



Disponible en ligne

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Article Original

Résistance au Clopidogrel chez les patients âgés hospitalisés détectée par le temps d'occlusion plaquettaire

Clopidogrel resistance in elderly hospitalized patients detected by platelet closure time

BELKACEMI Malika¹, SEGHIER Fatima ², MERAD Yassine³, BENHADDOU Abelhak Ismail ³, BERBER Abdellah³, BENDDAOUD Larradj⁴

¹ Service d'hémiologie et banque de sang, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

² Service d'hémiologie, CHU Oran, Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella Oran

³ Laboratoire Central, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

⁴ Service de cardiologie, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

ABSTRACT

Introduction: Clopidogrel is widely used in developed and developing countries for preventing and treating atherothrombotic complications due to atherosclerosis. However, some patients show clopidogrel resistance in vitro with insufficient inhibition of platelet function. This study aimed to estimate the frequency of clopidogrel resistance in elderly patients based on the platelet closure time and to identify risk factors. **Material and Methods:** This cross-sectional study was carried out between December 2017 and May 2018 at the University Hospital of Sidi Bel Abbes. Platelet closure time was measured using the P2Y cartridge with the Platelet Function Analyzer (PFA). Clopidogrel non-response was defined as a P2Y platelet closure time less than 106 seconds. **Results:** We enrolled 73 patients aged 65 year old and over in the study. Two patients were excluded because of a hematocrit less than 25%. A total of 71 subjects was included in our analysis. The sex ratio male/female was 1.15. The frequency of clopidogrel resistance in elderly patients was 18.3%, with a 95% confidence interval CI (9.30-27.3). Among the factors examined (age, sex, body mass index, tobacco, diabetes, arterial hypertension, chronic kidney failure, dyslipidemia, personal history of myocardial infarction, clopidogrel dose, associated drugs, hyperleukocytosis), only arterial hypertension was significantly associated with in vitro clopidogrel resistance $p = 0.035$, OR =4.525 95% CI (1.114-18.38). **Conclusion:** A significant rate of elderly patients did not respond to clopidogrel, which put them at a higher risk of developing thrombo-ischemic events. Point-of-care testing can help to identify these patients who may then benefit from alternative antiplatelet therapy.

KEYWORDS: Clopidogrel, resistance, closure time, elderly patients, risk factor

RESUME

Introduction : L'utilisation du clopidogrel est largement répandue dans les pays développés et en voie de développement dans la prévention et le traitement des complications athérombotiques liées à l'athérosclérose. Cependant, un certain nombre de patient présente une résistance biologique avec une inhibition inadéquate de la fonction plaquettaire. L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés par le temps d'occlusion plaquettaire et identifier les facteurs de risque. **Matériel et méthodes :** Cette étude descriptive transversale a été réalisée au sein du service de cardiologie du CHU Sidi Bel Abbes entre décembre 2017



et Mai 2018. Afin d'évaluer le degré d'inhibition plaquettaire par clopidogrel, le temps d'occlusion plaquettaire a été déterminé à l'aide de la cartouche P2Y grâce à l'analyseur de fonction plaquettaire PFA (Platelet Function Analyzer). La non-réponse au clopidogrel a été définie par un temps d'occlusion plaquettaire P2Y < 106 secondes. **Résultats :** Au total 73 patients âgés de 65 ans et plus ont été colligés. Deux patients ont été exclus à cause d'un hémocrite inférieur à 25%. Au final, 71 patients avec un sex ratio homme/femme égale à 1,15 ont été inclus. La fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés était de 18,3% avec intervalle de confiance IC à 95% (9,30 - 27,3). Parmi les facteurs étudiés (Age, sexe, indice de Masse Corporelle, Tabac, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, antécédents personnels d'infarctus du myocarde, dose de clopidogrel, médicaments associés, Hyperleucocytose), seule l'hypertension artérielle a eu une relation statistiquement significative avec la résistance biologique $p=0,035$, OR =4,525 IC à 95% (1,114- 18,388). **Conclusion :** Une proportion non négligeable de patients âgés et polyopathologiques ne répondaient pas adéquatement au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru d'accident thrombo-ischémiques. Les tests au point de service peuvent aider à identifier ces patients qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement antiplaquettaire alternatif.

