre d'un exercice physique. Les différentes études réalisées pour analyser l'activité plaquettaire au cours de l'effort utilisent habituellement d'autres marqueurs de cette activité qui sont des produits libérés dans la circulation lors de l'agrégation. Ces travaux ne s'intéressent donc pas à l'activité propre du récepteur, spécifique d'une voie en particulier. Ainsi, en réalisant ce travail, nous avons voulu rechercher si l'exercice modifie spécifiquement l'activité biologique du récepteur P2Y12 chez les patients sous traitement AAP.

Ce choix du test VerifyNow P2Y12 a été fait pour observer si ces médicaments protègent efficacement les patients contre la survenue d'un événement thrombotique lors d'un exercice.

## 6. Limites

Nous relevons plusieurs limites méthodologiques dans notre étude. Une des principales limites de l'étude est le manque de puissance. Compte tenu du financement limité, nous avons étudié seulement 12 patients avec un protocole d'étude complet ce qui est un échantillon trop faible pour espérer obtenir des résultats réellement significatifs, particulièrement en ce qui concerne le réentraînement à l'effort. Il serait intéressant de pouvoir réaliser un travail plus important pour rechercher s'il existe réellement un impact du reconditionnement sur cette voie de l'agrégation plaquettaire.

Par ailleurs, il n'existe pas aujourd'hui dans la littérature de preuve convaincante de corrélation entre l'activité biologique plaquettaire mesurée et la survenue d'événement clinique. C'est la raison pour laquelle il n'est pas recommandé de réaliser des dosages systématiques de cette activité – quel que soit le test employé – chez les patients coronariens.

La réalisation de dosages d'autres marqueurs ou d'autres tests permettant de mesurer l'activité plaquettaire, couplée à la réalisation du test Verify Now P2Y12, au cours de l'exercice, permettrait d'avoir un reflet plus complet de l'activité plaquettaire globale et de comparer l'activité spécifique du récepteur durant l'effort aux autres paramètres. En plus, l'absence de groupe témoin dans notre étude ne nous permet pas d'observer s'il existe une variation de l'activité spécifique du récepteur P2Y12, liée à l'exercice physique, chez des patients sans médicament inhibiteur de ce récepteur.

Il existe également un important biais de recrutement puisque même si les patients étaient sélectionnés de façon aléatoire, l'inclusion était faite en fonction du deuxième traitement AAP utilisé. La population de l'étude, même si elle semble très hétérogène, n'est pas forcément représentative de la population globale admise dans les différents centres de RC. De plus, notre étude est monocentrique, réalisée dans un seul centre de RC ambulatoire.

Un autre biais présent dans l'étude est le biais de suivi. En effet, les visites pour le suivi à long terme n'ont pas été organisées au début de l'étude et nous avons seulement eu une évaluation à moyen terme de certains patients (9 patients revus à 6 mois), la consultation de contrôle n'étant pas programmée de manière systématique. Il serait intéressant d'observer le devenir de ces patients à long terme pour rechercher la survenue d'un événement thrombotique tardif.

## **VI. Conclusion**

L'exercice physique sous-maximale en condition aérobie ne semble pas influencer l'activité biologique du récepteur P2Y<sub>12</sub>, chez le patient coronarien sous bi-AAP à la suite d'une procédure d'angioplastie. De même, le réentraînement à l'effort, en condition aérobie ne paraît pas modifier l'activité de ce récepteur chez les patients sous traitement AAP.

Les bénéfices de l'activité physique étant clairement démontrés chez le patient coronarien en prévention secondaire, il est important de continuer à la promouvoir en ambulatoire comme dans les centres de RC.

Le faible taux de survenue d'événements thrombotiques observés dans les différentes publications devrait encourager les praticiens encore réticents, à proposer l'activité physique comme un traitement à part entière dans la prise en charge de la coronaropathie, au même titre que l'éducation thérapeutique et le traitement médicamenteux.

Toutefois, si l'activité physique régulière doit être encouragée, il ne faut pas oublier que le patient coronarien présente un sur-risque thrombotique transitoirement plus élevé lors de la pratique d'un exercice physique intense. Une évaluation régulière est donc nécessaire afin de lui prescrire une activité adaptée en terme d'intensité et de durée en fonction de son niveau d'entraînement et ses différents facteurs de risque.

