

Résistance à l'aspirine – une entité complexe mais bien réelle¹

Adriana Méndez, Roberto Herklotz, Andreas R. Huber

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau



Quintessence

- La prévalence des pathologies artérielles se situe entre 25 et 60%, leur étiologie la plus fréquente étant une athérosclérose.
- Il est reconnu que les thrombocytes jouent un rôle clef dans ces processus. Les stratégies visant à inhiber la fonction thrombocytaire sont donc prometteuses et également largement utilisées.
- L'aspirine (acide acétylé salicylique) est le médicament antithrombotique le plus prescrit (environ 5% de la population suisse prend de l'aspirine en prévention primaire ou secondaire).
- L'aspirine abaisse le risque d'accidents thrombotiques (prévention secondaire) dans environ 25% des cas, dont 34% dans l'infarctus du myocarde et 25% dans les accidents vasculaires cérébraux. Toutefois une proportion non négligeable de patients sera victime d'un nouvel incident malgré le traitement à l'aspirine.
- C'est pour cette raison que le concept de résistance à l'aspirine (RA) a vu le jour. Sa définition est controversée et son incidence varie entre 5 et 40% selon la population étudiée et la méthode utilisée.
- Bien que les mécanismes et les étiologies précises de la résistance à l'aspirine restent largement incertains, plusieurs mécanismes isolés ou associés peuvent intervenir, à savoir des facteurs cliniques, biologiques et génétiques.
- Mais en cas de suspicion clinique de résistance à l'aspirine, il faut commencer par vérifier la compliance du patient.
- Plusieurs méthodes sont à disposition pour contrôler la fonction thrombocytaire sous traitement à l'aspirine, notamment l'agrégation des thrombocytes optique (gold standard), l'Ultegra®-RPFA-ASA (Rapid Platelet Function Assay-ASA), le Multiplate® sans oublier le dosage du 11-déshydro-thromboxane-B₂ dans le sérum ou l'urine.

Summary

Aspirin resistance – a complex but real entity!

- *The prevalence of cardiovascular diseases is 25–60%, their commonest cause being underlying atherosclerosis.*
- *It is recognised that blood platelets play a key role in these processes. Accordingly, strategies to inhibit platelet function promise success and are indeed widely applied.*
- *One is aspirin (acetylsalicylic acid), the most prescribed antiplatelet drug (some 5% of the Swiss population take aspirin as primary or secondary prophylaxis).*
- *Aspirin reduces the risk of thrombotic events (secondary prophylaxis) in approx. 25% of cases, of which 34% in myocardial infarction and 25% in stroke. However, a substantial proportion of patients sustain a new event despite aspirin therapy.*

Introduction

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente des maladies thrombotiques cardio- et cérébrovasculaires, et la cause éventuelle d'une morbidité et d'une mortalité prématurées, dès la quarantaine déjà. Selon la population étudiée et la méthode utilisée, la prévalence des pathologies artérielles est estimée entre 25 et 60%, et celle de l'infarctus du myocarde à 2% [1].

Les lésions endothéliales et/ou la rupture de plaques athéromateuses provoquent des thromboses artérielles et du même coup des ischémies cérébrovasculaires ou cardiaques. Les thrombocytes jouent un rôle essentiel dans l'occlusion artérielle et sont co-responsables du développement et de la progression des plaques athéromateuses. Ils sont également très importants pour l'hémostase primaire, un processus physiologique dans les hémorragies après traumatismes tissulaires et vasculaires.

Un processus intravasculaire semblable s'observe après rupture d'une plaque. Il est progressif, souvent incontrôlé et un thrombus détaché peut être à l'origine d'une occlusion vasculaire et finalement d'une ischémie ou d'un infarctus. Les stratégies visant à inhiber la fonction thrombocytaire sont donc prometteuses et également largement utilisées.

L'aspirine est le médicament antithrombotique le plus prescrit, et s'utilise dans la prévention aussi bien primaire que secondaire des maladies cardiovasculaires. Il est admis qu'en Suisse, 5% environ de la population prend de l'aspirine en prévention primaire ou secondaire. L'efficacité de l'aspirine a été plusieurs fois documentée et confirmée. L'aspirine abaisse le risque d'accidents thrombotiques (prévention secondaire) dans environ 25% des cas, dont 34% dans l'in-

¹ Aspirine® est une marque enregistrée et protégée d'un produit de l'entreprise allemande Bayer SA, contenant de l'acide acétylsalicylique. Cependant, le terme d'aspirine est devenu un nom générique pour les médicaments à base d'acide acétylsalicylique. Si le texte ne fait pas explicitement référence à la marque Aspirine®, il est renoncé dans l'article à en faire suivre le nom du sigle®.