MOTS CLES: Clopidogrel, résistance, temps d'occlusion, patients âgés, facteur de risque

* *Corresponding author.* Tel.: +0213 771 43 74 08; fax: +0-000-000-0000.
E-mailAddress: belkacemi_malika@yahoo.fr

Date de soumission: 19/07/2021
Date d'acceptation: 26/11/2021

[DOI : 10.5281/zenodo.6024689](https://doi.org/10.5281/zenodo.6024689)

Introduction

L'athéromatose ou athérosclérose dont la prévalence augmente avec l'âge est la cause la plus fréquente des maladies thrombotiques cardio et cérébrovasculaires responsable d'une morbidité et d'une mortalité prématurée. Dans le monde, l'athérosclérose cause chaque année 10 millions de décès par cardiopathie ischémique et 5,5 millions de décès par accident vasculaire cérébral [1]. On a démontré que les plaquettes jouent un rôle crucial dans la pathogénèse et les complications de l'athéromatose [2]. La rupture des plaques d'athérosclérose initie un processus complexe d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaires. Les médicaments antiplaquettaires sont la pierre angulaire de la prise en charge des pathologies liées à l'athérosclérose. Clopidogrel est un dérivé de la thiénopyridine qui inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP. Il s'agit d'une prodrogue (de l'anglais produg) : autrement dit, une substance qui ne devient active qu'après avoir été métabolisée dans l'organisme en l'occurrence le foie. Le métabolite actif généré par le système du cytochrome P450 inhibe de façon irréversible l'agrégation plaquettaire en se liant et en bloquant les récepteurs plaquettaires à l'ADP P2Y₁₂. Cependant, la réponse au clopidogrel est variable [3, 4]. Le même traitement produit une inhibition plaquettaire différente selon les individus, définissant les bons et les mauvais répondeurs. Chez ces derniers, il persiste néanmoins, une hyperagrégabilité plaquettaire intense sous clopidogrel, pouvant faire évoquer l'existence d'une

véritable « résistance biologique » [5]. La prévalence de la non-réponse (résistance) au clopidogrel varie selon les études et les populations. La résistance au clopidogrel a été estimée dans la population générale mais peu de données spécifiques à la population âgée sont disponibles. En outre, la population âgée présente des facteurs associés au traitement (diabète, polymédication, hypercholestérolémie...).

La disponibilité des analyses simples et rapides de la fonction plaquettaire est d'une grande importance clinique. L'analyseur de fonction plaquettaires PFA (Platelet Function Analyzer) permet une évaluation simple et rapide de la fonction plaquettaire sans aucune préparation préalable de l'échantillon et peut être effectué dans les laboratoires peu équipés et sur de petit volume de sang. Le Système PFA mesure à l'aide des cartouches test le temps d'occlusion (TO) qui correspond au temps nécessaire à la formation du clou plaquettaire, c'est à dire l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. Étant donné le manque de sensibilité des cartouches tests existantes, l'agrégométrie a été largement utilisée dans le suivi du traitement par le clopidogrel. Cependant, cette technique est longue et fastidieuse et ne peut être réalisée que dans les laboratoires spécialisés. Récemment, une nouvelle cartouche pour le PFA (INNOVANCE® PFA P2Y) a été développée pour la surveillance des antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y. L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés par le TO PFA à l'aide de la cartouche test (INNOVANCE® PFA P2Y) et d'essayer de faire ressortir les facteurs de risque.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée au sein du service de cardiologie du CHU Sidi Bel Abbès durant la période 10/12/2017 au 20/05/2018. Nous avons inclus dans notre étude les patients coronariens âgés de 65 ans et plus hospitalisés et ayant reçu une dose de charge de clopidogrel (300 ou 600 mg) ou recevant un traitement d'entretien par clopidogrel (75 mg). Nous avons exclu les patients qui étaient sous inhibiteur des glycoprotéines plaquettaire IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) et ceux qui présentaient à l'hémogramme un taux d'hématocrite inférieur à 25% ou une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L. Ceux sous aspirine n'étaient pas exclus. Après consentement des patients, un échantillon de 5 ml de sang veineux a été prélevé sur un tube contenant comme anticoagulant du citrate de sodium tamponné 0.129 mol/l (3.8%). Les échantillons de sang ont été recueillis dans la matinée entre 8:30 et 11:00 et à 12 à 24 heures après la dose de charge de clopidogrel.