## VII. Bibliographie

1. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Aide-mémoire sur les maladies cardio-vasculaires de janvier 2015. [Internet]. 2015. Disponible à l'adresse : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/> [Consulté le 09/01/2016]
2. InVS, Institut de Veille Sanitaire. Dossier maladies cardio-vasculaires. [Internet]. 2010. Disponible à l'adresse : <http://www.invs.sante.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires> [Consulté le 09/01/2016]
3. HAS, Haute Autorité de Santé. Promotion et Prescription d'une activité physique adaptée. [Internet]. 2015. Disponible à l'adresse : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/7\\_activite\\_physique\\_adaptee\\_as\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/7_activite_physique_adaptee_as_v2.pdf) [Consulté le 10/01/2016]
4. Ba P, Mca I, Ba V, Ra B, Ca M, Fb C, *et al.* Référentiel des bonnes pratiques de la réadaptation cardiaque de l'adulte en 2011. [Internet]. 2011. Disponible à l'adresse : [http://212.129.27.159/sites/default/files/pdf/RECO\\_referentiel\\_GERS\\_long\\_2011.pdf](http://212.129.27.159/sites/default/files/pdf/RECO_referentiel_GERS_long_2011.pdf) [Consulté le 15/01/2016]
5. Goto Y, Sumida H, Ueshima K, Adachi H, Nohara R, Itoh H. Safety and implementation of exercise testing and training after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2002; 66(10): 930–936.
6. EACPR Committee for Science Guidelines, Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, *et al.* Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010; 31(16): 1967-74
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, *et al.* Committee to update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(8): 1531–1540.
8. Pavy B, Darchis J, Merle E, Caillon M. La réadaptation cardiaque après infarctus du myocarde en France : un taux d'abstention trop élevé. *Ann Cardiol Angéiologie.* 2014 ; 63(5): 369-75.
9. Minvielle C. Place de la réadaptation cardiaque des patients ayant présenté un SCA pris en charge à l'hôpital Haut Lévêque en 2014 : Etude prospective sur 5 mois. Thèse de médecine n°3162. Université de Bordeaux ; 2015, 95 p.
10. Iliou M-C, Pavy B, Martinez J, Corone S, Meurin P, Tuppin P, *et al.* Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol.* 1 janv 2015; 22(1): 27-34.

11. Inserm, Institut National de la Santé et de la recherche médicale. Activité physique : contextes et effets sur la santé. Synthèse et recommandations. Paris : Les éditions Inserm ; 2008, XV- 147 p. (Expertise collective). [Internet]. 2008. Disponible à l'adresse : [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/98/expcol\\_2008\\_activite\\_synthese\\_fr.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/98/expcol_2008_activite_synthese_fr.pdf?sequence=1) [Consulté le 15/04/2016]
12. Bauters C. Physiopathologie de l'athérosclérose. [Internet]. Disponible à l'adresse : [http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec\\_mv/128b.pdf](http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/128b.pdf) [Consulté le 15/04/2016]
13. De Moerloose P, Boehlen F. Hémostase 2005/2006. [Internet]. 2005. Disponible à l'adresse : [http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase\\_polycop.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf) [Consulté le 15/04/2016]
14. Schved JF. Physiologie de l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes [Internet]. 2007. Disponible à l'adresse : [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-base/MB7\\_Bio\\_Med/Ressources\\_locales/HEMATO/H3\\_Hemostase-v2.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf) [Consulté le 15/04/2016]
15. Gachet C. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. [Internet]. 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/09/pages-de-361-374.pdf> [Consulté le 15/09/2016]
16. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 1 oct 2014;35(37):2541-619.
17. ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. [Internet]. Juin 2012. Disponible à l'adresse : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf) [Consulté le 30/04/2016]
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.
19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.
20. Oger E. Antiagrégants plaquettaires. Pharmacovigilance. Université de Rennes 1, Faculté de médecine. [Internet]. 2011. Disponible à l'adresse : [https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20111011110750eogerAnti-agregants\\_plaquettaires\\_2011.pdf](https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20111011110750eogerAnti-agregants_plaquettaires_2011.pdf) [Consulté le 02/06/2016]
21. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. Eur Heart J. 14 déc 2015;36(47):3320-31.