● For this reason the new concept of aspirin resistance (AR, also called aspirin non-responsiveness) has emerged. Its definition is controversial and its incidence fluctuates between 5% and 40% depending on the study population and the test method employed.

● Although the precise mechanisms and causes of aspirin resistance remain uncertain, various mechanisms, alone or in combination, are possible, viz. clinical, biological and genetic factors.

● However, where aspirin resistance is clinically suspect the first thing to check is compliance.

● There are various tests for checking platelet function under aspirin therapy, viz. optical platelet aggregation (gold standard method), the Ultegra® Rapid Platelet Function Assay-ASA (RPFA-ASA), the Multiplate® Multiple Platelet Function Analyzer and, last but not least, the measurement of serum or urinary 11-dehydro thromboxane B₂.

farctus du myocarde et 25% dans les accidents vasculaires cérébraux [2]. La dose optimale d'aspirine n'est pas clairement définie. Certaines études confirment une protection suffisante avec 75 mg par jour per os, alors que d'autres montrent que, dans différentes maladies, des doses allant jusqu'à 325 mg par jour per os sont nécessaires [3].

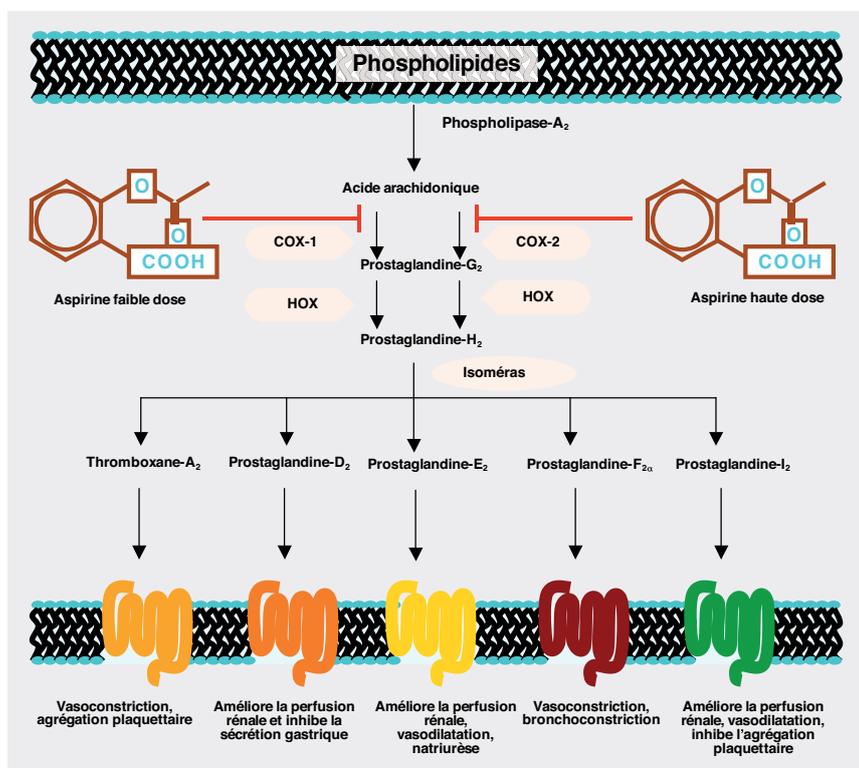


Figure 1
Synthèse des prostaglandines et mécanismes d'action de l'aspirine. L'acide arachidonique est libéré par l'effet de la phospholipase A₂ sur les phospholipides membranaires. Il est ensuite transformé en prostaglandines D₂, E₂, F_{2α}, I₂ et en thromboxane-A₂ dans la synthèse des prostaglandines. Ces substances sont importantes pour certaines fonctions cellulaires. En réponse à différents stimuli (par ex. collagène, thrombine et ADP), les plaquettes libèrent surtout du thromboxane-A₂, qui induit une agrégation plaquettaire irréversible par interaction avec une protéine G et le récepteur du thromboxane-A₂. Le thromboxane-A₂ est également un puissant vasoconstricteur, qui induit la prolifération de cellules musculaires lisses et favorise la formation des athéromes.