Le degré d'inhibition plaquettaire a été évalué en mesurant le TO en utilisant la cartouche test (INNOVANCE® PFA P2Y) à l'aide de PFA100™ (Siemens Health Diagnostics, Marburg, Germany). La Cartouche INNOVANCE® PFA P2Y détecte le blocage des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ chez les patients suivant un traitement avec un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ par la mesure de l'adhérence induite par l'ADP et l'agrégation des plaquettes en présence de prostaglandine E1 (PGE1) et des ions calcium dans le sang total citraté dans des conditions de forces de cisaillement élevées. La cartouche à usage unique comportant un réservoir dans lequel sont déposés 800µl de sang total citraté, un microcapillaire de 200µm de diamètre et une membrane de nitrocellulose biologiquement active percée en son centre d'un microorifice. Cette membrane est recouverte de collagène associé à un autre agoniste plaquettaire. Ces composants bioactifs sont présents sous forme lyophilisée et sont solubilisés extemporanément au sein de la membrane grâce à la solution déclenchante (eau physiologique) distribué automatiquement dès le début du test. Durant le test, le sang est aspiré à travers le microcapillaire. Au contact de la membrane, les plaquettes adhèrent, s'activent, secrètent et finalement s'agrègent obturant le microorifice de la membrane. Le PFA100™ mesure le TO qui correspond au temps en secondes nécessaire à l'arrêt du flux à travers la membrane. La valeur maximale du TO fournie par le fabricant est 300s. Les valeurs supérieures à 300s sont reportées comme non occlusion et dans ce cas la valeur de 301s a été attribuée arbitrairement pour les comparaisons statistiques. La réponse au clopidogrel par le PFA a été définie comme un TO P2Y > 106 secondes.

Les dossiers des patients ont été utilisés pour collecter les informations suivantes ; les données démographiques (comme l'âge, le sexe), les antécédents médicaux de comorbidités et de facteurs de risque cardiovasculaire (comme l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie et le tabagisme), les médicaments concomitants (comme les statines, les antihypertenseurs, les anticoagulants et les médicaments contre le diabète), et les données de laboratoire (telles que la numération plaquettaire, le taux d'hématocrite).

L'étude a été réalisée selon les principes de la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité scientifique et éthique du département de pharmacie de la faculté de médecine de Sidi Bel Abbès. Ref : 05/DPH/CS/2021

Les données ont été saisies sur Microsoft EXCEL 2013 à partir du questionnaire qui a été rempli manuellement. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 20. Une valeur de P < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. La distribution des différentes variables a été vérifiée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Lorsque la distribution est symétrique, les résultats sont exprimés par la moyenne et l'écart type. Le test de t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. En cas d'une distribution asymétrique, les résultats sont exprimés par la médiane, la valeur minimale et la valeur maximale. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison des médianes. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ou nombre de cas n sur le total N. Les associations possibles entre la résistance à clopidogrel et les différentes variables ont été analysées par le test de Khi Deux ou le test exact de Fisher et vérifiées par une analyse de régression logistique binaire.