22. Gaspard P. L'invention de l'angioplastie coronaire. [Internet]. 2015. Disponible à l'adresse : [http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMArs15/histoire\\_ci.pdf](http://www.sfcardio.fr/sites/default/files/Groupes/GACI/enseignement/DIUMArs15/histoire_ci.pdf) [Consulté le 15/06/2016]
23. Monassier J. Thromboses de stents : facteurs favorisants. [Internet]. 2010. Disponible à l'adresse : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2010/11/018.pdf> [Consulté le 15/06/2016]
24. Posthuma JJ, van der Meijden PEJ, ten Cate H, Spronk HMH. Short- and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. *Blood Rev.* mai 2015; 29(3): 171-8.
25. Connes Ph. Dossier 2 : Agrégation plaquettaire et exercice. *Revue Cardio et sport.* 2015. 42: 12-18.
26. El-Sayed MS, Ali ZE-S, Ahmadizad S. Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease. *Sports Med.* 2004; 34(3): 181-200.
27. Li N, Wallén NH, Hjemdahl P. Evidence for prothrombotic effects of exercise and limited protection by aspirin. *Circulation.* 1999; 100(13): 1374-1379.
28. DuPouy P. Les tests automatisés d'antiagrégation plaquettaire ont-ils une place en cardiologie interventionnelle ? [Internet]. 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/04/10.pdf> [Consulté le 01/05/2016]
29. Pellaton C, Silvain J, Eeckhout E, Collet JP, Montalescot G. Cardiologie Tests de réactivité plaquettaire : mise à jour pour le praticien. *Rev Med Suisse.* 2014; 412-413: 24-31.
30. Technical Support. Instructions for use VerifyNow P2Y12, Platelet Reactivity Test Accumetrics. 2013.
31. Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-23.
32. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M, Miccoli M, et al. Prospective Evaluation of On-Clopidogrel Platelet Reactivity Over Time in Patients Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun; 57(25): 2474-83.
33. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated with Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec; 62(24): 2261-73.
34. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014 Jan 2; 35(4): 209-15.
35. 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: 1 097-1 105.

36. Collet J-P, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Rangé G, Vicaut E, 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 Jan; 161(1): 5–12.e5.
37. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, 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 study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jun; 59(24): 2159–64.
38. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet* [Internet]. Disponible à l'adresse : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361631323X> [Consulté le 14/09/2016]
39. Monpère C. Les dernières recommandations françaises en matière de RC : que faut-il en retenir ? [Internet]. 2013. Disponible à l'adresse : <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2013/12/03.pdf> [Consulté le 15/07/2016]
40. Vergès B. Attitude pratique : Réadaptation cardiaque du patient coronarien en phase II. [Internet]. 2006. Disponible à l'adresse : [http://www.msport.net/newSite/cardioetsport/cs\\_08\\_readaptation.pdf](http://www.msport.net/newSite/cardioetsport/cs_08_readaptation.pdf) [Consulté le 20/07/2016]
41. Andreotti F, Lanza GA, Sciahbasi A, Fischetti D, Sestito A, De Cristofaro R, et al. Low-grade exercise enhances platelet aggregability in patients with obstructive coronary disease independently of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. janv 2001; 87(1): 16–20.
42. Heber S, Volf I. Effects of Physical (In)activity on Platelet Function. *BioMed Res Int*. 2015; 2015:1–11
43. Connelly KA, Boyle A, Wilson A, MacIsaac A, Fox P, Whitbourn R. Coronary artery stent thrombosis associated with exercise testing. *Heart Lung Circ*. 2003; 12(1): 66–69.
44. Samuels B, Schumann J, Kiat H, Friedman J, Berman DS. Acute stent thrombosis associated with exercise testing after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1995; 130(5): 1120–1122.
45. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, et al. Frequency and Predictors of Stent Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2011 Apr 26; 123(16): 1745–56.
46. Pelliccia A. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr 28; 26(14): 1422–45.