Pharmacocinétique et mécanismes d'action de l'aspirine

Après absorption orale, l'aspirine est rapidement résorbée par l'estomac et l'intestin grêle proximal, surtout par diffusion passive. Dans la circulation portale, l'aspirine entre pour la première fois en contact avec des thrombocytes, dans lesquels elle déploie son activité, qui sera précisée plus loin. Son pic de concentration plasmatique est atteint 30 à 40 minutes après la prise d'aspirine non enrobée. Ce délai passe à environ trois à quatre heures avec les formes galéniques enrobées.

La demi-vie plasmatique de l'acide acétylsalicylique est dose-dépendante: après une dose de 0,3 g, elle est d'environ trois heures, de cinq à six heures après 1 g et de plus de 30 heures à très hautes doses. Dans le foie sont formés les glucuronides ester et éther, de même que le glycinate d'acide salicylique. Seule une petite partie est oxydée en acide gentinique. L'excrétion des métabolites de l'aspirine est essentiellement rénale. Malgré une excrétion rapide, l'effet anti-thrombotique de l'aspirine sur les plaquettes dure environ sept jours, soit la durée de vie des thrombocytes. Les effets pharmacologiques de l'aspirine proviennent d'abord de son interférence sur la synthèse des prostaglandines, par inhibition irréversible des cyclo-oxygénases (COX) thrombocytaires. Les particularités biochimiques de la synthèse des prostaglandines sont présentées à la figure 1 [4].

La position sérine-530 de la cyclo-oxygénase-1 est acétylée, ce qui inactive cet enzyme. Les jeunes plaquettes expriment aussi bien la COX-1 que la COX-2, mais les plaquettes matures seulement la COX-1. L'aspirine inactive de manière irréversible aussi bien la COX-1 que la COX-2. Mais son effet sur la COX-1 est environ 170 fois plus puissant. L'inhibition de la COX-2 a un effet surtout anti-inflammatoire, alors que l'inhibition de la COX-1 agit essentiellement sur la vasoconstriction, avec pour résultat des effets indésirables dans d'autres tissus, par ex. sous forme de dysfonction rénale et d'ulcération de la muqueuse gastrique [4].

Résistance à l'aspirine – anciennes et nouvelles définitions

Une partie non négligeable des patients est victime d'un nouvel accident cardiovasculaire ou thrombo-embolique malgré le traitement à l'aspirine. Or il n'est pas toujours possible d'établir que la maladie de base n'a pas progressé. C'est pour cela qu'a été créé le concept de la résistance à l'aspirine (RA), ou «aspirin non-responsiveness». Sa définition est controversée et son incidence varie entre 5 et 40% selon la population étudiée et la méthode utilisée [5, 6].

La résistance à l'aspirine, une entité controversée, est définie à partir de différents points de vue. Wong et al. proposent de la classer comme suit:

Du point de vue thérapeutique, il s'agit:

- de l'incapacité de l'aspirine à protéger contre les accidents ischémiques;
- de plus, la constatation de «l'échec de l'effet pharmacologique de l'aspirine» lorsque la production de thromboxane-A₂ et/ou de ses métabolites persiste; et enfin

Tableau 1. Anciennes définitions de la RA (d'après Wong et al. [7], Weber et al. [8] et Svenstrup et al. [10]).

RA clinique	Accidents athérombotiques malgré le traitement
RA biochimique	Résultats de laboratoire normaux malgré le traitement (aucun effet biochimique mesurable)
RA pharmacologique	Persistance de la production de thromboxane-A ₂ et/ou de ses métabolites
RA fonctionnelle	Persistance de l'agrégation des thrombocytes malgré le traitement
RA pharmacologique (type 1)	Réversible après adjonction d'aspirine in vitro
RA pharmacologique (type 2)	Stationnaire malgré l'adjonction d'aspirine in vitro
RA pharmacologique (type 3) (pseudo-RA)	Persistance de l'agrégation malgré l'inhibition de la synthèse de thromboxane

Tableau 2. Nouvelles définitions de la RA (d'après Patrono [5] et Svenstrup et al. [10]).