Résultats

Au total, 73 patients ont été jugés éligibles. Deux patients ont été exclus à cause d'un hématocrite inférieur à 25%. Au final, 71 patients avec un sex ratio homme/femme égale à 1,15 ont été inclus dans notre analyse. Les caractéristiques générales et les données cliniques des patients sont représentées dans le **tableau 1**. La majorité des patients (77,5 %) étaient sous une dose de clopidogrel à 75 mg. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire associés, l'hypertension artérielle (HTA) représente 82%, antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) 90%, la dyslipidémie 76%, le diabète 56%, l'insuffisance rénale chronique (IRC) 4%, le tabagisme actif 30% et l'obésité 5%. Concernant la polymédication, 82% des patients étaient sous aspirine, 76% sous statine, 62% sous β bloquants, 3% sous

antagoniste de vitamine K (AVK). Une hyperleucocytose a été notée chez 40,8 % des patients. A l'exception du tabagisme qui est retrouvé uniquement chez les patients de sexe masculin, on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux sexes concernant les facteurs démographiques, la dose de clopidogrel et les facteurs de risque cardiovasculaires étudiés.

La distribution des valeurs du TO P2Y PFA des patients en fonction de la réponse au clopidogrel est représentée dans la **figure 1**. Treize patients étaient de mauvais répondeurs au clopidogrel avec un TO P2Y inférieur à 106 secondes ce qui représente une proportion de 18,3% avec intervalle de confiance (IC) à 95% (9,30 - 27,3). En comparant cette prévalence avec celle de la population générale, la différence n'était pas significative.

Parmi les facteurs de risque étudiés (Age, sexe, indice de Masse Corporelle (IMC), Tabac, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, antécédents personnels d'IDM, dose de clopidogrel, médicaments associés et hyperleucocytose) seule PHTA a eu une relation statistiquement significative avec la résistance biologique au clopidogrel. La relation entre les variables étudiées et la non réponse au clopidogrel est représentée dans le **tableau 2**.

Tableau 1 Caractéristiques des patients

	Total	H	F	P
Sexe	71	38	33	
Age (ans)	69,00 (65,00-97,00)	67,50 (65,00-89,00)	69,00 (66,00-97,00)	NS*
IMC (Kg/m ²)	22,66 (4,36)	22,46 (4,32)	22,89 (4,46)	NS†
Clopidogrel 75mg/300mg	55/16	29/9	26/7	N
Fumeur /Non-fumeur	21/50	21/17	0/33	<0,001
Diabète Oui/non	40/31	20/18	20/13	NS
HTA Oui/Non	58/13	30/8	28/5	NS
IDM Oui/Non	64/7	35/3	29/4	NS
Dyslipidémie Oui/Non	54/17	26/12	28/5	NS
IRC Oui/Non	3/68	1/37	2/31	NS
B bloquant Oui/Non	44/27	21/17	23/10	NS
Statine Oui/Non	54/17	26/12	28/5	NS
Aspirine Oui/Non	58/13	28/10	30/3	NS

Suite du tableau

Hypoglycémiant Oui/Non	40/31	20/18	20/13	NS
AVK Oui/Non	2/69	1/37	1/32	NS
GB G/L	8,84 (4,08-93,00)	8,55 (5,87-19,64)	9,07 (4,08-20,44)	NS*
GR T/L	4,57 (0,54)	4,75 (0,52)	4,36 (0,51)	0,002†
Hb g/dl	13,03 (1,75)	13,62 (1,65)	12,34 (1,63)	0,002†
Ht %	39,52 (4,96)	41,11 (4,98)	37,69 (4,32)	0,003†
PLQ G/L	249,42 (75,41)	248,97 (85,06)	249,95 (63,84)	NS†

