

L'aspirine fait de la "résistance"?

Bernard CHATELAIN

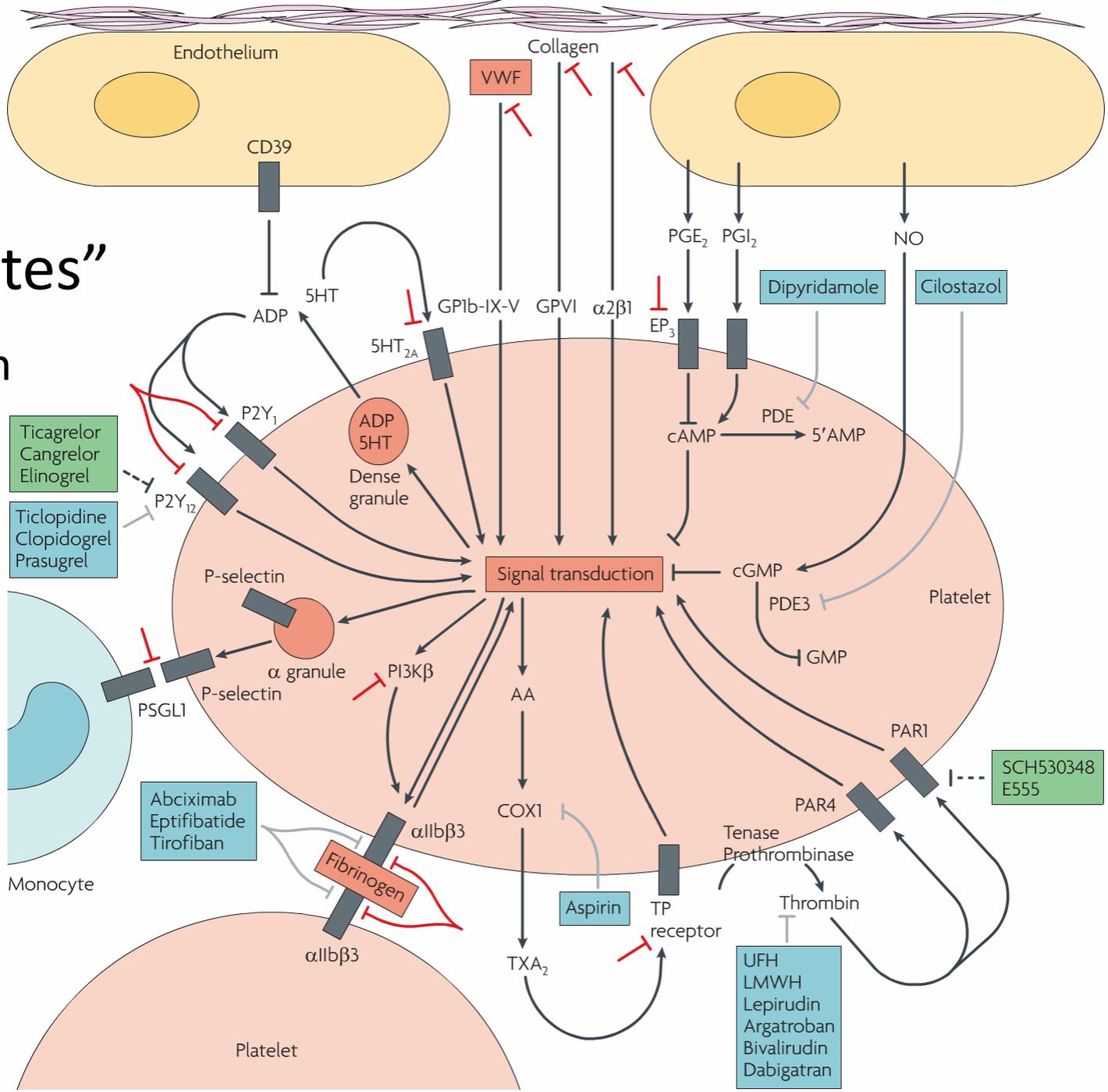
JIFA, SFA

Paris, 30 janvier 2015

"Anti Plaquettes"

