



# Hémostase

## Aspirine : une ou deux fois par jour ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 53-6

**P. Fontana**  
**A. Casini**  
**F. Boehlen**  
**J.-L. Reny**

Drs Pierre Fontana  
et Françoise Boehlen  
Service d'angiologie et d'hémostase  
Dr Alessandro Casini  
Service d'hématologie  
Pr Jean-Luc Reny  
Service de médecine interne  
et de réhabilitation  
HUG, 1211 Genève 14  
pierre.fontana@hcuge.ch  
alessandro.casini@hcuge.ch  
francoise.boehlen@hcuge.ch  
jean-luc.reny@hcuge.ch

### Aspirin: once or twice a day?

Aspirin is a cornerstone in the prevention of ischemic events and guidelines usually recommend a once-daily dosing. This dosing is based at least in part on the platelet renewal rate, which is of only 10-15% a day. A once-daily dosing is now challenged by several studies demonstrating that when platelet turnover is increased, such as in patients with diabetes or essential thrombocytemia, the inhibition of platelet function provided by aspirin is no longer homogeneous between dosing with a significant recovery of platelet function within a day that is blunted by a twice-daily dosing. This review addresses the issue of aspirin dosing in selected patients in the controversial era of personalized antiplatelet therapy.

Le traitement par aspirine pour la prévention des événements ischémiques est recommandé avec une posologie d'une seule prise quotidienne, basée notamment sur un renouvellement plaquettaire de seulement 10 à 15% par jour. Cette prise unique d'aspirine est cependant remise en question par plusieurs études qui démontrent qu'en présence d'un diabète ou d'une thrombocytose essentielle, le renouvellement plaquettaire est accéléré. Ceci entraîne une récupération de la fonction plaquettaire plus rapide qui nécessite une administration d'aspirine toutes les douze heures pour obtenir une bonne inhibition de la fonction plaquettaire. Cet article reprend les éléments de la littérature sur le sujet et pose la question d'une adaptation du traitement d'aspirine chez certains patients à l'ère controversée de la prescription personnalisée des traitements antiplaquettaires.

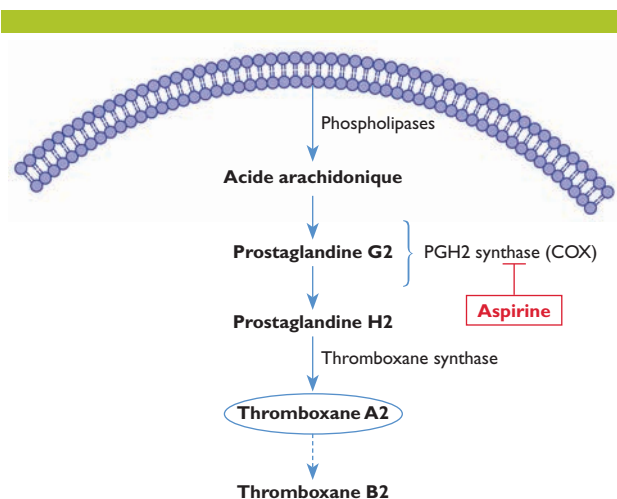
### INTRODUCTION

Le rôle principal des plaquettes est de s'agréger sur le site d'une lésion vasculaire et d'initier la formation d'un thrombus afin de juguler le saignement. Lorsque cette agrégation a lieu sur une plaque d'athérosclérose prothrombogène, elle peut conduire à un événement ischémique aigu. Le rôle des plaquettes ne se limite cependant pas aux complications vasculaires aiguës de l'athérosclérose; de nombreuses études font également état de l'implication des plaquettes dans le développement de la plaque d'athérosclérose,<sup>1</sup> certaines maladies inflammatoires<sup>2</sup> et la modulation de la réponse immunitaire.<sup>3</sup>

L'initiation de l'activation plaquettaire se fait en principe au contact des structures sous-endothéliales de la paroi vasculaire (collagène, facteur von Willebrand, par exemple). Elle est ensuite amplifiée par divers phénomènes paracrines et autocrines, en particulier par la production de thromboxane A2 (TxA2) qui contribue à la formation d'un thrombus stable. Les étapes conduisant à la formation de TxA2 sont décrites dans la figure 1. L'aspirine, le médicament antiplaquettaire le plus prescrit, inhibe cette voie d'amplification en agissant sur la production de TxA2, ce qui diminue la réactivité plaquettaire. Bien que les sociétés savantes recommandent généralement une seule prise quotidienne, des données récentes remettent en question cette fréquence d'administration dans certains groupes de patients.