H : Homme, F : Femme
Médiane (valeur minimale - valeur maximale), Moyenne (Ecart type) Test de Khi Deux, Test de Fisher * Test de Mann – Withney † Test de t de Student

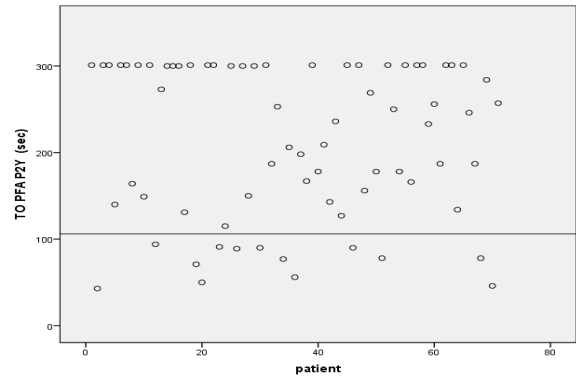


Figure 1: Distribution des valeurs du TO P2Y PFA des patients en fonction de la réponse au clopidogrel

Tableau 2. Relation entre les variables étudiées et la non réponse au Clopidogrel

Variable	OR	IC 95%	p
Age	1,011	0,929-1,101	NS
Sexe	2,521*	0,683-9,305*	NS
IMC	0,990	0,862-1,137	NS
Dose	1,704	0,447-6,495	NS
Tabagisme	1,500	0,368-6,113	NS
Diabète	1,300	0,379-4,454	NS
HTA	4,525*	1,114-18,388*	0,035
IDM	1,137	1,034-1,251	NS
IRC	0,429	0,036-5,118	NS
βBloquants	1,023	0,297-3,523	NS
Statine	1,538	0,407-5,815	NS
Aspirine	0,319	0,038-2,706	NS
AVK	0,211	0,012-3,306	NS
Hyperleucocytose	0,524	0,156-1,761	NS

*odds ration (OR) ajusté

Discussion

Dans la littérature, la « résistance » biologique au clopidogrel est extrêmement fréquente et concernerait entre 16% et 50% des patients traités [6]. Notre résultat se situait dans l'intervalle estimé dans la population générale. La fréquence de résistance au clopidogrel dans la population de patients âgés semble être comparable à celle estimée dans population générale. En outre, plusieurs travaux récents réalisés de manière prospective ont démontré l'existence d'un lien entre une réponse inappropriée au clopidogrel et la survenue des événements thromboemboliques [7-10]. Cette étude a montré qu'une fraction non négligeable de patients âgés sont résistants au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru d'accident thrombotique. Ainsi, il est important d'identifier les patients mauvais répondeurs grâce à la mise en œuvre des essais d'agrégation plaquettaire. Cette étude suggère que l'agrégométrie au point de service est faisable. Chez les patients qui se trouvent résistants, d'autres agents antiplaquettaires peuvent être utiles dans la prévention primaire ou secondaire d'accident cérébrovasculaire thrombotique ou cardiovasculaire. Dans ce cas, des tests de confirmation sont requis en toute urgence pour montrer la réponse au traitement antiagrégant plaquettaire. Cela permettra de réduire le risque de futurs accidents cardiovasculaires ou accidents cérébrovasculaires chez les patients en prévention primaire ou secondaire. Par ailleurs, on a trouvé que la résistance au clopidogrel n'est pas dépendante de la dose ce qui est en accord avec les études antérieures [11]. Le mécanisme exact de la résistance n'a pas été encore établi. Les facteurs cliniques, pharmacologiques et génétiques peuvent être associés à la non réponse au clopidogrel [3, 12, 13].

Cette étude vient de confirmer que l'hypertension artérielle est un facteur de risque de résistance au clopidogrel chez les patients âgés algériens [14-16]. Certains auteurs pensent que l'augmentation de la contrainte de cisaillement vasculaire due à l'HTA active les plaquettes de telle manière à altérer leur réponse au traitement antiplaquettaire [17, 18].

En outre, Il est bien admis que les plaquettes des patients hypertendus sont dans un état d'activation pour diverses raisons [19-22]. Nos données suggèrent que les patients âgés hypertendus répondent mal au clopidogrel et peuvent nécessiter d'autres approches thérapeutiques.

D'autres facteurs rapportés associés à la résistance au clopidogrel sont le diabète et l'obésité morbide [23-26]. Cependant, ces facteurs n'étaient pas des prédicteurs significatifs de la résistance au clopidogrel dans notre étude.

Les limites de cette étude incluent la petite taille de l'échantillon et la sélection non aléatoire, ce qui pourrait entraîner des biais.

Conclusion

En l'absence de recommandation officielle et d'évaluation risque-bénéfice, l'agrégabilité plaquettaire d'un patient traité par clopidogrel ou autre agent antiagrégant plaquettaire n'est pas actuellement testée en pratique courante. Quoique la résistance biologique au clopidogrel est un phénomène réel. Notre étude a montré qu'une proportion non négligeable de patients âgés et polypathologiques ne répondaient pas adéquatement au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru de survenue de complications thrombo-ischémiques. Les tests au point de service peuvent aider à identifier ces patients qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement antiplaquettaire alternatif. On a trouvé que l'HTA est un facteur de risque d'une inhibition plaquettaire insuffisante liée au clopidogrel. Il conviendra à l'avenir de réaliser une étude prospective à grande échelle dans la population âgée et de diffuser les connaissances concernant la résistance au clopidogrel.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

References

1. GBD 2016 Mortality Collaborators (2017). Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1084–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0)
2. Gurbel, P. A., Jeong, Y. H., Navarese, E. P., & Tantry, U. S. (2016). Platelet-Mediated Thrombosis: From Bench to Bedside. *Circulation research*, 118(9), 1380–1391. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307016>
3. Su, J., Zheng, N., Li, Z., Huangfu, N., Mei, L., Xu, X., Zhang, L., & Chen, X. (2020). Association of GCK gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(2), e23040. <https://doi.org/10.1002/jcla.23040>
4. Müller, I., Besta, F., Schulz, C., Massberg, S., Schönig, A., & Gawaz, M. (2003). Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thrombosis and haemostasis*, 89(5), 783–787.