RA pharmacologique	Persistance de la production de thromboxane-A ₂ et/ou de ses métabolites
Réversible	Spontanée ou après augmentation de la dose d'aspirine (in vitro ou in vivo)
Irréversible	Non influençable par adjonction d'aspirine
RA fonctionnelle	Persistance de l'agrégation des thrombocytes / activation malgré traitement
Réversible	Spontanée ou après augmentation de la dose d'aspirine (in vitro ou in vivo)
Irréversible	Non influençable par adjonction d'aspirine

Tableau 3. Mécanismes potentiels de la résistance à l'aspirine.*

1. Biodisponibilité
Mauvaise compliance
Sous-dosage
Mauvaise résorption (formes galéniques)
Interférence avec d'autres AINS
2. Fonction plaquettaire
Suppression incomplète du thromboxane-A ₂
Turnover plaquettaire augmenté
Expression de la COX-2 sous l'effet du stress
Plus grande sensibilité des plaquettes à l'ADP et/ou au collagène
3. Polymorphismes
Récepteurs: GPIIb-IIIa, collagène et thromboxane
Enzymes: COX-1, COX-2, synthèse du thromboxane-A ₂
4. Interaction avec d'autres cellules
Cellules endothéliales et monocytes: bypass de la COX-1
5. Autres facteurs
Tabagisme, hypercholestérolémie, stress

* Le tableau ci-dessus donne les mécanismes potentiels théoriques d'une résistance à l'aspirine.

- de «l'échec de l'aspirine à inhiber l'agrégation des thrombocytes» ou bien la «résistance fonctionnelle à l'aspirine», lorsque l'agrégation des thrombocytes persiste malgré le traitement [7].

Avec de nouvelles méthodes, Weber et al. ont proposé ultérieurement une autre classification, plus fine, à savoir:

- Type 1: lorsque l'aspirine orale est inefficace, alors que son administration in vitro provoque l'inhibition prévue de la production de thromboxane-A₂ et celle de l'agrégation des thrombocytes (RA «réversible»).
- Type 2: lorsque malgré des doses orales plus élevées d'aspirine ou l'adjonction in vitro d'aspirine, la production de thromboxane-A₂ et l'agrégation persistent (RA «irréversible»).
- Type 3: lorsque l'agrégation des thrombocytes peut être déclenchée, bien que la synthèse de thromboxane soit complètement inhibée après la prise orale d'aspirine («pseudo-résistance» à l'aspirine) [8] (tab. 1 ↻).

Patrono et al. ont proposé d'éviter le terme de «RA clinique», car les mécanismes des accidents athérombotiques sont, selon toute probabilité, multifactoriels, et de le remplacer par celui «d'échec thérapeutique» [5] (tab. 2 ↻).

Résistance à l'aspirine – causes postulées

Bien que les mécanismes et étiologies précis de la résistance à l'aspirine restent largement incertains, plusieurs mécanismes peuvent intervenir, isolément ou associés, à savoir des facteurs cliniques, biologiques et génétiques. Les causes postulées de la résistance à l'aspirine sont présentées dans le tableau 3 ↻.

Un mécanisme influençant la biodisponibilité de l'aspirine est certainement la non observation du traitement par le patient (non compliance). Cotter et al. ont examiné 73 patients traités par aspirine après leur infarctus du myocarde. Avec des dosages du thromboxane-B₂, ces patients ont été subdivisés en deux groupes: celui chez lequel la production de thromboxane-B₂ est supprimée (n = 52) et celui dans lequel cette production est conservée (n = 21). Le dernier groupe a été contacté et interrogé. Douze patients ont dit qu'ils avaient pris leurs comprimés d'aspirine irrégulièrement, ou pas du tout (non compliance). Il a également été frappant de constater en l'espace de douze mois que les complications vasculaires ont été plus fréquentes chez les patients non compliants que chez ceux qui prenaient régulièrement leur aspirine [9]. Si ces résultats sont extrapolés à d'autres populations, cela signifierait une surestimation significative de la résistance à l'aspirine, ou plus explicitement,

que la moitié des cas de «résistance à l'aspirine» s'expliquerait par la non prise de cette substance [10].

D'autres mécanismes sont par ex. les interactions médicamenteuses avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (dont l'ibuprofène), qui empêchent l'aspirine de se lier à la sérine-530 de la COX-1 et fait qu'elle ne peut pas provoquer d'interaction irréversible.