### PHARMACOLOGIE DE L'ASPIRINE

L'aspirine est rapidement absorbée par voie orale et son effet pharmacodynamique résulte de l'inhibition irréversible de l'enzyme responsable de la métabolisation de la prostaglandine (PG) G2 en PGH2 (figure 1). Cette enzyme (PGH2-synthase, plus connue sous le nom de son site catalytique cyclooxygénase (COX)) est acétylée par l'aspirine, qui ainsi inhibe sa fonction de manière irréversible, durant toute la durée de vie de la plaquette. L'effet pharmacodyna-



**Figure 1. Voie du thromboxane A2 et cible de l'aspirine**

mique sur la production de TxA2 des plaquettes est plus ou moins rapide en fonction de la posologie. L'effet maximal est atteint après environ dix doses de 20 à 40 mg par jour alors qu'une dose unique plus importante (300 mg, par exemple) permet d'atteindre l'inhibition maximale (> 95%) de la production de TxA2 des plaquettes.<sup>4</sup> Il est à noter que la formulation de l'aspirine est déterminante et conditionne sa pharmacocinétique; l'aspirine non enrobée atteint un pic plasmatique 30 à 40 minutes après l'ingestion, alors que les formulations comprenant un enrobage de protection gastrique retardent et limitent son absorption.<sup>5</sup>

Il existe également une compétition pharmacodynamique entre l'aspirine et les AINS qui augmente le risque d'événements cardiovasculaires.<sup>6</sup> Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée testant cette hypothèse, il est recommandé d'éviter les AINS chez les patients traités par aspirine qui ont bénéficié d'une endoprothèse vasculaire (stent).<sup>2,3</sup> Finalement, des études épidémiologiques ont mis en évidence une potentielle interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et l'aspirine.<sup>7</sup> Les IPP augmentent le pH de la muqueuse gastrique et pourraient ainsi diminuer l'absorption de l'aspirine, exposant le patient à un risque cardiovasculaire accru.<sup>7</sup> Des études randomisées sont cependant nécessaires pour étayer cette hypothèse.

Après l'arrêt de l'aspirine, le rétablissement de la production maximale de TxA2 des plaquettes prend une dizaine de jours, ce qui illustre le fait que les plaquettes sont quasiment incapables de synthétiser de la COX-1 et que la production de TxA2 est directement en relation avec le renouvellement plaquettaire issu des mégacaryocytes (environ 10-15% de nouvelles plaquettes par jour). Il est cependant important de noter que les plaquettes n'ont pas besoin de recouvrer leur capacité complète de production de TxA2 pour assurer une fonction hémostatique adéquate et que l'agrégation plaquettaire in vitro est presque normale après trois jours d'arrêt.<sup>8</sup> Les recommandations des sociétés savantes concernant l'arrêt de l'aspirine dans la période périopératoire (dans les rares cas, tels que la neurochirurgie, où cela est nécessaire) préconisent un arrêt de trois à cinq jours seulement.<sup>9</sup>

## VARIABILITÉ DE RÉPONSE À L'ASPIRINE

La capacité des plaquettes à former du TxA2 dépend de l'activité de la COX-1 et le dosage du TxB2 (le métabolite stable du TxA2) dans le sérum est considéré comme le paramètre le plus spécifique pour l'évaluation de l'efficacité de l'aspirine.<sup>10</sup> La valeur médiane de TxB2 sérique chez des volontaires sains sans traitement est d'environ 300 ng/ml et tombe à 3 ng/ml après une semaine de traitement d'aspirine à raison de 100 mg une fois par jour.<sup>11</sup>