5. Vila, P. M., Zafar, M. U., & Badimon, J. J. (2009). Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: a review. *Platelets*, 20(8), 531–538.
<https://doi.org/10.3109/09537100903261379>
6. Mallouk, N., Labruyère, C., Reny, J. L., Chapelle, C., Piot, M., Fontana, P., Gris, J. C., Delavenne, X., Mismetti, P., & Laporte, S. (2012). Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis*, 107(3), 494–506.
<https://doi.org/10.1160/TH11-03-0202>
7. Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Beinart, R., Goldenberg, I., Novikov, I., Pres, H., Savion, N., Varon, D., & Hod, H. (2004). Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 109(25), 3171–3175.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03>
8. Cuisset, T., Frere, C., Quilici, J., Morange, P. E., Nait-Saidi, L., Mielot, C., Bali, L., Lambert, M., Alessi, M. C., & Bonnet, J. L. (2007). High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*, 97(2), 282–287.
9. Ball, S., Taylor, R., & McCollum, C. N. (2020). Resistance to Antiplatelet Therapy Is Associated With Symptoms of Cerebral Ischemia in Carotid Artery Disease. *Vascular and endovascular surgery*, 54(8), 712–717.
<https://doi.org/10.1177/1538574420947235>
10. Müller-Schunk, S., Linn, J., Peters, N., Spannagl, M., Deisenberg, M., Brückmann, H., & Mayer, T. E. (2008). Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 29(4), 786–791.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0917>
11. Prabhakaran, S., Wells, K. R., Lee, V. H., Flaherty, C. A., & Lopes, D. K. (2008). Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 29(2), 281–285.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0818>
12. Ma, T. K., Lam, Y. Y., Tan, V. P., & Yan, B. P. (2011). Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions?. *British journal of clinical pharmacology*, 72(4), 697–706.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03949.x>
13. Erlinge, D., Varenhorst, C., Braun, O. O., James, S., Winters, K. J., Jakubowski, J. A., Brandt, J. T., Sugidachi, A., Siegbahn, A., & Wallentin, L. (2008). Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(24), 1968–1977.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
14. Akturk, I. F., Caglar, F. N., Erturk, M., Tuncer, N., Yalcin, A. A., Surgit, O., Uzun, F., & Caglar, I. M. (2014). Hypertension as a risk factor for aspirin and clopidogrel resistance in patients with stable coronary artery disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 20(7), 749–754.
<https://doi.org/10.1177/1076029613481102>
15. Sakr, H. I., Alamri, H. S., Almoghairi, A. M., Alkhudair, A. A., & AlMasood, A. S. (2016). Prevalence and risk factors of clopidogrel non-response among Saudi patients undergoing coronary angiography. *Saudi medical journal*, 37(2), 166–172.
<https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.14263>
16. Chekkal, M., Adda, A., Ladjouze, B., Alilahmar, M., Benaoum, M.N., Elhorri, M., Bouali, Y., Ouikhilef, N., Seghier, F. 2020. Prédiction par le test VASP de la récurrence des événements ischémiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu traités au Clopidogrel. *Revue Médicale de L'HMRUO*, 7(2), 21-25.
17. Kim, H., Lee, H. K., Han, K., & Jeon, H. K. (2009). Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Annals of clinical and laboratory science*, 39(3), 289–294.
18. Ozben, B., Tanrikulu, A. M., Ozben, T., & Caymaz, O. (2010). Aspirin resistance in hypertensive patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 12(9), 714–720.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00307.x>
19. Koutouzov, S., Limon, I., Meyer, P., & Marche, P. (1988). Impaired phospholipase C activity is involved in the hyperreactivity of platelets in primary hypertension. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*, 6(4), S372–S374. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00116>
20. Oh-hashii, S., Takata, M., Ueno, H., Tomoda, F., Yasumoto, K., Iida, H., & Sasayama, S. (1992). Cytosolic free calcium concentration in platelets in patients with renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Journal of human hypertension*, 6(1), 71–74.
21. Nadar, S., & Lip, G. Y. (2003). The prothrombotic state in hypertension and the

- effects of antihypertensive treatment. *Current pharmaceutical design*, 9(21), 1715–1732. <https://doi.org/10.2174/1381612033454559>
22. van den Born, B. J., Löwenberg, E. C., van der Hoeven, N. V., de Laat, B., Meijers, J. C., Levi, M., & van Montfrans, G. A. (2011). Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *Journal of hypertension*, 29(5), 922–927. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328345023d>
 23. Geisler, T., Anders, N., Paterok, M., Langer, H., Stellos, K., Lindemann, S., Herdeg, C., May, A. E., & Gawaz, M. (2007). Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes care*, 30(2), 372–374. <https://doi.org/10.2337/dc06-1625>
 24. Hall, H. M., Banerjee, S., & McGuire, D. K. (2011). Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research*, 8(4), 245–253. <https://doi.org/10.1177/1479164111420890>
 25. Feher, G., Koltai, K., Alkonyi, B., Papp, E., Keszthelyi, Z., Kesmarky, G., & Toth, K. (2007). Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications. *International journal of cardiology*, 120(2), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.014>
 26. Wagner, H., Angiolillo, D. J., Ten Berg, J. M., Bergmeijer, T. O., Jakubowski, J. A., Small, D. S., Moser, B. A., Zhou, C., Brown, P., James, S., Winters, K. J., & Erlinge, D. (2014). Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 38(2), 127–136. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0987-8>