




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Variabilité de réponse plaquettaire à l'aspirine et nouvelles cibles thérapeutiques<sup>☆</sup>

## Variable platelet response to aspirin and new therapeutic targets

S. Richard<sup>a,b</sup>, M. Toussaint-Hacquard<sup>a,c</sup>, T. Lecompte<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Inserm U734 « nouvelles approches antithrombotiques », faculté de médecine, université de Nancy, CHU de Nancy, Nancy, France

<sup>b</sup> Service de neurologie, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO 34, 54035 Nancy cedex, France

<sup>c</sup> Service d'hématologie biologique–hémostase médicale, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

Reçu le 20 octobre 2008 ; accepté le 30 octobre 2008

Disponible sur Internet le 24 décembre 2008

### MOTS CLÉS

Antiplaquettaire ;  
Aspirine ;  
Résistance ;  
Tests de laboratoire ;  
Nouveaux  
antithrombotiques

**Résumé** L'aspirine, traitement préventif de première intention des événements thrombotiques artériels, inhibe irréversiblement la cyclooxygénase (COX) 1, isoforme prédominante dans les plaquettes, impliquée, au sein d'une voie d'amplification, dans la production de thromboxane (TX) A<sub>2</sub>, vasoconstricteur et activateur plaquettaire. Les récurrences ischémiques malgré cette thérapeutique ne sont pas rares et ont fait naître la notion de « résistance à l'aspirine » lorsque les premières études de laboratoire ont suggéré la possibilité d'un effet réduit du traitement. Pour clarifier, le terme de résistance (vraie) devrait être réservé aux cas où la COX1 n'est pas inhibée ex vivo et ne peut être inhibée in vitro pour des raisons intrinsèquement plaquettaires (ce qui n'a jamais été rapporté). Une inhibition de COX1 est qualifiée d'insuffisante en l'absence de modification du comportement plaquettaire TX-dépendant. Les récepteurs au TX peuvent être aussi stimulés par des agonistes dont la production est indépendante de COX1. Les mécanismes de réponse insuffisante sont pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques ; les seconds dépendent ou non du TX. Ce dernier cas correspond à une part anormalement élevée de comportement plaquettaire qui ne dépend pas de la stimulation des récepteurs au TX. Ce comportement ne peut être affecté ni par aspirine, ni par aucun autre médicament agissant sur cette voie. Une bonne compréhension des mécanismes est indispensable et doit aider notamment à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<sup>☆</sup> Communication présentée au 42<sup>e</sup> congrès du Collège français de pathologie vasculaire, Paris, 12 mars 2008.

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : s.richard@chu-nancy.fr (S. Richard), m.toussaint-hacquard@chu-nancy.fr (M. Toussaint-Hacquard), thomas.lecompte@chu-nancy.fr (T. Lecompte).

0398-0499/\$ - see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.jmv.2008.10.009

**KEYWORDS**

Antiplatelet drugs;  
Aspirin;  
Resistance;  
Laboratory tests;  
Newer  
antithrombotic drugs

**Summary** Aspirin is the first-line oral antiplatelet drug to prevent thromboembolic arterial occlusions. Aspirin irreversibly inhibits cyclooxygenase (COX) 1 involved in the platelet production of thromboxane (TX) A<sub>2</sub>, an inducer of vasoconstriction and a platelet activating agent. Recurrent vascular events despite aspirin intake, combined with laboratory evidence of poor antiplatelet effect, suggested what has been called "aspirin resistance". For clarity's sake a real aspirin resistance would be the absence of COX1 inhibition due to intrinsic platelet factors (which has never been reported). What has been described is (expected) variability. COX1 inhibition can be insufficient to modify TX-dependent platelet behaviour. Other agonists, the production of which does not involve COX1, can stimulate TX-receptors. The antiplatelet effect of aspirin can be insufficient for pharmacokinetic or pharmacodynamic reasons, the latter being further classified as TX-dependent or not. If platelets are so reactive that responses are more TX-independent than normally, then neither aspirin nor any drugs acting on this pathway can do the job. These mechanisms should be better understood and diagnosed, and this is the prerequisite for the development of newer antiplatelet agents.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

L'aspirine est actuellement le traitement per os de première ligne pour la prévention des accidents ischémiques artériels [1,2]. Une méta-analyse [3], regroupant plus de 280 essais cliniques, montre que les antiplaquettaires (la grande majorité des patients dans le groupe à l'étude contre placebo étaient traités par aspirine) réduisent approximativement de 23 % le risque relatif d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, d'infarctus du myocarde et de mort vasculaire pour des patients atteints de maladies cardio- et cérébro-vasculaires. La survenue d'épisodes thrombotiques artériels chez des patients déjà traités par aspirine n'est donc pas rare et a fait naître la notion de « résistance à l'aspirine » lorsque les premières études de laboratoire ont suggéré la possibilité d'un effet réduit du traitement.

Ce concept s'est clarifié : les échecs cliniques sont des épisodes thrombotiques artériels chez des patients déjà traités par aspirine ; la résistance biologique est l'extrême, rare, d'un spectre de variabilité de réponse plaquettaire biologique à l'aspirine mis en évidence ex vivo par différents types de tests. Fait capital, la corrélation entre les événements cliniques et les résultats des tests de laboratoire est fortement suggérée mais pas totalement démontrée. La compréhension des mécanismes de résistance à l'aspirine pourra conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques d'inhibition du fonctionnement plaquettaire.

## L'action de l'aspirine

L'aspirine inhibe l'activité des prostaglandines (PG) H synthases 1 et 2, appelées aussi cyclooxygénases (COX) 1 et 2 [4]. Elle bloque la poche catalytique de la COX en acétylant un résidu sérine 529, empêchant son action sur l'acide arachidonique. L'inhibition de la COX est irréversible [5,6]. La COX1 est présente de façon constitutive dans les plaquettes. Elle permet, à partir de l'acide arachidonique, la production de PGH<sub>2</sub>, précurseur du thromboxane (TX) A<sub>2</sub>. Le TXA<sub>2</sub> active les plaquettes, amplifie sa propre production et provoque la vasoconstriction ; c'est un système d'amplification de l'activation plaquettaire. La COX2 est inductible et trouvée

dans les cellules nucléées comme l'endothélium ou dans les monocytes. Sa présence dans les plaquettes est controversée. Elle est impliquée dans la synthèse de PG médiateurs de l'inflammation, de PGI<sub>2</sub>, induisant une vasodilatation, et de façon moindre, de TXA<sub>2</sub>. L'action inhibitrice de l'aspirine paraît beaucoup plus importante pour la COX1 que pour la COX2.

L'aspirine est rapidement absorbée dans l'estomac et la partie supérieure de l'intestin pour une forme galénique standard, a fortiori comme sel de lysine très soluble dans l'eau. Le pic plasmatique est atteint 30 à 40 minutes après ingestion et l'inhibition des fonctions plaquettaires est obtenue après une heure [4]. Sa demi-vie est courte (15 à 20 minutes) mais son action à long terme est assurée par le blocage irréversible de la COX. Une dose quotidienne de 75 à 160 mg suffit à diminuer significativement le risque d'épisode thrombotique artériel en bloquant la COX des plaquettes mises en circulation chaque jour. Une dose initiale de 160 à 300 mg est recommandée à la phase aiguë d'un accident thrombotique artériel [3].

## Tests de laboratoire utilisés pour apprécier la réponse biologique aux antiplaquettaires

Il n'y a pas de surveillance biologique utilisable en pratique courante pour déterminer l'intensité de l'effet antiplaquettaire, mais ce retentissement biologique est bien étudié. Ces tests ne sont pas référencés dans la nomenclature des actes de biologie médicale.

« L'agrégation photométrique » (variation de transmission lumineuse) est un test réalisé dans les laboratoires spécialisés qui permet d'explorer le fonctionnement plaquettaire avec un plasma riche en plaquettes (PRP) anticoagulé avec du citrate puis stimulé par différents agonistes (collagène, ADP...) ou mis en présence d'acide arachidonique, précurseur du TX. Les principaux antiplaquettaires induisent une thrombopathie caractéristique [7]. L'aspirine inhibe fortement la réponse à l'acide arachidonique (Fig. 1) et l'agrégation dite secondaire (dépendant de la synthèse de TX par les plaquettes activées par l'ADP ou le collagène ou la thrombine à faible concentration). La réponse aux fortes

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2976563>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2976563>

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