47. Douard H, Marquand A, Aupetit JF, Brion R, Cailleaux X, Carré F, et al. Coronaropathies et activités sportives. [Internet] 2011. Disponible à l'adresse : [http://sfcario5test.sfcario.fr/sites/default/files/pdf/Avis\\_Experts\\_Coronnaires\\_sport.pdf](http://sfcario5test.sfcario.fr/sites/default/files/pdf/Avis_Experts_Coronnaires_sport.pdf) [Consulté le 13/09/2016]
48. Guy JM. Stent Coronaire et Sport. Enquête Stent Coronaire et Activité physique et Sportive. [Internet]. Disponible à l'adresse : <http://www.clubcardiosport.com/userfiles/stents-coronaire-sport-JESFC.pdf> [Consulté le 15/08/2016]
49. Bargoin V. ANTARCTIC : Coup de froid sur le monitoring de l'activité plaquettaire après stenting. [Internet]. 2016. Disponible à l'adresse : [http://actioncoeur.fr/wp-content/uploads/2016/09/ANTARCTIC-ESC2016-Medscape\\_2016-08-28.pdf](http://actioncoeur.fr/wp-content/uploads/2016/09/ANTARCTIC-ESC2016-Medscape_2016-08-28.pdf)

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Recommandations ESC pour le traitement antiagrégant plaquettaire suite à un SCA ST + traité par angioplastie avec mise en place d'un stent

#### Recommendations for antithrombotic treatment in patients with STEMI undergoing primary PCI

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Antiplatelet therapy</b>			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	776,794
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	–
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) if no contraindication	I	B	828
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) if no contraindication	I	B	823
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B	812
It is recommended to give P2Y <sub>12</sub> inhibitors at the time of first medical contact.	I	B	777,846–848
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bail-out or evidence of no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	–
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	271,834, 835,849
<b>Anticoagulants</b>			
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during PCI.	I	A	–
The anticoagulation is selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy–safety profile of the chosen agent.	I	C	
Unfractionated heparin: 70–100 U/kg i.v. bolus when no GP IIb/IIIa inhibitor is planned; 50–70 U/kg i.v. bolus with GP IIb/IIIa inhibitor.	I	C	
Bivalirudin 0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v. infusion of 1.75 mg/kg/h for up to 4 hours after the procedure.	IIa	A	243,840,841
Enoxaparin i.v. 0.5 mg/kg with or without GP IIb/IIIa inhibitor.	IIa	B	788, 842–844,850

ASA = acetylsalicylic acid; GP = glycoprotein; i.v. = intravenous; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

## ANNEXE 2 : Recommandations ESC pour le traitement antiagrégant plaquettaire suite à un SCA ST - traité par angioplastie avec mise en place d'un stent

Recommendations for antithrombotic treatment in patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI			
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Antiplatelet therapy</b>			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.), and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	774,776,794
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor is recommended in addition to ASA, and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	337,341,825
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) in patients in whom coronary anatomy is known and who are proceeding to PCI if no contraindication	I	B	337
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) for patients at moderate-to-high risk of ischaemic events, regardless of initial treatment strategy including those pre-treated with clopidogrel if no contraindication	I	B	341
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated	I	B	812,825
GP IIb/IIIa antagonists should be considered for bail-out situation or thrombotic complications.	IIa	C	
Pre-treatment with prasugrel in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	B	826
Pre-treatment with GP IIb/IIIa antagonists in patients in whom coronary anatomy is not known, is not recommended.	III	A	357,815
<b>Anticoagulant therapy</b>			
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during PCI.	I	A	180
The anticoagulation is selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy–safety profile of the chosen agent.	I	C	
Bivalirudin (0.75 mg/kg bolus, followed by 1.75 mg/kg/hour for up to 4 hours after the procedure) is recommended as alternative to UFH plus GP IIb/IIIa receptor inhibitor during PCI.	I	A	815–817
UFH is recommended as anticoagulant for PCI if patients cannot receive bivalirudin.	I	C	
In patients on fondaparinux (2.5 mg daily s.c.), a single bolus UFH (85 IU/kg, or 60 IU/kg in the case of concomitant use of GP IIb/IIIa receptor inhibitors) is indicated during PCI.	I	B	827
Enoxaparin should be considered as anticoagulant for PCI in patients pre-treated with subcutaneous enoxaparin.	IIa	B	788
Discontinuation of anticoagulation should be considered after an invasive procedure unless otherwise indicated.	IIa	C	
Crossover of UFH and LMWH is not recommended.	III	B	820

ASA = acetylsalicylic acid; GP = glycoprotein; i.v. = intravenous; LMWH = low-molecular-weight heparin; NSTEMI-ACS = non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; PCI = percutaneous coronary intervention; UFH = unfractionated heparin.