Alan D. Michelson

www.nature.com/reviews/drugdisc



ASPIRINE: histoire

- F. Hoffman 1897 (Bayer)
- Sir J. Vane 1971: Prix Nobel 1982

ASPIRINE: efficacité

Chez patients à haut risque, l'aspirine réduit la mortalité de 15 % et les événements vasculaires de 30% (méta analyse de 100 études randomisées)

L'aspirine apporte un bénéfice modeste dans la prévention des accidents cardiovasculaires

Posologie: (50-100mg pour traitements au long cours)

- saturation de l'effet de l'aspirine à faible dose,
- absence de relation dose-réponse dans les études cliniques d'efficacité antithrombotique
- effets dose dépendants
 - sur les plaquettes (COX1 indépendants)
 - sur la coagulation (hypo)
 - sur la fibrinolyse (hyper)
- effets secondaires liés à la posologie

Pharmaco

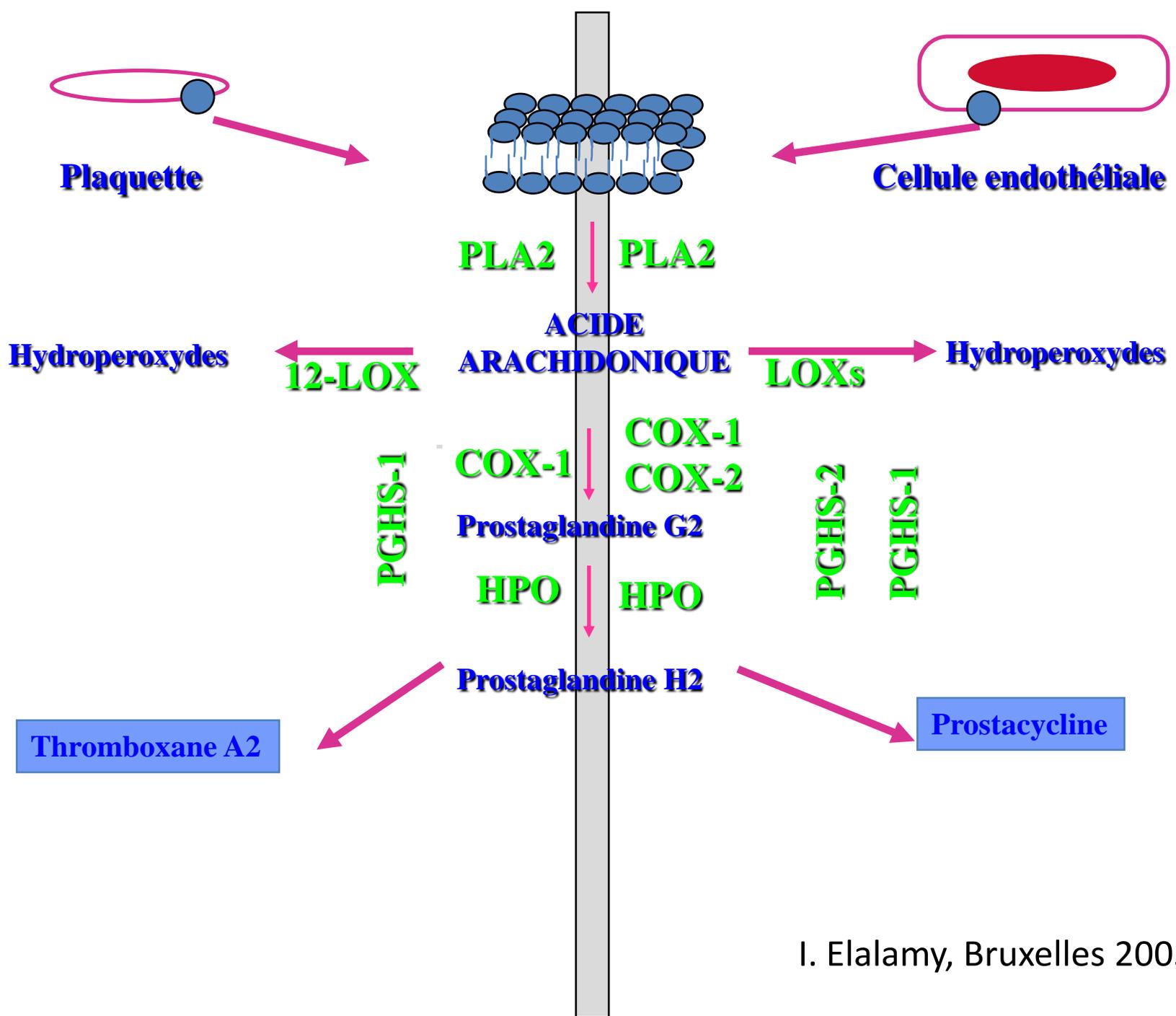
Acétylation irréversible de Ser529 de la COX 1
Site catalytique de COX 1 inaccessible à l'Acide Arachidonique
Inhibition de génération de Prostaglandine H2 et donc de
Thromboxane A2

Pas d'activation du récepteur du Thromboxane

Pic en 30-40 minutes et inhibition plaquettaire irréversible en
60 minutes

Pic en 3-4 heures si enrobage entérique

Demi vie de l'aspirine: 15-20 minutes



Aspirine: résistance (méta analyses)

- Résistance varie de 5-65% en fonction du paramètre mesuré et d'autres variables
- Petit nombre de patients (n=14 - 448)
- Faible nombre d'effets indésirables qui limite la puissance statistique
- Non-compliance
- La résistance à l'aspirine est en partie liée à une hyperréactivité plaquettaire préexistante

RÉSISTANCES À L'ASPIRINE

Type 1: Pharmacocinétique

Inhibition incomplète de la réponse plaquettaire et de la synthèse du TxA2 (ex vivo) mais restauration de l'effet inhibiteur par l'apport d'aspirine in vitro

Type 2 : Pharmacodynamique

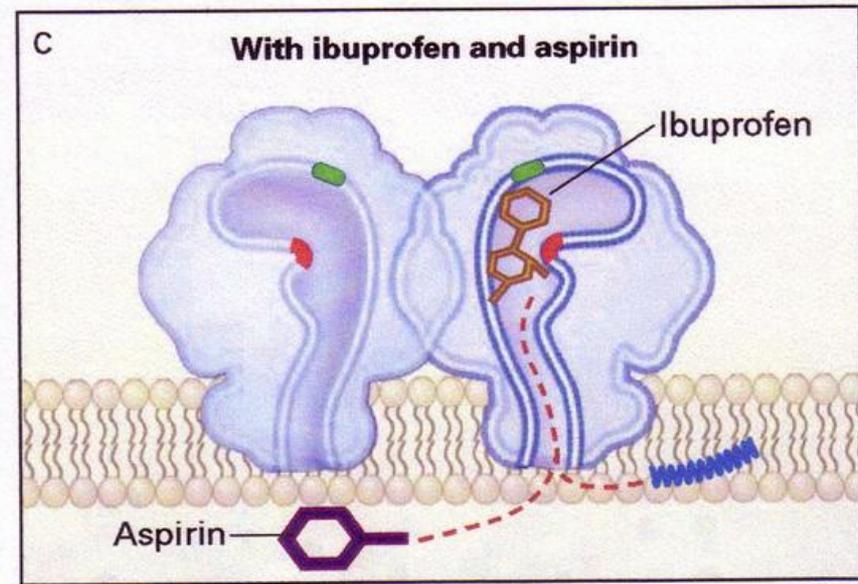
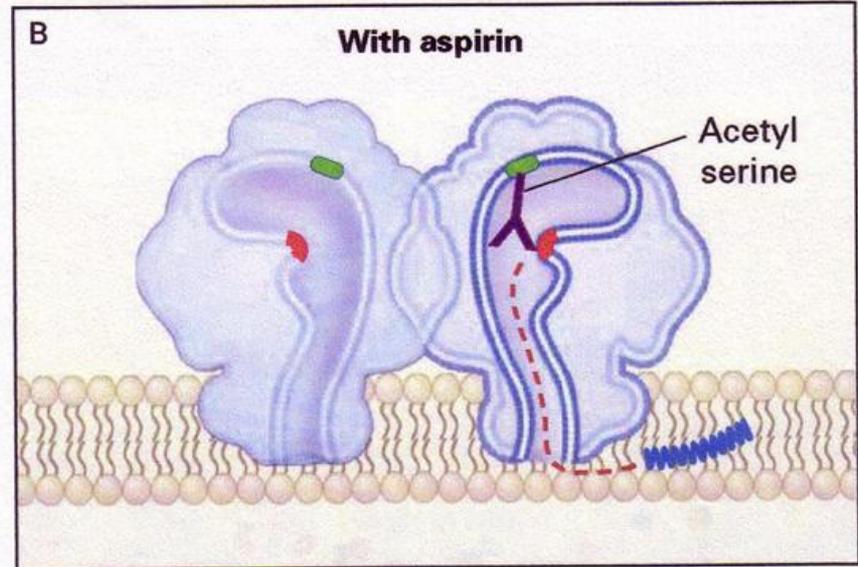
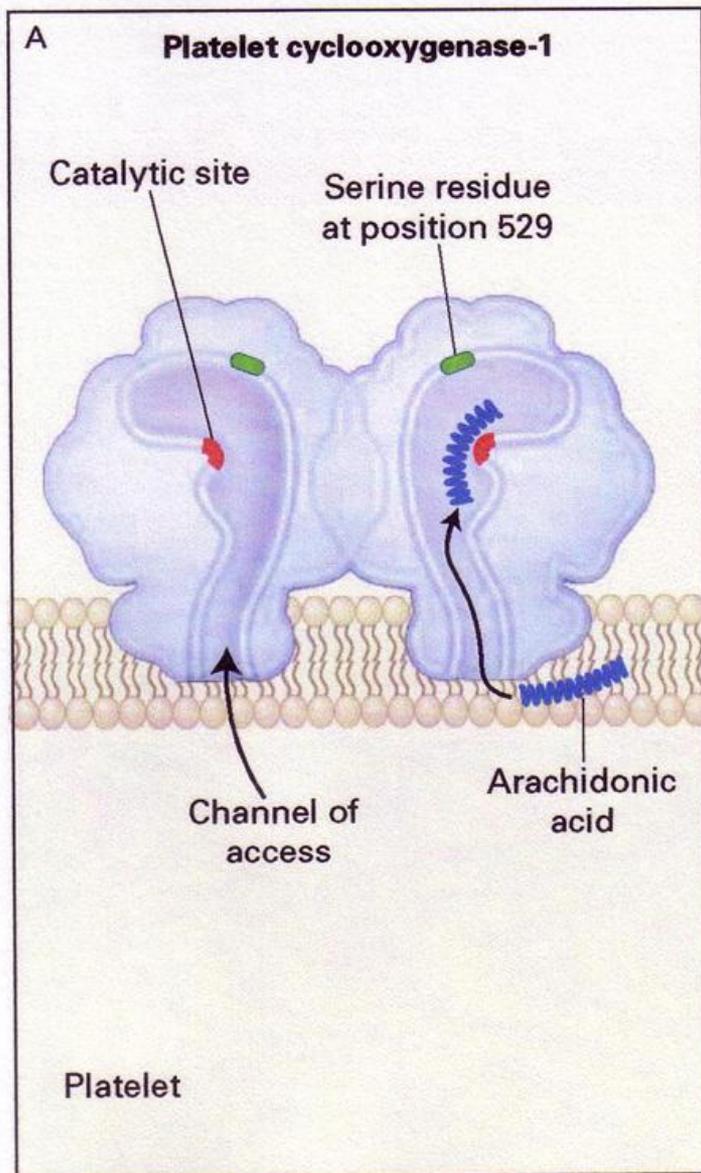
Acétylation imparfaite de la Cox et inhibition incomplète de la synthèse du TxA2 persistante même après l'apport d'aspirine in vitro

Type 3 : Pseudo-résistance

Persistance d'une activité fonctionnelle plaquettaire malgré l'inhibition complète de la synthèse de TxA2

(Weber et al., 2002)

Interférence avec AINS



(Weber et al., 2002)

Les mécanismes de la « résistance » à l'aspirine sont liés à

A. Biodisponibilité

1. Compliance
2. Sous dosage
3. Faible absorption (enrobage)
4. Interférences médicamenteuses (anti inflammatoires non stéroïdiens)

B. Fonctions plaquettaires

1. Blocage incomplet de la génération de Thromboxane A₂
2. Augmentation du Turn Over plaquettaire (augmentation de la concentration en plaquettes jeunes)
3. Sensibilité plaquettaire à l'ADP ou au Collagène

C. Polymorphisme génétique

1. Récepteurs plaquettaires (GPIIb/IIIa, récepteurs au collagène, au Thromboxane)
2. Enzymes (COX1, COX2, TXA₂ Synthase)

D. Interaction avec d'autres cellules (cellules endothéliales, monocytes) permettant la production de Thromboxane A₂

E. Autres facteurs (tabac, Cholestérol, exercice, stress...)

Sensibilité des tests biologiques

AL Frelinger; J Thromb Haemost 2008; 6: 2035–44

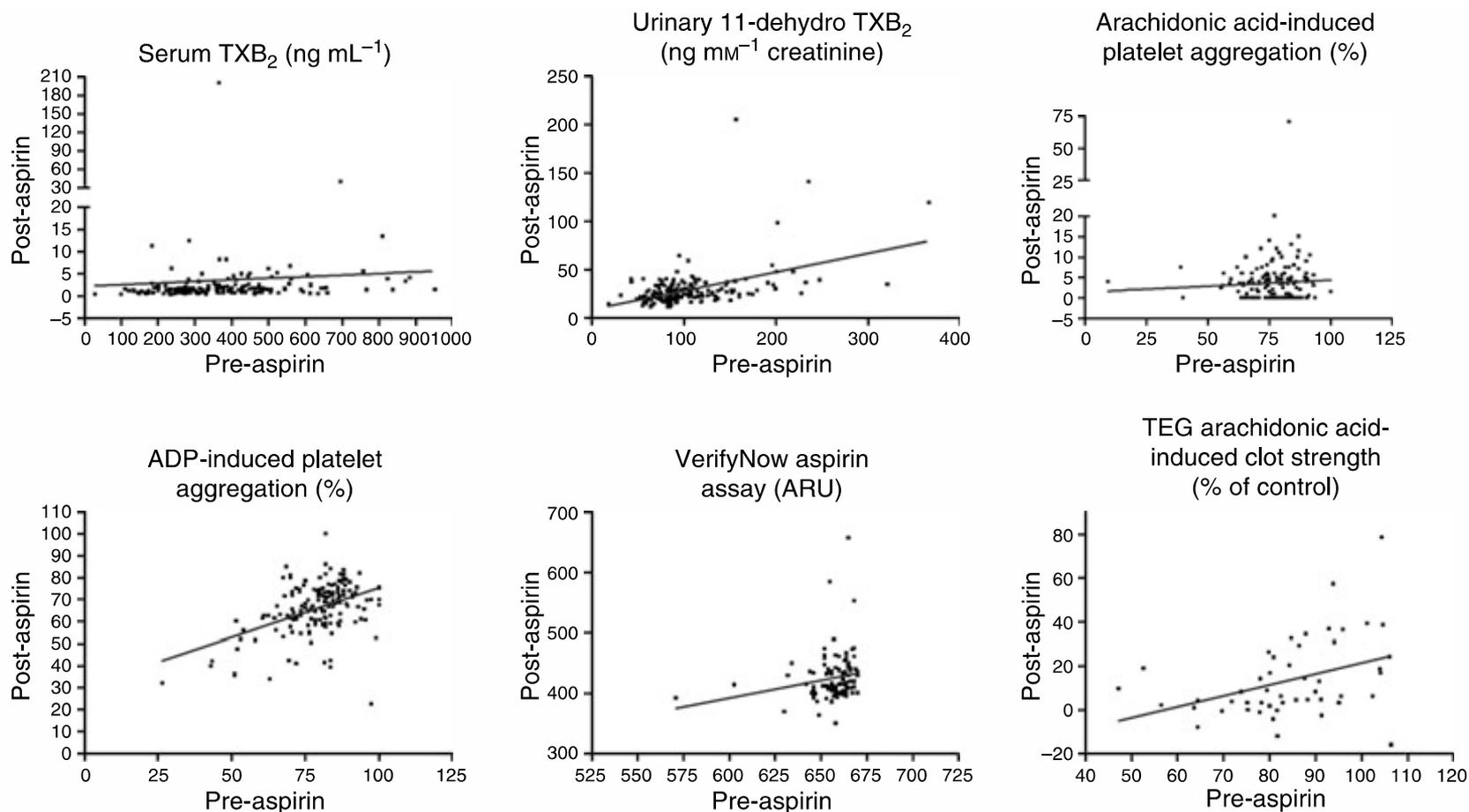
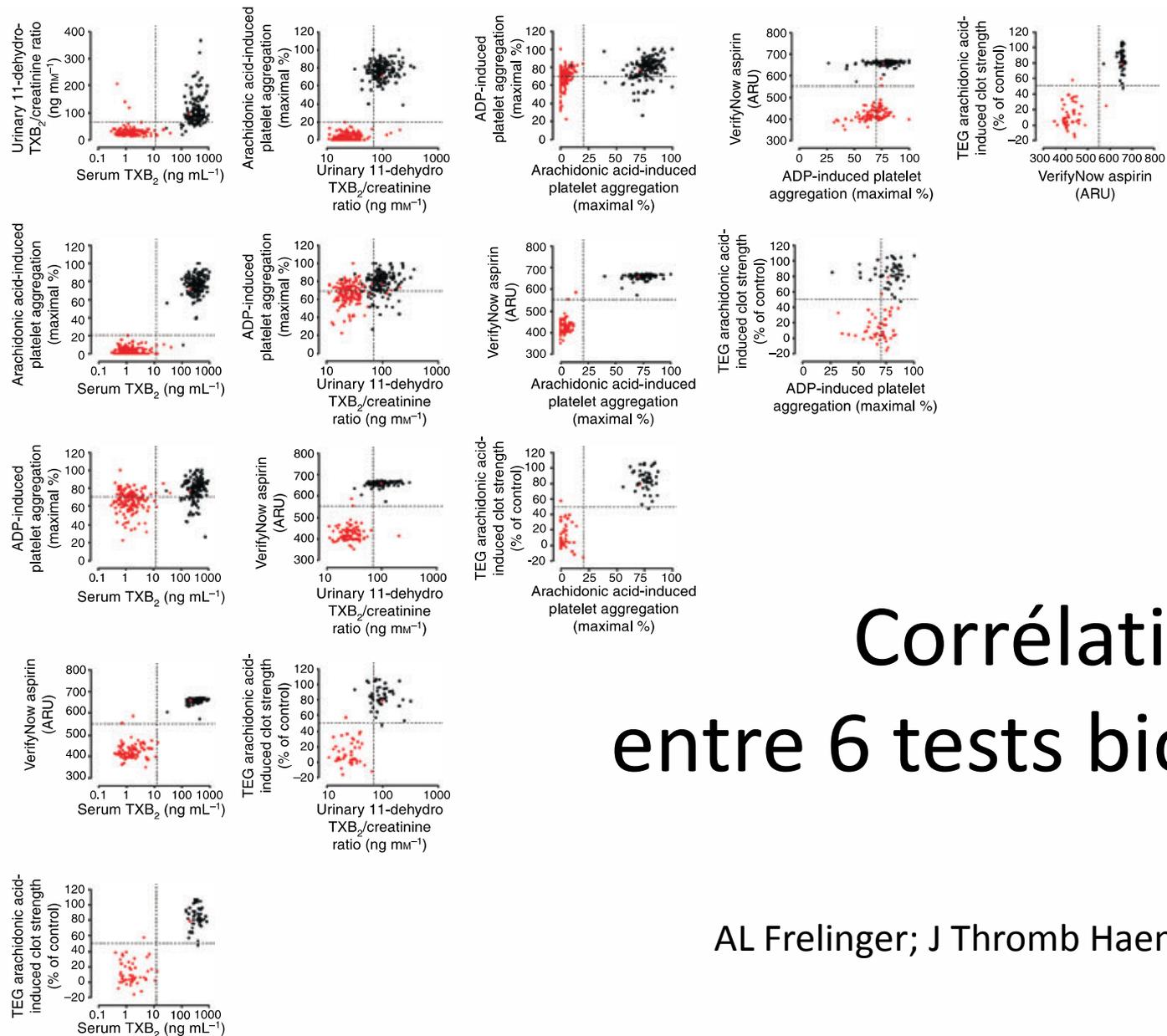


Fig. 1. The relationship between platelet response variability pre-aspirin and platelet response variability post-aspirin. Each dot represents one subject. The lines are linear regression plots. $n = 164$ subjects for serum thromboxane (TX) B₂, urinary 11-dehydro TXB₂, arachidonic acid-induced platelet aggregation, and adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. $n = 99$ subjects for VerifyNow Aspirin Assay. $n = 49$ for TEG PlateletMapping System.



Corrélation entre 6 tests biologiques

AL Frelinger; J Thromb Haemost 2008; 6: 2035–44

Fig. 4. The relationship between pre-aspirin samples (black dots) and post-aspirin samples (red dots) as determined by six different platelet function assays. Dashed lines represent the receiver operator characteristic (ROC) curve-defined serum thromboxane B_2 cutoff of 12 ng mL^{-1} and cutoffs for the other assays as defined in the text.

Adaptation posologie? (ARCTIC)

- Clopidogrel, aspirine
- Monitoring par Verify Now P2Y12 et Aspirine
 - avant stent
 - 2 - 4 semaines après
- Augmentation posologie chez
 - 34,5% des patients sous clopidogrel
 - 7,6% des patients sous aspirine
- Pas de différence en termes de conséquences “thrombotiques” ou hémorragiques (à 1 an)

Futur: nouveaux outils

Quantification de COX 1 et COX1 acétylée a novel proteomic strategy for absolute protein quantification (termed AQUA)

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12: 1320–1330

DOI: 10.1111/jth.12637

ORIGINAL ARTICLE

Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action

P. PATRIGNANI,^{*†} S. TACCONELLI,^{*†} E. PIAZUELO,[‡] L. DI FRANCESCO,^{*†} M. DOVIZIO,^{*†}
C. SOSTRES,[‡] E. MARCANTONI,^{*†} P. GUILLEM-LLOBAT,^{*†} P. DEL BOCCIO,^{†§} M. ZUCHELLI,^{†§}
C. PATRONO^{†¶} and A. LANAS[‡]

**Section of Cardiovascular and Pharmacological Sciences, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science; †Center of Excellence on Aging (CeSI), "G. d'Annunzio" University, Chieti, Italy; ‡University Hospital LB, Aragón Health Research Institute (IIS Aragón), CIBERehd, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain; §Department of Experimental and Clinical Sciences, "G. d'Annunzio" University, Chieti; and ¶Institute of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy*

AQUA

The demonstrated feasibility of quantifying the extent and duration of platelet COX-1 acetylation will allow characterizing the genetic, pharmacokinetic and pharmacodynamic determinants of the inter-individual variability in the antiplatelet response to low-dose aspirin as well as identifying extraplatelet sites of drug action.

Patrignani et al, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12: 1320–1330

Merci