Il ne faut non plus pas négliger une différence de résorption entre les différentes formes galéniques.

L'enzyme cyclo-oxygénase existe sous deux isoformes: la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est exprimée essentiellement dans les plaquettes avec pour conséquence la production de thromboxane-A₂. La COX-2 est exprimée dans les cellules endothéliales, les macrophages et les monocytes, et y stimule également la synthèse de thromboxane-A₂, ce qui peut être une voie alternative pour la synthèse de thromboxane. C'est pour cette raison que la résistance à l'aspirine peut également se rencontrer dans plusieurs pathologies accompagnées d'une expression accrue de la COX-2. Kearney et al. ont montré que chez des patients après pontage, l'expression de la COX-2 était multipliée par 16 [11].

D'autres médiateurs que le thromboxane-A₂ sont en mesure d'induire une agrégation plaquettaire (par ex. ADP, collagène, catécholamines et thrombine). Cela pourrait également représenter une certaine forme de résistance à l'aspirine [12].

Un polymorphisme génétique a été proposé comme cause de résistance à l'aspirine [13], tout comme la fumée, l'hypercholestérolémie et le stress, mais il n'y a que très peu d'études qui se sont intéressées à ce sujet.

Méthodes de mesure

Agrégation des thrombocytes optique

L'aggrégométrie optique est toujours le «gold standard» des tests de la fonction plaquettaire. Il faut une première étape de centrifugation pour obtenir un plasma citraté concentré en thrombocytes, avant de mesurer les variations de la transmission de la lumière par l'échantillon, pendant et après induction de l'aggrégation plaquettaire. Les thrombocytes se trouvent dans un milieu citraté sans ions calcium et sont exposés à des «forces de cisaillement ou de friction très faibles» contrairement à ce qui se passe dans les artères athérosclérotiques.

Ce test prend du temps et occupe du personnel, ce qui coûte cher et complique la faisabilité.

Ultegra®-RPFA-ASA (Rapid Platelet Function Assay-ASA)

L'Ultegra®-RPFA-ASA mesure l'agglutination de perles enduites de fibrinogène par des thrombocytes stimulés. Cette méthode est un système tur-

bidimétrique optique, permettant de mesurer l'aggrégation/activation plaquettaire dans le sang total.

Les cartouches Ultegra®-RPFA-ASA contiennent du fibrinogène et de l'acide arachidonique comme agonistes, lorsqu'il s'agit de mesurer l'effet de l'aspirine, de doser le fibrinogène ou l'ADP ou de mesurer l'effet du Plavix® (clopidogrel). Les résultats sont donnés en «unités de réaction à l'aspirine» (ARU) ou «unités de réaction au Plavix®» (PRU), et le fabricant de l'appareil définit un résultat de ≥ 550 ARU ou PRU comme indicateur d'une résistance à l'aspirine ou au Plavix®.

Analyseur de la fonction des thrombocytes PFA-100 (Platelet Function Analyzer 100)

Le PFA-100 (Dade Behring) mesure la fonction hémostatique in vitro. Il aspire du sang total citraté par un capillaire dont une extrémité est recouverte par une membrane enduite de collagène-adrénaline ou de collagène-ADP. Ces activateurs et des forces de cisaillement importantes provoquent l'activation, et par conséquent l'adhésion et l'aggrégation des plaquettes, qui finalement forment un bouchon stable à cette extrémité. Le temps écoulé jusqu'à l'occlusion totale (temps d'occlusion) est un paramètre direct de la fonction des thrombocytes. Le test est terminé après 300 sec. max. Seule la cartouche collagène-adrénaline peut être utilisée pour contrôler l'effet du traitement à l'aspirine. Les résultats peuvent être influencés par la concentration du citrate utilisé, le nombre de thrombocytes, l'hématocrite ou la concentration plasmatique du facteur de von Willebrand.

Multiplate® (Multiple Platelet Function Analyzer)

Le principe de cette aggrégométrie sur sang total repose sur la mesure de l'impédance entre deux électrodes plongées dans du sang total citraté. La montée de l'impédance lors de la mesure est exprimée en «Aggregation Units» (AU). La saisie de l'aggrégation pendant six minutes donne une courbe d'aggrégation. Son principal avantage sur l'aggrégométrie optique est la suppression de l'étape de centrifugation pour obtenir un plasma citraté concentré en thrombocytes. Les résultats sont influencés par le temps écoulé entre la prise de sang et l'analyse, le nombre et la taille des thrombocytes, la température, la concentration finale des activateurs des thrombocytes et l'hématocrite.