<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>References.

### ANNEXE 3 : Recommandations ESC pour le traitement antiagrégant plaquettaire dans le cadre d'un angor stable traité par angioplastie avec mise en place d'un stent

Recommendations for antithrombotic treatment in SCAD patients undergoing PCI			
Recommendations for PCI	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Pretreatment with antiplatelet therapy</b>			
Treatment with 600 mg clopidogrel is recommended in elective PCI patients once anatomy is known and decision to proceed with PCI preferably 2 hours or more before the procedure.	I	A	789–792
Pretreatment with clopidogrel may be considered in patients with high probability for significant CAD.	IIb	C	
In patients on a maintenance dose of 75 mg clopidogrel, a new loading dose of 600 mg or more may be considered once the indication for PCI is confirmed.	IIb	C	
<b>Antiplatelet therapy during PCI</b>			
ASA is indicated before elective stenting.	I	B	776,793,794
ASA oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) is recommended if not pre-treated.	I	C	
Clopidogrel (600 mg loading dose or more, 75 mg daily maintenance dose) is recommended for elective stenting.	I	A	795–798
GP IIb/IIIa antagonists should be considered only for bail-out.	IIa	C	
<b>Antiplatelet therapy after stenting</b>			
DAPT is indicated for at least 1 month after BMS implantation.	I	A	791,799–801
DAPT is indicated for 6 months after DES implantation.	I	B	799,802,803
Shorter DAPT duration (<6 months) may be considered after DES implantation in patients at high bleeding risk.	IIb	A	804,805
Life-long single antiplatelet therapy, usually ASA, is recommended.	I	A	776,794
Instruction of patients about the importance of complying with antiplatelet therapy is recommended.	I	C	-
DAPT may be used for more than 6 months in patients at high ischaemic risk and low bleeding risk.	IIb	C	-
<b>Anticoagulant therapy</b>			
Unfractionated heparin 70–100 U/kg.	I	B	806
Bivalirudin (0.75 mg/kg bolus, followed by 1.75 mg/kg/hour for up to 4 hours after the procedure) in case of heparin-induced thrombocytopenia.	I	C	-
Bivalirudin (0.75 mg/kg bolus, followed by 1.75 mg/kg/hour during the procedure) in patients at high bleeding risk.	IIa	A	783–785
Enoxaparin i.v. 0.5 mg/kg.	IIa	B	786,788,807

ASA = acetylsalicylic acid; BMS = bare-metal stent; CAD = coronary artery disease; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; GP = glycoprotein; i.v. = intravenous; PAD = peripheral artery disease; PCI = percutaneous coronary intervention; SCAD = stable coronary artery disease.

<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>References.

## ANNEXE 4. Formulaire de Consentement Patient avant inclusion



**CHU**  
Hôpitaux de  
Bordeaux

POLE CARDIO-THORACIQUE  
MALADIE CORONAIRE, EPREUVE D'EFFORT ET READAPTATION

**Pr Hervé DOUARD**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier – Tél 75509

**Dr Laurie AIMABLE**

Praticien Hospitalier - Tél 74542

**Dr Jérôme CORRE**

CCA - 2<sup>ème</sup> étage Ouest - Tél 75255

**Unité d'hospitalisation : 2<sup>ème</sup> étage Ouest**  
Tél. 05 57 65 64 48

**Secrétariats :**

**- Hospitalisations**

Nicole FAUCONEAU, Eveline FOUGEYROLLAS  
Tél 05 57 65 68 15 – Fax 05 57 65 68 64

**- Consultations et épreuves d'effort**

Christine LUNEL, Nadia PRAT  
Tél. 05 57 65 64 49 - Fax 05 57 65 68 61

**- Réadaptation**

Isabelle TALAGA, IDE  
Tél. 05.57.62.32.91

**- Suivi sportif de haut niveau**

Mathilde CAMAROQUE  
Tél. 05 57 65 65 43

**Praticiens attachés**

Dr P. BRANDSTÄTT

Dr L. CHEVALIER

Dr M. COURREGELONGUE

Dr C. DANIS

Dr G. FLORY

Dr J. JAUSSAUD

Dr G. MARTIAN

Dr S. MIGRAN

Dr E. PARRENS

Dr J.M. PERRON

Dr J. M. BOULET

Dr V. CHARTROULE

Dr J.M CHEVALIER

Dr J. LAFFOND

Dr S. LISE

Dr G. ZUNZARREN

Antenne de cardiologie nucléaire

Pr Laurence BORDENAVE

[prenom-compose.nom-compose@chu-bordeaux.fr](mailto:prenom-compose.nom-compose@chu-bordeaux.fr)