Plusieurs facteurs cliniques et biologiques ont été associés à la réponse à l'aspirine.<sup>12</sup> Chez les patients cardiovasculaires stables de l'étude ADRIE, le diabète, le poids et la protéine C-réactive sont corrélés positivement au taux de TxB2 résiduel.<sup>12</sup> La dose d'aspirine, elle, est inversement proportionnelle au taux de TxB2, avec des valeurs médianes de 10 ng/ml pour les patients prenant une dose inférieure à 100 mg/jour (intervalle de confiance (IC) à 95%: 6-19 ng/ml), 6 ng/ml (IC 95%: 3-10 ng/ml) pour ceux ayant une posologie de 100 mg/jour et 4 ng/ml (IC 95%: 2-6 ng/ml) pour ceux avec une dose d'aspirine quotidienne supérieure à 100 mg/jour ( $p < 0,001$ ).<sup>12</sup> Ces différences soulèvent la question d'un seuil de TxB2 au-dessous duquel les plaquettes seraient «correctement» inhibées du point de vue clinique. Ce seuil, s'il existe, n'est pas connu et dépend probablement de la situation clinique dans laquelle il est évalué pour avoir un potentiel pronostic.<sup>13,14</sup> Dans la population générale, les patients prenant de l'aspirine et qui ont moins de 90% d'inhibition de la production du TxA2 plaquettaire sont très rares<sup>11,15</sup> et il n'est de ce fait pas justifié de les rechercher en pratique clinique.

## UN CAS PARTICULIER: LE RENOUVELLEMENT PLAQUETTAIRE ACCÉLÉRÉ

Un renouvellement plaquettaire accéléré a été décrit comme pouvant potentiellement influencer l'efficacité de l'aspirine il y a déjà plus de 25 ans,<sup>4</sup> mais l'identification des déterminants de la production de nouvelles plaquettes, de même que l'efficacité de différentes posologies d'aspirine, n'ont fait l'objet d'études spécifiques que récemment. Dans ces études, le taux de renouvellement plaquettaire est habituellement évalué en mesurant le volume plaquettaire moyen et la quantité relative de plaquettes réticulées. En effet, un volume plaquettaire moyen augmenté ou un pourcentage élevé de plaquettes réticulées reflètent une plus forte proportion de plaquettes jeunes et sont donc le reflet d'un renouvellement accru.

### Thrombocytose essentielle

L'hypothèse qu'un renouvellement plaquettaire accéléré puisse être à l'origine d'une mauvaise réponse biologique à l'aspirine a été étayée par la démonstration d'une récupération de la fonction plaquettaire en seulement 24 heures au lieu de trois jours chez les patients présentant une néoplasie myéloproliférative de type thrombocytose essentielle (TE) et traités par aspirine une fois par jour.<sup>16</sup> La TE est caractérisée par une mégacaryopoïèse anormale associée à une production de plaquettes immatures<sup>17</sup> et à une augmentation de la réactivité plaquettaire.<sup>18</sup> Les complications thrombotiques, artérielles et veineuses sont fré-



quentes. Actuellement, l'aspirine est recommandée pour la prévention primaire ou secondaire des TE par extrapolation des résultats d'une étude randomisée effectuée dans la *polycythemia vera*.<sup>19</sup> En raison de l'augmentation du taux de renouvellement plaquettaire dans le TE,<sup>16</sup> l'inhibition de la fonction plaquettaire à 24 heures de la prise d'aspirine est incomplète et pourrait être associée avec l'augmentation du risque d'événements thrombotiques.

### Patients cardiovasculaires: le cas des diabétiques

Un renouvellement plaquettaire augmenté a également été démontré chez les patients coronariens<sup>20</sup> et chez les patients diabétiques.<sup>21</sup> Une récupération plus rapide de la fonction plaquettaire a aussi été associée au tabagisme et à l'élévation de paramètres inflammatoires.<sup>22</sup>

L'efficacité de l'aspirine chez les diabétiques a été particulièrement étudiée.<sup>23</sup> Bien que l'aspirine ne soit plus recommandée en prévention primaire chez les diabétiques qui n'ont pas de lésions athéroscléreuses symptomatiques du fait d'un rapport bénéfice/risque non favorable,<sup>24</sup> elle reste essentielle en prévention secondaire chez les diabétiques qui sont particulièrement à risque de récurrence. Le diabète est associé à une augmentation du volume plaquettaire moyen, une accélération du renouvellement plaquettaire et à une dysmégacaryopoïèse.<sup>25</sup> Ce renouvellement accéléré fait notamment partie des hypothèses pour expliquer l'efficacité clinique réduite de l'aspirine chez ces patients qui pourrait contribuer à une augmentation du risque de récurrence des événements ischémiques.

### ASPIRINE DEUX FOIS PAR JOUR: LA SOLUTION?

L'augmentation de la fréquence d'administration de l'aspirine semble être la réponse logique pour contrer le recouvrement rapide de la fonction plaquettaire chez les patients à risque.

Pascale et coll. ont récemment étudié la pharmacodynamique de l'aspirine dans un groupe de 21 patients non diabétiques avec TE.<sup>26</sup> L'effet biologique de l'augmentation de la dose d'aspirine (200 mg) et de la fréquence d'administration (100 mg 2x/jour) a notamment été étudié chez ces patients. La prise de 100 mg d'aspirine 2x/jour présentait une efficacité supérieure en termes de réduction du TxB2 sérique (88%; IC 95%: 78-92;  $p < 0,001$ ) juste avant la dose suivante par rapport à une seule prise journalière de 100 mg (référence) ou de 200 mg (39%; IC 95%: 29-54;  $p < 0,05$ ). Les auteurs ont aussi montré que la proportion de plaquettes immatures était corrélée au taux de TxB2 sérique, et ce de manière indépendante du taux de plaquettes total, de l'âge, de la présence de la mutation JAK2V617F et d'un traitement cytoréducteur.

Une approche similaire a été explorée chez les patients diabétiques qui présentaient une maladie coronarienne.<sup>27-29</sup> Là aussi, une administration fractionnée de l'aspirine (75 mg 2x/jour) était plus efficace biologiquement qu'une dose unique de 150 mg/jour.<sup>27</sup> Les indices de renouvellement plaquettaire (volume plaquettaire moyen et taux de plaquettes réticulées) étaient également associés à la réponse à l'aspirine. Ces résultats biologiques soulèvent l'hypothèse

que certains groupes de patients pourraient bénéficier d'une administration fractionnée de l'aspirine afin de mieux prévenir les complications vasculaires auxquelles ils sont exposés.

L'administration fractionnée d'aspirine chez les patients diabétiques a déjà été proposée il y a de nombreuses années,<sup>30</sup> mais il n'y a pour l'instant pas d'études comparant l'efficacité et la sécurité d'une administration fractionnée par rapport à l'administration quotidienne unique de la même dose. Il est à noter que outre les problèmes d'adhésion thérapeutique associés à une prise biquotidienne, il se pourrait que le risque hémorragique soit accru par une prise fractionnée, d'une part parce que l'efficacité de l'aspirine sur les plaquettes pourrait être augmentée et, d'autre part, via une possible augmentation de la toxicité gastrique. Le risque hémorragique pourrait être particulièrement important chez les patients avec une TE, qui représentent une population à plus haut risque de saignement.<sup>31</sup> La prise fractionnée d'aspirine commence cependant à être proposée par certains experts chez les patients avec une TE.<sup>32</sup>

### CONCLUSION

L'aspirine reste la pierre angulaire du traitement antiplaquettaire dans la prévention secondaire des événements ischémiques. Les particularités pharmacodynamiques dans certains groupes de patients remettent en question non pas la substance elle-même mais le nombre de prises quotidiennes. Le bénéfice clinique d'une administration fractionnée dans la prévention des événements ischémiques chez les patients présentant un renouvellement plaquettaire augmenté est encore incertain, mais contribue au débat plus général de la médecine personnalisée dans la prescription des antiplaquettaires. Les données biologiques actuelles suggèrent qu'une administration fractionnée de l'aspirine pourrait être bénéfique chez certains patients, en particulier les patients diabétiques qui récidivent un événement ischémique sous traitement classique. Toutefois, il n'y a pour l'instant pas d'études comparant l'efficacité et la sécurité d'une administration fractionnée d'aspirine dans ces populations à risque. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### Implications pratiques

- Le renouvellement plaquettaire influence l'efficacité biologique de l'aspirine
- Il existe des situations cliniques dans lesquelles le renouvellement plaquettaire peut être accru comme chez les diabétiques ou chez les patients avec thrombocytose essentielle
- Le fractionnement de la dose d'aspirine en deux prises quotidiennes pourrait être proposé dans certaines situations mais le bénéfice clinique associé à cette administration reste à démontrer



## Bibliographie

- 1 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 2 Boilard E, Blanco P, Nigrovic PA. Platelets: Active players in the pathogenesis of arthritis and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:534-42.
- 3 Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11:264-74.
- 4 Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985;72:1177-84.
- 5 Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006;37:2153-8.
- 6 Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- 7 Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: Nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.
- 8 Li C, Hirsh J, Xie C, et al. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:521-8.
- 9 Schnyder-Joris C, Bonhomme F, Bonvini R, et al. Gestion péri-interventionnelle des nouveaux agents antiplaquetaires. *Rev Med Suisse* 2013;9:326-30.
- 10 Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: Molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5:230-7.
- 11 Fontana P, Nolli S, Reber G, et al. Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2006;4:813-9.
- 12 Fontana P, Berdague P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the adrie study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2614-23.
- 13 Frelinger AL, Li Y, Linden MD, et al. Association of cyclooxygenase-1-dependent and -independent platelet function assays with adverse clinical outcomes in aspirin-treated patients presenting for cardiac catheterization. *Circulation* 2009;120:2586-96.
- 14 Reny JL, Berdague P, Poncet A, et al. Antiplatelet drug response status does not predict recurrent ischemic events in stable cardiovascular patients: Results of the antiplatelet drug resistances and ischemic events study. *Circulation* 2012;125:3201-10.
- 15 Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1705-9.
- 16 Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: Implications for antiplatelet therapy. *Blood* 2010;115:1054-61.
- 17 Panova-Noeva M, Marchetti M, Buoro S, et al. Jak2v617f mutation and hydroxyurea treatment as determinants of immature platelet parameters in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Blood* 2011;118:2599-601.
- 18 Rocca B, Ciabattoni G, Tartaglione R, et al. Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia. *Thromb Haemost* 1995;74:1225-30.
- 19 Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: Risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost* 2013;11:1215-27.
- 20 Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2009;101:151-6.
- 21 Di Minno MN, Lupoli R, Palmieri NM, et al. Aspirin resistance, platelet turnover, and diabetic angiopathy: A 2011 update. *Thromb Res* 2012;129:341-4.
- 22 Henry P, Vermillet A, Boval B, et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;105:336-44.
- 23 Rocca B, Petrucci G. Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: Pharmacological and disease-related mechanisms. *Thrombosis* 2012;2012:376721.
- 24 \* Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- 25 El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Blood Cells Mol Dis* 2008;41:119-23.
- 26 \* Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595-603.
- 27 \* Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012;164:600-6.
- 28 Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180-7.
- 29 Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, et al. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491-9.
- 30 DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, et al. Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986;68:886-91.
- 31 Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia* 2012;26:716-9.
- 32 Tefferi A, Barbui A. Personalized management of essential thrombocythemia – application of recent evidence to clinical practice. *Leukemia* 2013;27:1617-20.

\* à lire

\*\* à lire absolument