Dosage du 11-déshydro-thromboxane-B₂

Du point de vue biochimique/pharmacologique, l'effet de l'aspirine peut se mesurer par l'inhibition de la synthèse de thromboxane-A₂, ce qui se pratique par le dosage du thromboxane-B₂ dans le sérum ou l'urine. Le thromboxane-B₂ est un produit stable du métabolisme du thromboxane-A₂ et il est significativement abaissé chez 98% des personnes prenant de l'aspirine.

Différentes doses d'aspirine peuvent influencer la concentration sérique et urinaire des produits de la synthèse du thromboxane-A₂.

Notre expérience

Comme la résistance à l'aspirine s'est avérée être un sujet insuffisamment étudié, mais tout de même cliniquement très important, nous avons décidé d'évaluer les techniques de laboratoire à disposition pour mesurer l'effet inhibiteur de l'aspirine sur les thrombocytes, de manière à pouvoir par la suite étudier le phénomène de la résistance à l'aspirine chez les patients traités. Nous avons examiné 21 sujets sains (15 hommes, 6 femmes; 36 ± 10 ans). Tous les participants avaient des paramètres hématologiques et de la coagulation normaux.

Ces sujets ont pris 100 mg d'aspirine® (Bayer) p.o. par jour le matin à jeun, ou au plus tôt une heure après le petit-déjeuner. La première prise de sang a été faite avant la première prise d'aspirine, et la deuxième quatre heures après. Les sujets ont continué à prendre leur 100 mg d'aspirine p.o. par jour pendant trois jours. Les troisième et dernière prises de sang ont été effectuées le quatrième jour.

Les tests suivants ont été effectués sur chaque échantillon: Ultegra®-RPFA-ASA (Accumetrics® VerifyNow™, Accumetrics, San Diego, CA, USA), PFA-100 (Dade Diagnostika GmbH, Munich), Multiplate® (Pentapharm GmbH, Munich), thrombo-élastogramme (Pentapharm GmbH, Munich) et thromboxane-B₂ sérique (R&D Systems Thromboxan-B₂-Immunoassay).

Les résultats de la première prise de sang ont été pris comme valeur de départ. A la deuxième prise de sang, 16 sujets sur les 21 montraient un effet de l'aspirine avec Ultegra®-RPFA-ASA, 12/21 avec PFA-100 et 9/21 avec Multiplate®. L'inhibition plaquettaire maximale a été atteinte après quatre jours sous aspirine 100 mg p.o. par jour. La concentration de thromboxane-B₂ a chuté de 65% à la deuxième prise de sang et de 98% à la troisième (tab. 4 , fig. 2 .

Nos résultats montrent que les méthodes à disposition permettent de mesurer l'effet de l'aspirine, mais leur précision varie selon la méthode. Sur les quatre testées, seul le thrombo-élastogramme n'a pas pu déceler d'inhibition plaquettaire à cette faible dose d'aspirine. Les trois autres méthodes ont montré des différences significatives entre la première et la dernière prise de sang. L'Ultegra®-RPFA-ASA a eu la plus faible dispersion des valeurs et a ainsi permis de faire une distinction claire entre échantillons inhibés et non inhibés. L'Ultegra®-RPFA-ASA a surpassé les autres méthodes en précision, reproductibilité, sensibilité et spécificité. Notre étude montre l'importance du choix d'une méthode exacte et précise pour examiner la résistance à l'aspirine dans un collectif de patients, ce qui explique les éventuelles différences entre les études déjà publiées.

Perspectives

Bien que le terme de «résistance à l'aspirine» soit toujours controversé et relativement mal défini, il s'agit cependant d'un phénomène important ayant des implications cliniques non négligeables.

Tableau 4. Effet de l'aspirine mesuré par différents tests de la fonction des thrombocytes.