FINISS 330783648

### NOTE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Pessac, le 07 avril 2015

HD/CL

Madame, Monsieur,

Vous avez bénéficié de la pose d'un stent au moment de votre accident aigu coronarien.

Depuis, vous prenez un double traitement antiagrégant plaquettaire visant à prévenir la thrombose de ce stent.

Afin de vérifier que ce traitement est actif notamment après une séance de réadaptation, un test biologique sera réalisé avant et au pic de l'effort lors des 1<sup>ère</sup> et 20<sup>ème</sup> séances de votre programme de réadaptation (afin éventuellement d'adapter les doses de ce traitement)

### L'équipe de réadaptation

## ANNEXE 5 : Classification des sports de Mitchell

	A. Low dynamic	B. Moderate dynamic	C. High dynamic
I. Low static	Bowling Cricket Golf Riflery	Fencing Table tennis Tennis (doubles) Volleyball Baseball <sup>a</sup> /softball <sup>a</sup>	Badminton Race walking Running (marathon) Cross-country skiing (classic) Squash <sup>a</sup>
II. Moderate static	Auto racing <sup>a,b</sup> Diving <sup>b</sup> Equestrian <sup>a,b</sup> Motorcycling <sup>a,b</sup> Gymnastics <sup>a</sup> Karate/Judo <sup>a</sup> Sailing Archering	Field events (jumping) Figure skating <sup>a</sup> Lacrosse <sup>a</sup> Running (sprint)	Basketball <sup>a</sup> Biathlon Ice hockey <sup>a</sup> Field hockey <sup>a</sup> Rugby <sup>a</sup> Soccer <sup>a</sup> Cross-country skiing (skating) Running (mid/long) Swimming Tennis (single) Team handball <sup>a</sup>
III. High static	Bobsledding <sup>a,b</sup> Field events (throwing) Luge <sup>a,b</sup> Rock climbing <sup>a,b</sup> Waterskiing <sup>a,b</sup> Weight lifting <sup>a</sup> Windsurfing <sup>a,b</sup>	Body building <sup>a</sup> Downhill skiing <sup>a,b</sup> Wrestling <sup>a</sup> Snow boarding <sup>a,b</sup>	Boxing <sup>a</sup> Canoeing, Kayaking Cycling <sup>a,b</sup> Decathlon Rowing Speed skating Triathlon <sup>a,b</sup>

*Adapted and modified after Mitchell et al.*<sup>5</sup>

<sup>a</sup>Danger of bodily collision.

<sup>b</sup>Increased risk if syncope occurs.

## ANNEXE 6 : Classification des sports proposés par l'avis d'experts de 2011

Tableau 1 : Classification des sports proposés ou non en prévention primaire et secondaire dans la pathologie coronaire.

Fortement conseillés	Tolérés ou indifférents	A éviter	Déconseillés
<b>Cyclisme**</b> Danse Footing Golf Gymnastique volontaire <b>Natation*</b> Pétanque Randonnée <b>Ski de fond</b> Stretching Yoga	<b>Badminton</b> Ball-trap Billard Bowling Bridge <b>Canyoning**</b> <b>Char à voile**</b> Chasse <b>Course de fond</b> Echecs Equitation** <b>Escrime</b> Fléchettes <b>Patinage#</b> Plongeurs** <b>Ski alpin#</b> <b>Sports martiaux#</b> <b>Sports mécaniques**</b> <b>Tennis de table</b> Tirs Voile (croisière) * <b>Volleyball</b>	<b>Aéronautisme**</b> Aviron Biathlon Canoë-kayak# <b>Escalade**</b> Hockey (gazon, glace)# Luge, Bobsleigh# Pêche au gros Pelote basque <b>Planche à voile**</b> Plongée* Rafting# Sauts# Skate# Ski nautique** Tennis Trampoline# Voile (dériveur) Water-polo#	<b>Boxe#</b> Alpinisme Courses de Sprints Culturisme Décathlon Gymnastique# (agrès) Haltérophilie# <b>Kite surf**</b> Lancés Lutte# Marathon Musculation Saut à l'élastique# Squash Snowboard# Spéléologie Sports collectifs de ballon# Triathlon

\* Sports à risque en cas de syncope ; # Sports à risque traumatique

## **Serment d'Hippocrate :**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## **Résumé : Fonction plaquettaire au cours de l'activité physique chez le patient coronarien sous antiagrégants plaquettaires (AAP)**

**Introduction :** La promotion de l'activité physique est un des piliers de la prévention suite à un syndrome coronarien aigu (SCA). Le pourcentage de patient admis en réadaptation cardiaque (RC) après un SCA reste encore insuffisant. La crainte de la survenue d'une thrombose coronaire au cours d'un effort, qui serait liée à un contexte pro-agrégant, est parfois évoquée par certains cardiologues.

**Objectif :** Mesurer les variations de l'activité biologique du récepteur P2Y12 (PRU), au cours d'un effort, chez les patients admis en RC, sous bi-AAP, en fonction de leur deuxième traitement AAP. Etudier le rôle de l'entraînement, sur le PRU, au repos et à l'effort, avant et après le programme de réentraînement. Observer l'action des différents traitements antiplaquettaires sur le PRU, au repos et au cours d'un exercice.

**Matériel et Méthode :** Etude prospective observationnelle descriptive sur 15 patients majeurs admis en RC et sous bi-AAP à la suite d'une procédure d'angioplastie. Deux tests VerifyNow P2Y12 ont été réalisés sur chaque patient avant, et au maximum de l'effort, au cours de la première et de la dernière séance de RC.

**Résultats :** 15 patients ont été inclus entre avril 2015 et avril 2016 au CHU Haut Lévêque. Au cours d'un exercice physique aigu, l'activité du récepteur P2Y12 (PRU) ne varie pas significativement ( $p=0,32$ ). Avec le réentraînement à l'effort, il n'y a pas de variation significative du PRU au repos ( $p=0,11$ ) et au maximum de l'effort ( $p=0,23$ ). L'action des nouveaux traitements n'est pas significativement plus importante que celle du CLOPIDOGREL sur la variation du PRU ( $p = 0,23$ ), au cours d'un exercice physique.

**Conclusion :** L'exercice physique aigu et le réentraînement à l'effort ne semblent pas avoir d'influence sur l'activité biologique du récepteur P2Y12, chez le patient coronarien sous bi-AAP.

---

## **Abstract: Platelet function during physical activity of coronary patients whilst on platelet aggregation inhibitors**

**Introduction:** Promoting physical activity is one of the pillars of primary and secondary preventions following an Acute Coronary Syndrome (ACS). The number of patients admitted in Cardiac Rehabilitation after an ACS still remains insufficient. Some cardiologists fear that a coronary thrombosis due to a pro-aggregating environment could occur.

**Objective:** Measure the variations of the P2Y12 receptor activity (PRU) of Cardiac Rehabilitation patients on Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) during physical activity in accordance with their second platelet aggregation inhibitor treatment. Study the function of exercise training on the PRU at rest and during effort before and after exercise training programme. See the effect of different antiplatelet treatments on the PRU at rest and during physical activity.

**Material and Method:** Observational and descriptive study of 15 adult patients admitted in Cardiac Rehabilitation who are on DAPT because of an angioplasty procedure. Two Verify Now P2Y12 tests were done on each patient before and after an effort during their first and last Cardiac Rehabilitation session.

**Results:** 15 patients were admitted at the CHU Haut Lévêque between April 2015 and April 2016. During an acute physical exercise, there are no significant variations of the P2Y12 receptor activity (PRU) ( $p=0,32$ ). There are no significant variations of the PRU ( $p=0,23$ ) due to exercise training. The effect of the new treatments is not significantly more important than CLOPIDOGREL on the variation of the PRU ( $p = 0,68$ ), during physical activity.

**Conclusion:** Acute physical activity and exercise training has no effect on the biological activity of the P2Y12 receptor for the coronary patient on DAPT.