Méthode		Avant AAS	4 h plus tard	4 jours plus tard	p*
Ultegra®-RPFA-ASA (ARU)		658 (599–668)	616 (426–662)	437 (378–516)	0,00006
PFA-100 (s)		109 (83–166)	131 (96–300)	288 (178–300)	0,00062
Thromboxane-B ₂ (pg/ml)	149 (58–612)	41 (0–172)	0 (0–44)	0,00062	
Multiplate®	TRAP/COL (AU)	1,2 (0,8–2)	1,8 (1,2–6,6)	5,9 (1,3–19)	0,00062
	COL/COL + ASA (AU)	0,6 (0,4–0,9)	0,6 (0,2–0,9)	0,8 (0,4–0,9)	0,007839
Thrombo-élastogramme (externe)	CT (s)	66 (41–89)	73 (43–102)	63 (49–84)	0,84
	CFT (s)	93 (76–139)	88 (60–129)	95 (61–121)	0,12
	MCF (mm)	60 (54–67)	61 (54–69)	60 (54–69)	0,67
Thrombo-élastogramme (interne)	CT (s)	175 (158–209)	169 (126–256)	182 (129–217)	0,61
	CFT (s)	78 (56–100)	72 (56–107)	75 (50–105)	0,1
	MCF (mm)	57 (51–67)	59 (53–67)	59 (54–66)	0,43

Abréviations: ARU: Aspirin Reaction Units; s: secondes; AU: area under the curve; CT: clot time; CFT: clot formation time; MCF: maximum clot firmness.

* Analyse statistique: test de Wilcoxon pour échantillons appariés. Les résultats sont exprimés en médiane et extrêmes.

Les cinq méthodes évaluées comparativement montrent des propriétés différentes en matière de discrimination entre fonction des thrombocytes non inhibée ou inhibée par aspirine. Les différences les plus significatives sont pour Ultegra®-RPFA-ASA (p = 0,000060), suivi par PFA-100 (p = 0,000620), thromboxane-B₂ (p = 0,000620) et Multiplate® (p = 0,000620/0,007839). Le thrombo-élastogramme est moins bon pour mesurer l'inhibition des thrombocytes (p = 0,1–0,84).

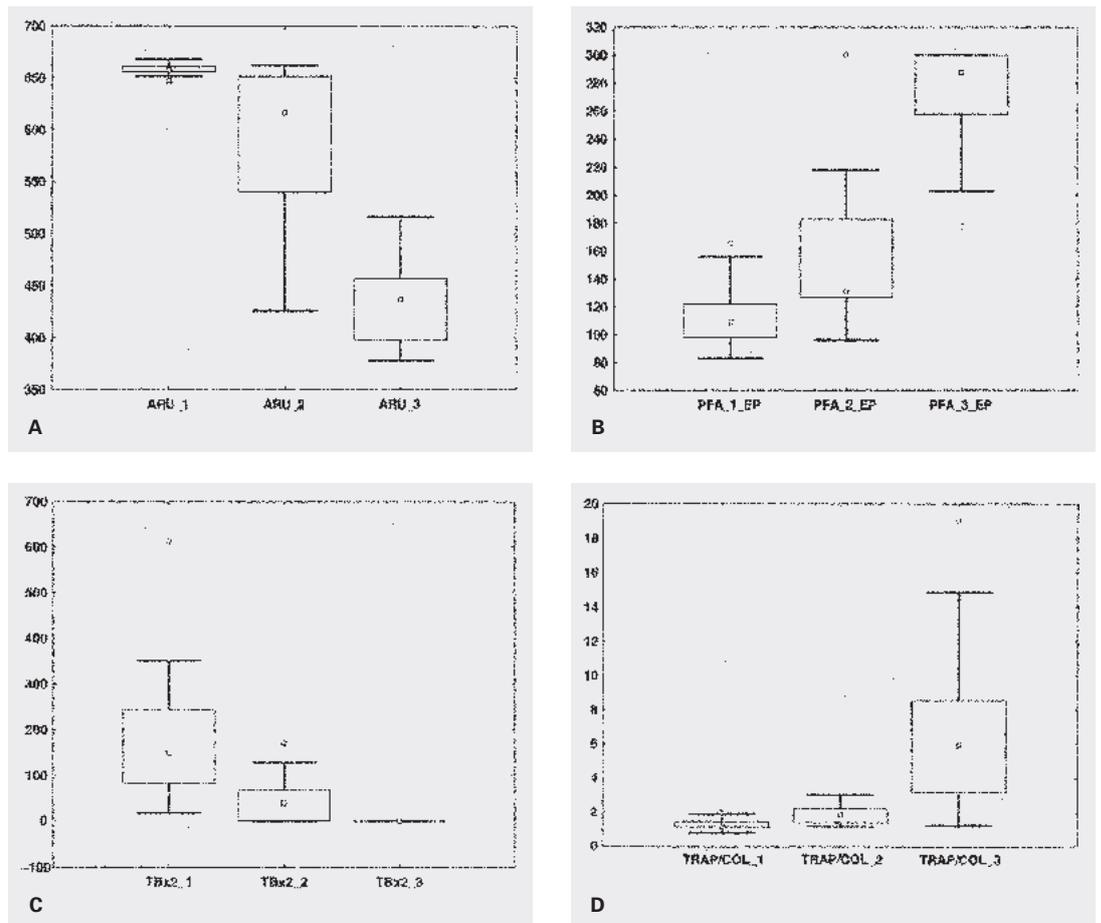


Figure 2

Effet de l'aspirine sur différents tests de la fonction des thrombocytes.

Résultats de différents tests de la fonction des thrombocytes en Box-Whisker-Plots: avant, quatre heures et quatre jours après la prise de 100 mg d'aspirine® (Bayer) chez 21 sujets sains.

A) Ultegra®-RPFA-ASA. B) PFA-100. C) Thromboxane-B₂ sérique. D) Multiplate®.

bles et qui exige une précision de tous ses points. Notamment:

1. Il manque une définition standardisée ainsi qu'une méthode validée permettant d'identifier la résistance à l'aspirine.
2. La prévalence et les mécanismes en cause dans la résistance à l'aspirine doivent être précisés.
3. L'importance clinique dans les maladies cardiovasculaires et la prévention/le risque doivent également être précisés.
4. Il n'y a pour l'heure aucune intervention thérapeutique éprouvée pour les patients concernés et il s'agit d'en trouver une.

Le fait est qu'une proportion relativement élevée des patients traités par aspirine est victime d'un nouvel incident. Il faut en trouver la raison.

Le seul fait de tenter de comprendre les mécanismes potentiels à l'origine de la résistance à l'aspirine pourrait abaisser le risque réel de récurrence.

En premier lieu, et c'est le plus important, il faut s'assurer de la compliance du patient. Si celle-ci est réalisée, il faut rechercher d'autres mécanis-

mes potentiels et en tenir compte. Il faut soit augmenter la dose d'aspirine, soit lui associer un autre inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, au moins jusqu'à ce que les autres facteurs de risque soient exclus ou éliminés.

Les accidents athérotrombotiques aigus sont des maladies graves dont le pronostic est réservé. La diminution de l'incidence de tels accidents a une certaine importance économique et joue un rôle important pour la qualité de vie de ces patients.

Il faut des études randomisées pour pouvoir répondre aux questions encore en suspens. Deux études sont en cours sur ce sujet. Il est possible que l'administration d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire doive à l'avenir être adaptée individuellement à chaque patient et régulièrement contrôlée.

Références

- 1 Touze E, Varenne O, Priollet P, Alperovitch A, Mas JL. Prevalence of asymptomatic atherothrombotic lesions and risk of vascular events in patients with a stroke. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005;98(4):15–30.
- 2 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86.
- 3 Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126 (Suppl):S234–64.
- 4 Roth GJ, Standford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72:3073–6.
- 5 Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1710–3.
- 6 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):230–5.
- 7 Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(5):456–65.
- 8 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets.* 2002;13(1):37–40.
- 9 Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004;147:293–300.
- 10 Svenstrup Poulsen T, Risom Kristensen S, Atar D, Mickleby H. A critical appraisal of the phenomenon of aspirin resistance [review]. *Cardiology.* 2005;104(2):83–91 (Übersetzung: Das Phänomen der Aspirin-Resistenz: eine kritische Beurteilung der vorliegenden Evidenz. *Kardiovaskuläre Medizin.* 2005;8(10):346–60).
- 11 Kearney D, Byrne A, Cran P, Cox D, Fitzgerald DJ. Optimal suppression of thromboxane A2 formation by aspirin during percutaneous transluminal coronary angioplasty: no additional effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:526–31.
- 12 Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002;107(1-2):45–9.
- 13 Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol.* 2005;95(6): 805–8.

Correspondance:

Prof. Andreas R. Huber
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch