

Université de Montréal

**Dépistage de la résistance à l'aspirine chez les patients  
coronariens stables, suivis à la clinique externe de  
cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal**

par

Marie Lordkipanidzé

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de M.Sc  
en sciences pharmaceutiques  
option pharmacologie

août, 2006

© Marie Lordkipanidzé, 2006



dV

705

U58

2006

v. 018

Direction des bibliothèques

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Dépistage de la résistance à l'aspirine chez les patients coronariens stables, suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

présenté par :

Marie Lordkipanidzé

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jacques Turgeon, président-rapporteur

Chantal Pharand, directeur de recherche

Jean G. Diodati, co-directeur

Jacques de Champlain, membre du jury

## Résumé

L'aspirine est utilisée chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires pour prévenir des événements ischémiques aigus. Cependant, la réponse plaquettaire à l'aspirine est variable. La résistance à l'aspirine a été associée à un risque accru de subir des effets cardiovasculaires néfastes. Le but de cette étude clinique était d'évaluer la prévalence de résistance à l'aspirine chez des patients coronariens stables suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Des 201 sujets testés, 8 étaient résistants à l'aspirine, tels que définis par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique (prévalence = 4%,  $IC_{0,95}[0,01:0,07]$ ). Les sujets résistants à l'aspirine avaient un décompte plaquettaire plus élevé et prenaient une dose d'aspirine plus faible que les sujets sensibles aux effets anti-plaquettaires de l'aspirine, suggérant un traitement à l'aspirine sous-thérapeutique. Les sujets résistants tendaient également à présenter des niveaux plus élevés de protéine C-réactive, indiquant possiblement un processus inflammatoire sous-jacent.

**Mots-clés :** Acide acétylsalicylique, plaquettes, résistance, tests de fonction plaquettaire, caractéristiques biologiques

## Abstract

Acetylsalicylic acid, or aspirin, is widely used in patients with cardiovascular disease to prevent acute ischemic events. However, platelet response to aspirin is not equal in all individuals. Aspirin resistance has been linked to adverse cardiovascular events. This clinical study was designed to evaluate the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease in an established outpatient cardiology clinic in Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, in Canada. Of the 201 subjects tested, 8 were found to be aspirin resistant, as determined by arachidonic acid-stimulated optical aggregometry (prevalence = 4%,  $CI_{0,95}[0,01:0,07]$ ). Aspirin-resistant subjects had higher platelet counts and lower daily aspirin dose when compared to aspirin-sensitive subjects, suggesting sub-therapeutic aspirin therapy. They also tended to present higher levels of C-reactive protein, possibly indicating an underlying inflammatory process.

**Keywords :** Acetylsalicylic acid, platelets, resistance, platelet function tests, biological parameters

## Table des matières

Chapitre 1 : Maladies coronariennes .....	12
Chapitre 2 : L'activation et l'agrégation plaquettaire.....	15
Chapitre 3 : Traitement de la maladie coronarienne stable .....	19
Chapitre 4 : Acide acétylsalicylique ou Aspirine® .....	21
A) Pharmacocinétique .....	22
ABSORPTION.....	22
DISTRIBUTION ET MÉTABOLISME .....	22
ÉLIMINATION.....	23
B) Pharmacologie .....	23
C) Réponse plaquettaire .....	24
D) Interactions médicamenteuses.....	26
Chapitre 5 : Tests de fonction plaquettaire.....	28
A) Temps de saignement standardisé.....	28
B) Agrégation par transmission lumineuse .....	29
C) Agrégation par impédance électrique.....	31
D) Platelet Function Analyzer (PFA-100®).....	31
E) Rapid Platelet Function Assay (Ultegra RPFA-ASA ou VerifyNow Aspirin®) .....	32
F) Le thromboélastographe (TEG®).....	33
G) Cone and Plate(let) Analyzer (IMPACT®) .....	34
H) Chute du décompte plaquettaire (Plateletworks®) .....	34
I) Mesure de thromboxanes .....	35
J) La cytométrie en flux.....	35
Chapitre 6 : Résistance à l'aspirine .....	37
A) Définition .....	37
B) Prévalence .....	38
C) Caractéristiques associées .....	38
D) Mécanismes postulés.....	40

1. Polymorphismes génétiques .....	40
2. Hypersensibilité aux agonistes .....	42
3. Interactions avec éléments figurés du sang .....	43
4. Dysfonction endothéliale.....	43
5. Formation d'isoprostanes par stress oxydatif.....	46
Chapitre 7 : Méthodologie.....	49
A) Objectifs .....	49
B) Hypothèses .....	50
C) Devis expérimental.....	51
D) Population cible.....	52
E) Sélection des sujets.....	52
CRITÈRES D'INCLUSION .....	52
CRITÈRES D'EXCLUSION .....	52
F) Définition des variables .....	53
G) Déroulement de l'étude .....	54
H) Collecte de données.....	54
I) Instruments de mesure .....	56
J) Calcul de la taille échantillonnale et analyse statistique.....	58
Chapitre 8 : Résultats .....	60
Chapitre 9 : Discussion.....	69
A) Avantages et limites de l'étude .....	74
B) Pertinence de l'étude .....	75
C) Suite des travaux .....	76

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques cliniques des sujets .....	60
<b>Tableau 2</b> : Concentrations urinaires de 11-dTxB <sub>2</sub> et d'isoprostanes.....	63
<b>Tableau 3</b> : Caractéristiques évaluées dans le modèle de régression logistique multiple ...	64
<b>Tableau 4</b> : Résultats des différents tests de fonction plaquettaire lorsque la résistance est définie par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique.....	65
<b>Tableau 5</b> : Prévalence de résistance à l'aspirine par test de fonction plaquettaire lorsque les valeurs-seuils de chaque test sont prises en considération.....	66
<b>Tableau 6</b> : Coefficients de corrélation entre les tests de fonction plaquettaire * .....	67

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Évolution de la morphologie et fonction cardiaques chez les vertébrés.....	12
<b>Figure 2 :</b> Vascularisation du cœur.....	13
<b>Figure 3 :</b> Manifestations cliniques majeures d'athérosclérose, selon le site atteint.....	13
<b>Figure 4 :</b> Schéma illustrant la progression d'athérosclérose avec formation de thrombus	14
<b>Figure 5 :</b> Étapes menant à la formation de thrombus par agrégation plaquettaire.....	16
<b>Figure 6 :</b> Mécanismes intraplaquettaire menant à l'agrégation.....	18
<b>Figure 7 :</b> Algorithme de traitement de la maladie coronarienne stable .....	20
<b>Figure 8 :</b> Mode de synthèse d'acide acétylsalicylique .....	21
<b>Figure 9 :</b> Cible d'action de l'aspirine.....	23
<b>Figure 10 :</b> Synthèse à partir d'acide arachidonique de prostaglandines et leurs rôles spécifiques .....	25
<b>Figure 11 :</b> Interaction entre l'aspirine et l'ibuprofène.....	26
<b>Figure 12 :</b> Courbe de réponse à l'acide arachidonique .....	30
<b>Figure 13 :</b> Schéma du devis de l'appareil TEG <sup>®</sup> .....	33
<b>Figure 14 :</b> Polymorphismes génétiques liés à la résistance à l'aspirine .....	41
<b>Figure 15 :</b> Hypersensibilité à l'épinéphrine, à l'ADP et au collagène.....	42
<b>Figure 16 :</b> Interactions avec éléments figurés du sang .....	44
<b>Figure 17 :</b> Dysfonction endothéliale et carence en NO .....	45
<b>Figure 18 :</b> Formation d'isoprostanes et de prostaglandines à partir d'acide arachidonique	47
<b>Figure 19 :</b> Activation plaquettaire par les isoprostanes .....	48
<b>Figure 20 :</b> Concentration de 11-dTxB <sub>2</sub> en fonction de la concentration de 8-iso-PGF <sub>2α</sub> ..	63

## Liste des sigles et des abréviations

11-dTxB<sub>2</sub> : 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub>

5-HT : sérotonine

8-iso-PGF<sub>2α</sub> : isoprostane de la famille F<sub>2α</sub>

AA : acide arachidonique

ADP : adénosine diphosphate

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens

ATP : adénosine triphosphate

ASA : acide acétylsalicylique, Aspirine®

COX : cyclo-oxygénase

CRP : protéine C-réactive

GP : glycoprotéine

HDL: lipoprotéine de haute densité (*high density lipoprotein*)

LDL : lipoprotéine de faible densité (*low density lipoprotein*)

NO : oxyde nitrique

PFA-100® : *Platelet function analyzer*

PG: prostaglandine

PGI<sub>2</sub>: prostacycline

PLA<sub>2</sub>: phospholipase A<sub>2</sub>

RPFA-ASA® : *Rapid platelet function assay, VerifyNow Aspirin®*

SNP : polymorphisme nucléotidique simple (*single nucleotide polymorphism*)

Tx : thromboxane

TXAS: thromboxane synthase

TP : récepteur aux thromboxanes

vWF: facteur de von Willebrand

## Remerciements

Je tiens à remercier pour leur appui et leurs conseils, mes directeurs de recherche, Dr Pharand et Dr Diodati.

Pour leur travail assidu et leur constante bonne humeur, j'aimerais remercier l'équipe de l'unité de recherche, et plus particulièrement Céline Groulx.

Pour leur précieuse collaboration, j'aimerais citer les cardiologues de la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Je suis reconnaissante à la direction du centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, de m'avoir accordé l'opportunité de m'épanouir.

J'ai grandement apprécié l'assistance technique de Danielle Binette dans la création de figures.

Pour leur confiance inébranlable et leur soutien inconditionnel, je tiens à remercier ma famille, et plus particulièrement ma mère, Nicole Huneault et mon époux, Alexandre Carvalho Dias.

## Introduction

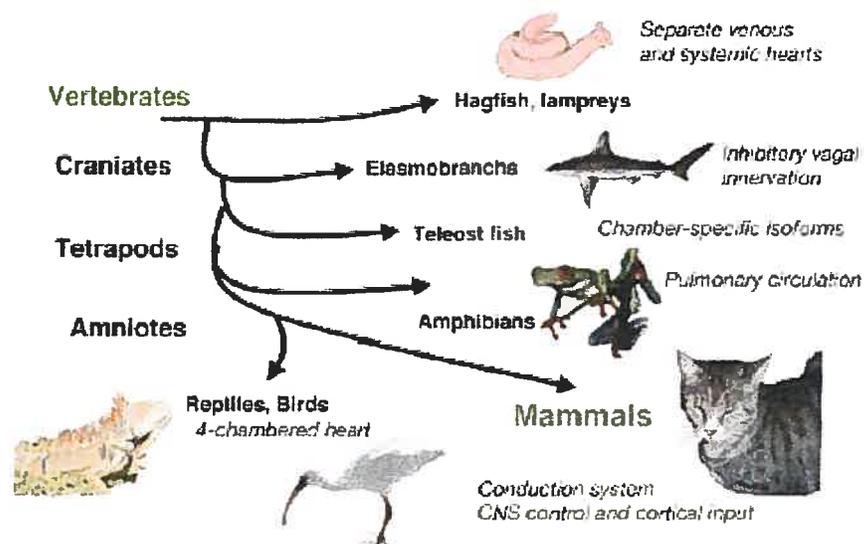
L'utilisation de l'aspirine est centenaire, mais le chant de ses vertus est renouvelé à chaque décade. Depuis maintenant un demi-siècle, son usage s'est répandu en cardiologie, où l'aspirine est devenue une pierre angulaire de traitement dans la prévention d'événements ischémiques aigus. Compte tenu qu'un individu sur 3 souffre de maladies cardiovasculaires aux États-Unis, et que les maladies coronariennes entraînent plus de la moitié des décès de cause cardiovasculaire, se chiffrant à un sur 5 des décès de toute cause, l'utilisation de l'aspirine atteint des niveaux records.<sup>1</sup> Et pour cause! De par son action antiplaquettaire, son utilisation par des personnes à haut risque de souffrir d'événements ischémiques aigus diminue ce risque d'environ 25%.<sup>2</sup>

Cependant, la réponse plaquettaire à l'aspirine n'est pas identique chez tous les individus. Dans le dernier quart de siècle, une nouvelle entité clinique, la résistance à l'aspirine, a été décrite dans la littérature. Ce phénomène méconnu fait couler beaucoup d'encre et fait l'objet du présent ouvrage.

## Chapitre 1 : Maladies coronariennes

Le cœur est un organe mécanique responsable de pomper le sang dans l'organisme. Résultant de milliards d'années d'évolution, le cœur des mammifères est unique (**Figure 1**).<sup>3</sup> Il possède quatre chambres assurant l'oxygénation sanguine et l'irrigation des organes essentiels à la survie, le tout contrôlé par un système nerveux complexe.

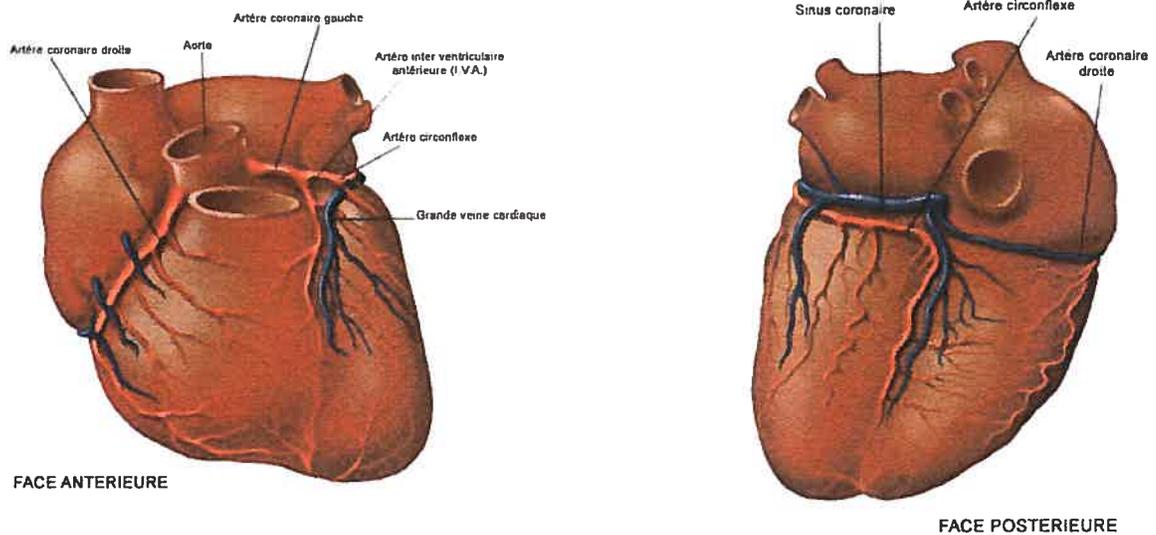
**Figure 1 :** Évolution de la morphologie et fonction cardiaques chez les vertébrés



Reproduction autorisée : Bishopric NH. Evolution of the heart from bacteria to man. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:13-29. Copyright © 2005 New York Academy of Sciences

Pour assurer le bon fonctionnement du cœur, trois artères coronaires principales assurent sa vascularisation chez l'humain (**Figure 2**). L'artère interventriculaire antérieure (IVA), l'artère coronaire droite et l'artère circonflexe irriguent le muscle cardiaque. L'apport en sang oxygéné est fonction de la demande. Ainsi, advenant une demande accrue, lors d'exercice ou stress émotionnel par exemple, le flot coronarien augmente, assurant un apport adéquat en sang oxygéné.

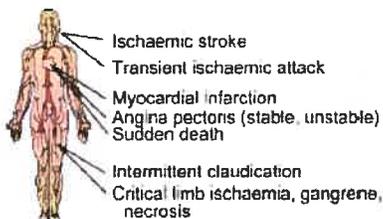
**Figure 2 :** Vascularisation du cœur



Tiré de : Anatomie de la vascularisation cardiaque. Médecine et santé. <http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/coeurvasc.html> [Accédé le 23 février 2006]. Copyright ©1999-2005 SevenMice SARL

Certaines conditions, particulièrement le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, le diabète et une histoire familiale précoce de maladie coronarienne, prédisposent à souffrir d'athérosclérose.<sup>4-7</sup> Cette dernière est une maladie systémique, atteignant les lits vasculaires artériels, particulièrement les grandes artères telles l'aorte, les carotides, les artères coronaires et périphériques (**Figure 3**).<sup>8</sup>

**Figure 3 :** Manifestations cliniques majeures d'athérosclérose, selon le site atteint

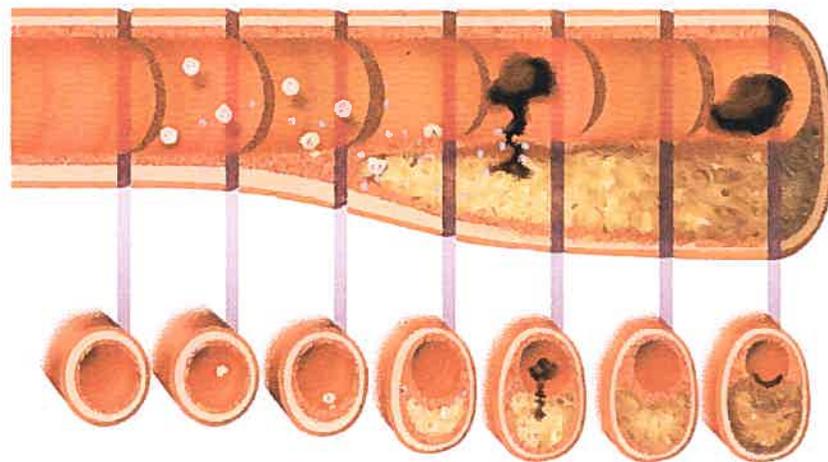


Reproduction autorisée : Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J.* 2004;25:1197-1207. Copyright © 2004 European Society of Cardiology

L'athérosclérose se caractérise par l'accumulation de dépôts lipidiques au niveau de la paroi vasculaire, diminuant la lumière du vaisseau (**Figure 4**).<sup>9</sup> Le cœur lipidique de la plaque est recouvert d'un cap fibreux qui isole le matériel hautement thrombogène de la plaque athéromateuse du sang. La présence d'une plaque stable au niveau d'une artère coronaire sera généralement asymptomatique au repos. Toutefois, puisque la lumière du vaisseau est rétrécie, l'apport en sang risque d'être insuffisant si la demande en oxygène est accrue, donnant lieu à des douleurs angineuses.

Cependant, si une brèche se produit dans ce cap fibreux lors d'une rupture de la plaque athéromateuse exposant le noyau lipidique au sang circulant, la formation d'un caillot pouvant obstruer l'artère partiellement ou complètement amène un événement ischémique aigu, tel l'angine instable ou l'infarctus du myocarde.<sup>8,9</sup>

**Figure 4 :** Schéma illustrant la progression d'athérosclérose avec formation de thrombus



Reproduction autorisée : Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-372. Copyright © 2001 American Heart Association, Inc.

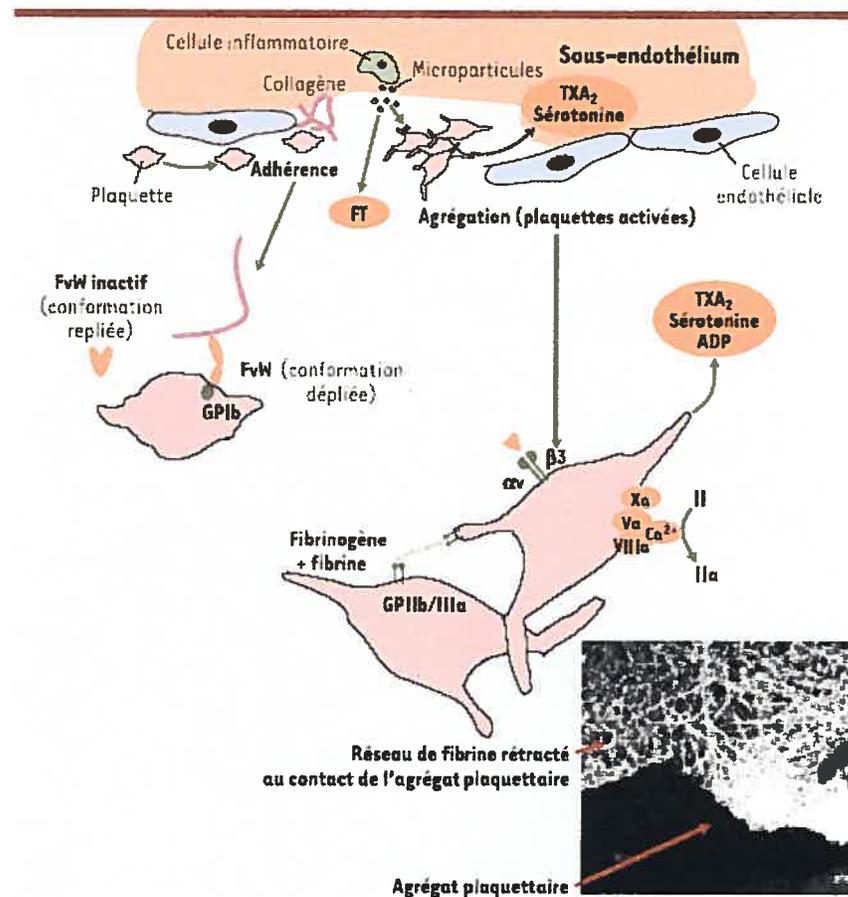
## Chapitre 2 : L'activation et l'agrégation plaquettaire

L'hémostase, soit l'équilibre entre la formation de caillots et leur lyse, est essentielle à la survie car elle évite l'hémorragie et permet la réparation des vaisseaux lésés. Ce processus est étroitement régulé par les plaquettes (pro-agrégant) et la paroi vasculaire (anti-agrégant). L'agrégation plaquettaire en réponse à un dommage de l'endothélium vasculaire se déroule en trois étapes (**Figure 5**).<sup>10-13</sup>

L'adhésion (ou adhérence) est caractérisée par le dépôt d'une mono-couche de plaquettes au niveau de la brèche via la liaison aux molécules sous-endothéliales, particulièrement le collagène et le facteur de von Willebrand (vWF). Ce contact avec la matrice sous-endothéliale active les plaquettes, ce qui se caractérise par un changement conformationnel (apparition de pseudopodes), ainsi que la synthèse de thromboxane (Tx) A<sub>2</sub> et la sécrétion du contenu de granules denses et  $\alpha$ . Les substances ainsi relâchées, dont la TxA<sub>2</sub>, l'adénosine diphosphate (ADP), l'adénosine triphosphate (ATP), la sérotonine (5-HT), le vWF, la P-sélectine et autres glycoprotéines, activent les plaquettes avoisinantes, favorisant ainsi le recrutement plaquettaire et la croissance du thrombus. L'agrégation plaquettaire, soit la formation d'un thrombus organisé, est assurée principalement par la liaison des récepteurs GPIIb/IIIa des surfaces plaquettaires au fibrinogène, ce qui consolide le caillot par la formation de réseaux de fibrine.<sup>10-13</sup>

Lorsque le thrombus formé est suffisamment volumineux pour colmater la brèche dans la paroi vasculaire, l'endothélium vasculaire sain entourant la lésion limite sa progression par la sécrétion de substances inhibitrices de la fonction plaquettaire, dont la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et l'oxyde nitrique (NO).<sup>13</sup>

**Figure 5 :** Étapes menant à la formation de thrombus par agrégation plaquettaire



L'adhésion d'une couche de plaquettes à la matrice sous-endothéliale est suivie par une activation plaquettaire et une sécrétion de molécules favorisant l'agrégation, dont la TXA<sub>2</sub>. L'agrégation plaquettaire s'en suit par la liaison des récepteurs GPIIbIIIa au fibrinogène.

ADP : adénosine diphosphate; FvW : facteur de von Willebrand; GP : glycoprotéine; TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>

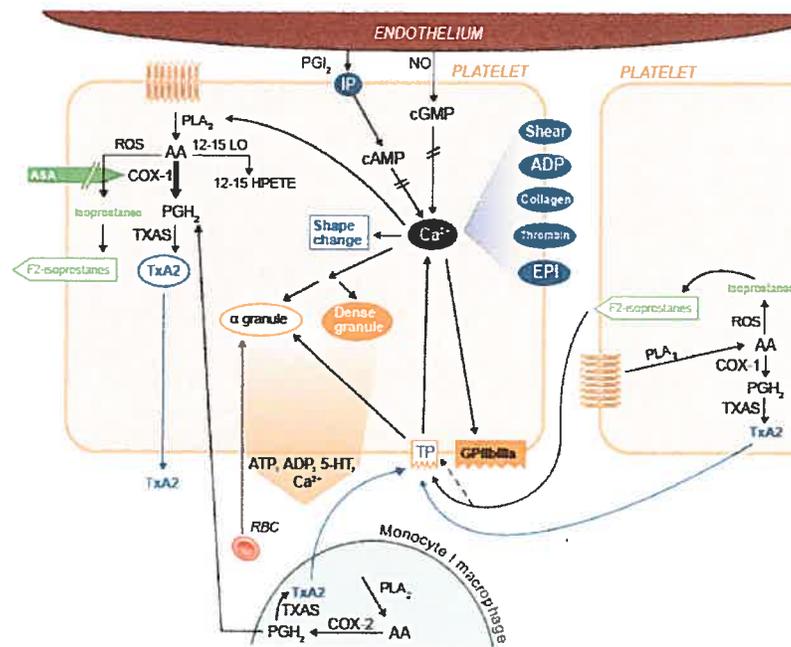
Reproduction autorisée : Collet JP, Choussat R, Montalescot G. L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *Med Sci.* 2004;20:291-297. Copyright

© 2004 M/S : médecine sciences

Les mécanismes intraplaquettaires menant à l'agrégation sont complexes. Plusieurs voies sont redondantes, menant à l'activation des récepteurs GPIIbIIIa, l'étape ultime de l'agrégation plaquettaire (**Figure 6**).<sup>11, 14</sup> Le calcium intracellulaire joue un rôle central dans ce processus.<sup>11, 13, 14</sup> Tout mécanisme menant à une augmentation de sa concentration activera la plaquette, tandis que tout mécanisme la diminuant, inhibera la plaquette. Parmi les inhibiteurs, notons la PGI<sub>2</sub> et le NO, qui diminuent la concentration plaquettaire de calcium via la synthèse d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) respectivement.<sup>14</sup> Nonobstant, l'activation des récepteurs à l'ADP, au collagène, à la thrombine, à l'adrénaline et à la TxA<sub>2</sub> par leur agoniste respectif mène à une augmentation du calcium intracellulaire.<sup>11, 14</sup> Cette augmentation de calcium provoque un changement de conformation, la sécrétion de molécules pro-agrégantes par dégranulation, l'activation de l'enzyme phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) puis la formation de TxA<sub>2</sub> et finalement, l'activation des récepteurs GPIIbIIIa. Puisque la TxA<sub>2</sub> ne peut être stockée dans les granules denses et  $\alpha$ , elle doit être synthétisée *de novo* lors de l'activation plaquettaire. Son précurseur, l'acide arachidonique, peut aussi être transformé en isoprostanes par modification oxydative.<sup>15</sup> Ces dernières peuvent activer le récepteur aux thromboxanes (TP) et induire une agrégation plaquettaire.<sup>15</sup> Les cellules sanguines avoisinantes, dont les érythrocytes et les monocytes/macrophages, facilitent également l'agrégation plaquettaire en fournissant des substrats pour la synthèse de Tx, ou en favorisant la dégranulation.<sup>16-18</sup>

Il est important de noter que les médicaments antiplaquettaires n'inhibent qu'une seule voie de l'activation plaquettaire. L'aspirine agit en inhibant la cyclooxygénase (COX)-1, une enzyme-clé dans la synthèse de TxA<sub>2</sub>, un agent vasoconstricteur et agrégeant puissant (voir Chapitre 4).

**Figure 6 :** Mécanismes intraplaquettaire menant à l'agrégation



Reproduction autorisée:  
 Lordkipanidzé M,  
 Pharand C, Palisaitis DA,  
 Diodati JG. Aspirin  
 resistance : Truth or Dare.  
*Pharmacol Ther.* 2006  
 [article sous presse].  
 Copyright © 2006  
 Elsevier Inc.

La stimulation de récepteurs sensibles à l'ADP, au collagène, à la thrombine, à l'épinéphrine ou à la TxA<sub>2</sub> mène à une augmentation de la concentration intraplaquettaire de calcium, ce qui provoque un changement conformationnel (formation de pseudopodes), la sécrétion de granules denses et  $\alpha$ , ainsi que l'activation de la PLA<sub>2</sub> et la synthèse de TxA<sub>2</sub>. L'aspirine bloque la conversion de l'AA en TxA<sub>2</sub>. Le NO et la PGI<sub>2</sub> inhibent la fonction plaquettaire en diminuant la concentration de calcium intraplaquettaire. La formation non-enzymatique d'isoprostanes à partir de l'AA peut également stimuler l'agrégation plaquettaire en liant le récepteur aux TxA<sub>2</sub> ou un récepteur ressemblant.

AA : acide arachidonique; ATP : adénosine triphosphate; cAMP, adénosine monophosphate cyclique; cGMP : guanosine monophosphate cyclique; Ca<sup>2+</sup>, calcium; COX : cyclooxygénase; Epi : épinéphrine; IP : récepteur de prostacycline; PGI<sub>2</sub> : prostaglandine H<sub>2</sub>; PLA<sub>2</sub> : phospholipase A<sub>2</sub>; RBC : globule rouge; ROS : espèce oxygénée réactive; TXAS : thromboxane synthase; TP : récepteur de TxA<sub>2</sub>; 5-HT : sérotonine; 12-15 HPETE : acide 12-15-hydroperoxyeicosatetraenoïque; 12-15 LO : 12-15 lipooxygénase.

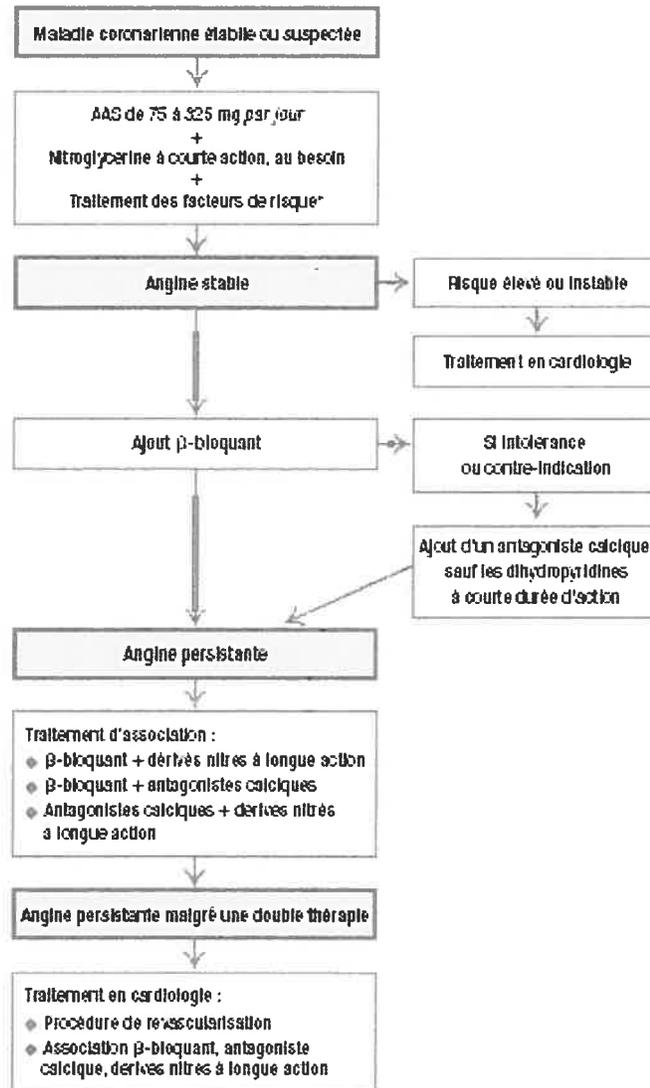
## Chapitre 3 : Traitement de la maladie coronarienne stable

Le traitement médical de la maladie coronarienne a deux objectifs principaux : réduire la morbidité et la mortalité associées et contrôler les symptômes angineux permettant au patient de reprendre ses activités normales.<sup>5, 19, 20</sup> Puisque la maladie coronarienne est multifactorielle, le traitement comporte plusieurs aspects. Le traitement non-pharmacologique vise surtout le contrôle des facteurs de risque de maladie coronarienne, particulièrement le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, l'hypertension, ainsi que les anomalies lipidiques et glycémiques.<sup>5</sup> Bien que l'exercice et une diète saine contribuent grandement au contrôle des facteurs de risque, l'ajout de thérapie médicamenteuse est inévitable dans la prévention d'événements thrombotiques aigus, tels l'infarctus du myocarde et l'angine instable.<sup>5, 19</sup> Un algorithme est présenté en **Figure 7**.

La thérapie antiplaquettaire est une pierre angulaire de la prévention d'événements ischémiques aigus.<sup>2</sup> En effet, l'ajout d'une telle thérapie chez les sujets à haut risque de souffrir d'événements ischémiques aigus diminue ce risque d'environ 25%.<sup>2</sup> Plus précisément, le risque d'infarctus du myocarde non mortel se trouve diminué du tiers, celui d'accident cérébro-vasculaire non mortel du quart et celui de mortalité de cause vasculaire du sixième.<sup>2</sup> Le premier choix de médicament antiplaquettaire demeure l'acide acétylsalicylique en raison de son efficacité, de son faible risque de toxicité et de son faible coût.<sup>2, 21</sup>

**Figure 7 :** Algorithme de traitement de la maladie coronarienne stable

**Algorithme de traitement du patient coronarien**



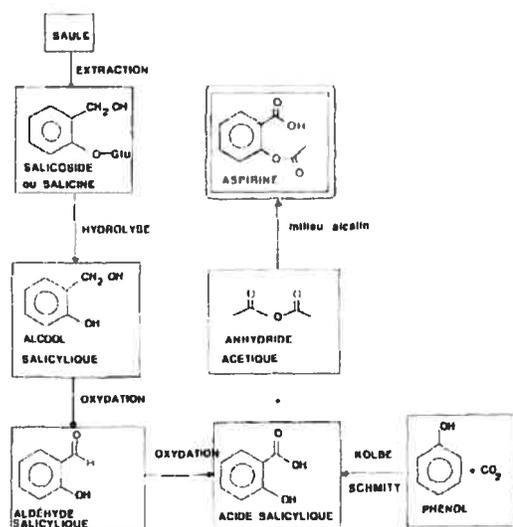
\* Diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, sédentarité, obésité

Reproduction autorisée : Gendreau R. Le traitement pharmacologique de l'angine stable. *Le Médecin du Québec*. 2003 ; 38 : 63-69. Copyright © Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

## Chapitre 4 : Acide acétylsalicylique ou Aspirine®

L'acide acétylsalicylique a été synthétisé dans sa forme impure pour la première fois en 1853, par Charles-Frédéric Gerhardt, mais est passé sous silence.<sup>22-24</sup> C'est en 1897 que Felix Hoffmann, pharmacien oeuvrant pour les laboratoires Bayer, a finalement synthétisé cette molécule, qui a pu être commercialisée sous le nom d'Aspirine® dès 1899.<sup>22, 23</sup> Toutefois, l'histoire de cette molécule remonte à l'époque sumérienne, soit au temps des Égyptiens et Assyriens, suivie de la Grèce antique, où les médecins utilisaient des préparations à base de salicylates retrouvés dans la myrte et le saule blanc pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation.<sup>22, 24</sup> Les vertus des plantes à forte teneur en salicylates étaient connues par la majorité des grandes civilisations, incluant celles d'Afrique, d'Asie et d'Amérique précolombienne. Plusieurs de ces végétaux ont été répertoriés,<sup>25</sup> toutefois, les principaux sont de genre *Salix* (tels les saules, les peupliers), *Spirea* (telles les fleurs de la Reine-des-prés) et *Gaultheia* (tel le thé du Canada).<sup>22</sup> C'est d'ailleurs à partir de l'écorce de Saule blanc (*Salix alba*), reconnu pour son goût amer, que l'acide salicylique fut isolé.<sup>22, 24</sup> Pour pallier aux effets désagréables de l'acide salicylique, les chimistes européens ont mis au point plusieurs techniques de purification et de synthèse, qui ont amené à la commercialisation d'Aspirine® à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (Figure 8).<sup>22-24</sup>

Figure 8 : Mode de synthèse d'acide acétylsalicylique



Reproduction autorisée: Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles: rappel historique. *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:8s-17s. Copyright © 2000 Elsevier SAS

Bien que les effets anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique de l'aspirine étaient connus depuis des millénaires, l'effet antithrombotique de l'aspirine n'est évoqué que depuis les années 1940.<sup>22</sup> Ce n'est qu'en 1968 que Weiss *et al.* ont publié leurs résultats démontrant une inhibition plaquettaire par l'aspirine.<sup>26</sup> Finalement, en 1971, John Vane (récipiendaire du prix Nobel en 1982) a démontré que l'aspirine interagissait avec la cyclooxygénase, bloquant la formation de prostaglandines.<sup>22, 27, 28</sup>

## A) Pharmacocinétique

L'aspirine est un composé chimique issu de l'estérification de l'acide salicylique.<sup>29</sup>  
<sup>30</sup> Elle est instable dans le sang où elle est hydrolysée en acétate et salicylate en environ 30 minutes.<sup>21, 30, 31</sup> Contrairement à l'aspirine, le salicylate est inactif sur la fonction plaquettaire. Sa prise ne modifie ni l'agrégation plaquettaire, ni la formation de TxA<sub>2</sub>.<sup>32</sup>

### ABSORPTION

L'aspirine régulière prise sous forme orale est absorbée à près de 80 à 100% au niveau gastrique et duodéal, en 20 minutes à 2 heures.<sup>21, 30, 33</sup> Son absorption est passive, optimale à des pH variant de 2,15 à 4,10. Toutefois, les formes gastro-résistantes, à absorption entérique, sont absorbées à un moindre degré, soit à près de 40 à 50%, en 3 à 8 heures.<sup>21, 29</sup>

### DISTRIBUTION ET MÉTABOLISME

Le volume de distribution de l'aspirine est de 0,15 à 0,2 L/kg.<sup>29</sup> L'aspirine se lie peu aux protéines plasmatiques.<sup>29</sup> Sa demi-vie est particulièrement courte, de l'ordre de 15 à 30 minutes, ce qui est expliqué par une hydrolyse rapide au niveau de la muqueuse intestinale, du foie et du sang.<sup>21, 29, 31</sup> L'acide salicylique résultant de l'hydrolyse de l'aspirine subit un métabolisme hépatique avec une cinétique de premier ordre.

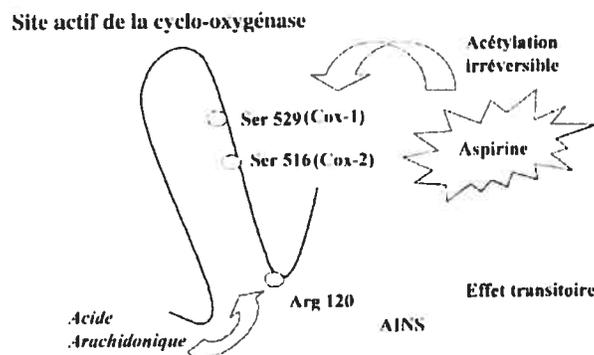
## ÉLIMINATION

La grande majorité de l'aspirine étant rapidement hydrolysée, seulement 1% de la dose ingérée est excrétée inchangée dans l'urine. Le reste est éliminé principalement sous forme de métabolites inactifs de l'acide salicylique.<sup>29</sup>

## B) Pharmacologie

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Notamment, l'aspirine augmenterait la production de NO, protégerait les lipoprotéines de faible densité (LDL) de modifications oxydatives, inhiberait le facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), diminuerait la génération de thrombine, augmenterait le potentiel fibrinolytique du fibrinogène, inhiberait la transcription de la COX-2 et aurait un rôle dans l'élimination de radicaux hydroxyls, diminuant ainsi le niveau de stress oxydatif.<sup>31, 34-36</sup> Bien que ces voies accessoires aient sans doute une certaine importance, la plupart des auteurs s'entendent pour dire que l'effet antithrombotique de l'aspirine est majoritairement attribuable à l'acétylation irréversible de la COX, tel que décrit par John Vane en 1971 (**Figure 9**).<sup>27, 28</sup>

**Figure 9 :** Cible d'action de l'aspirine



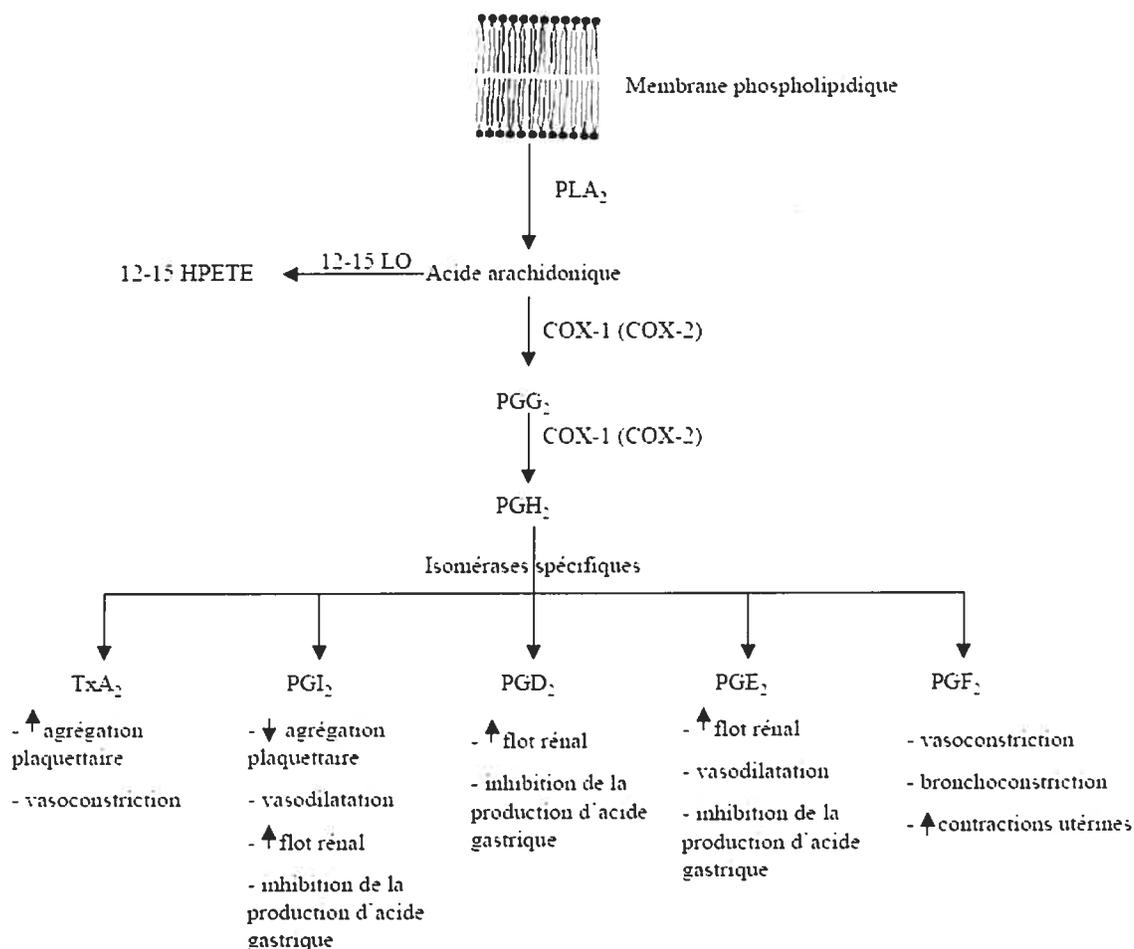
Reproduction autorisée : Samama MM, Elalamy I. Aspirine et hémostasie. *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:27s-34s. Copyright © 2000 Elsevier SAS

L'acétylation par l'aspirine d'un résidu sérine (Ser<sup>529</sup> de la COX-1 et Ser<sup>516</sup> de la COX-2) empêche la liaison d'acide arachidonique à son site catalytique et bloque ainsi la formation de prostaglandines, particulièrement la TxA<sub>2</sub> plaquettaire (**Figure 10**).<sup>28, 29, 31, 34</sup> L'aspirine inhibe la COX-1 préférentiellement; son affinité pour cette dernière est environ 150 à 200 fois supérieure à celle pour COX-2.<sup>29, 31</sup> Ainsi, l'administration de faibles doses d'aspirine inhibe plutôt la formation de TxA<sub>2</sub> (inhibition de la COX-1 plaquettaire) et minimise l'inhibition de la synthèse de PGI<sub>2</sub> (inhibition de la COX-2 vasculaire). Ceci résulte en une action antithrombotique soutenue, diminuant les facteurs favorisant l'agrégation et protégeant les facteurs inhibiteurs.

### C) Réponse plaquettaire

La nature irréversible de l'acétylation de la COX par l'aspirine explique son efficacité lors d'une prise quotidienne, malgré une demi-vie d'élimination plasmatique de l'ordre de 30 minutes.<sup>21</sup> Les plaquettes sont des cellules anucléées, incapables de synthétiser de nouvelles COX suite à leur inhibition permanente par l'aspirine. Ainsi, seule la genèse de nouvelles plaquettes avec une COX active à partir de mégacaryocytes peut contrevenir à l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.<sup>28, 29, 31</sup> La durée de vie d'une plaquette étant en moyenne de 7 à 10 jours, environ 10% de la population plaquettaire est purgée de la circulation quotidiennement et remplacée par de nouvelles cellules.<sup>31</sup> Ceci se traduit en un taux de renouvellement plaquettaire normal d'environ 10% par jour. Puisque l'inhibition d'au moins 90% des COX plaquettaires par l'aspirine est indispensable pour assurer un effet antithrombotique soutenu, une administration quotidienne d'aspirine, à des doses supérieures à 30 mg par jour, est nécessaire.<sup>2, 37</sup> En effet, l'administration d'aspirine une journée sur deux permettrait la synthèse d'environ 20% de plaquettes avec une COX non-inhibée entre les prises, ce qui serait suffisant pour assurer une hémostase normale et amoindrirait la protection antithrombotique recherchée avec la prise d'aspirine.<sup>2, 37</sup>

**Figure 10 :** Synthèse à partir d'acide arachidonique de prostaglandines et leurs rôles spécifiques



12-15 HPETE : 12-15 acide hydroperoxyeicosatetraénoïque; 12-15 LO : 12-15 lipooxygénase; COX : cyclooxygénase; PGD<sub>2</sub> : prostaglandine D<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub>; PGF<sub>2</sub> : prostaglandine F<sub>2</sub>; PGG<sub>2</sub> : prostaglandine G<sub>2</sub>; PGH<sub>2</sub> : prostaglandine H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub> : prostacycline; TxA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>.

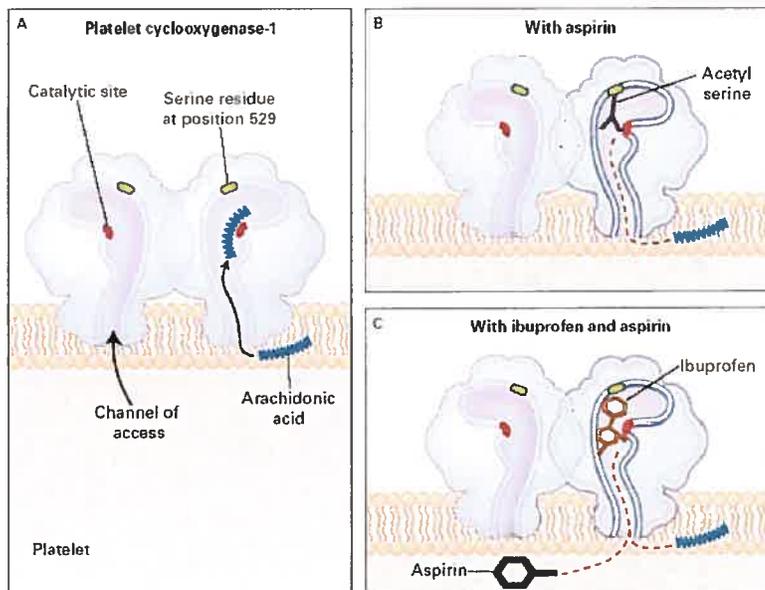
Adapté de : Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-1218.

Copyright © 2000 American Heart Association, Inc.

## D) Interactions médicamenteuses

L'efficacité de l'aspirine à inhiber l'agrégation plaquettaire peut être modulée par certaines interactions médicamenteuses. Parmi les médicaments pouvant nuire à l'action de l'aspirine, notons d'abord les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Les AINS, tels l'ibuprofène ou la naproxène, sont des inhibiteurs réversibles de la COX. Leur liaison à cette enzyme empêche par encombrement stérique l'aspirine de se rendre à sa sérine-cible, et d'inhiber l'activité de la COX de façon permanente (**Figure 11**).<sup>38, 39</sup> L'effet antiplaquettaire transitoire des AINS est insuffisant pour assurer une protection thrombotique chronique chez les patients cardiovasculaires;<sup>40</sup> de plus, l'interaction entre les AINS et l'aspirine entraîne un risque accru de subir un événement ischémique aigu.<sup>41</sup>

**Figure 11** : Interaction entre l'aspirine et l'ibuprofène



A – Cyclooxygénase plaquettaire

B – Liaison de l'aspirine sur la cyclooxygénase

C – Interaction ibuprofène – aspirine.

Site catalytique en rouge, sérine<sup>529</sup> en vert, acide arachidonique en bleu, aspirine en mauve, ibuprofène en orange

Reproduction autorisée : Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-1817.

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society

Par ailleurs, l'administration intraveineuse d'héparine a également été associée à une abolition transitoire de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.<sup>42</sup> Le mécanisme causant cette résistance transitoire des plaquettes à l'aspirine demeure nébuleux. Toutefois, il a été suggéré qu'une hypersensibilité des plaquettes à l'ADP pourrait être en cause.<sup>43</sup>

Bien que l'impact clinique de ces interactions ne soit pas connu, elles doivent être prises en considération lors de l'étude de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.

## Chapitre 5 : Tests de fonction plaquettaire

Afin de quantifier l'effet antithrombotique de divers inhibiteurs plaquettaires, plusieurs tests de fonction plaquettaire ont été développés. Chaque méthode est louable; toutefois, toutes ces méthodes ne sont pas équivalentes dans la mesure de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.<sup>44</sup> Les techniques les plus répandues sont décrites ci-dessous.

### A) Temps de saignement standardisé

Le test de fonction plaquettaire le plus ancien encore utilisé consiste en une mesure du temps nécessaire à l'arrêt de saignement suite à une incision dans la peau.<sup>45-47</sup> Ce test a été standardisé pour permettre une meilleure comparabilité. Un brassard à pression est gonflé pour atteindre une pression de 40 mm Hg au niveau du bras. Un appareil automatisé inflige une incision standardisée de 100 mm de longueur et de 1 mm de profondeur sur la face palmaire de l'avant-bras. La lésion est ensuite délicatement épongée à toutes les 30 secondes jusqu'à l'arrêt du saignement. En temps normal, le temps de saignement est inférieur à 10 minutes.<sup>45</sup> Toutefois, suite à l'ingestion d'aspirine, le temps de saignement se trouve prolongé.<sup>48-51</sup>

Ce test offre l'avantage d'étudier l'hémostase naturelle de chaque sujet, à coût modique.<sup>47</sup> Par ailleurs, ce test est facile, rapide et ne nécessite aucune manipulation sanguine avant le test.<sup>45</sup> Cependant, ce test présente plusieurs inconvénients majeurs. Notamment, il est invasif et peut laisser des cicatrices.<sup>47</sup> Malgré sa standardisation, le test demeure difficilement reproductible.<sup>46, 47</sup> Le résultat est subjectif et dépend de plusieurs facteurs, dont l'expérience de l'investigateur, la température de la peau, son épaisseur, etc.<sup>45</sup> Pour ces raisons, ce test est de plus en plus délaissé par les chercheurs pour mesurer la fonction plaquettaire.

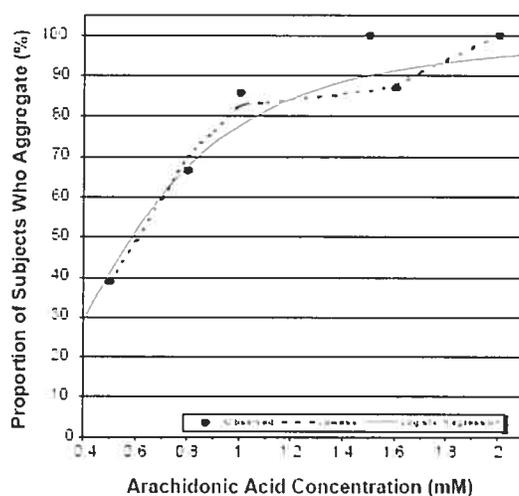
## B) Agrégation par transmission lumineuse

L'agréométrie optique est le test-étalon (*gold standard*) en terme de mesure de fonction plaquettaire.<sup>47, 52, 53</sup> Elle est de loin la méthode la plus utilisée.<sup>45, 46</sup> Cette technique permet la mesure de l'agrégation plaquettaire par analyse de la transmission de lumière à travers un échantillon de plasma riche en plaquettes obtenu par centrifugation d'un échantillon de sang entier. Le plasma riche en plaquettes est un milieu turbide où la lumière passe peu. L'ajout d'un agoniste induit l'agrégation plaquettaire dans l'échantillon, ce qui provoque la formation d'amas plaquettaires et diminue la turbidité de l'échantillon, laissant passer davantage de luminosité. Ainsi, le niveau d'agrégation plaquettaire de l'échantillon est déduit de l'intensité de lumière captée suite à l'ajout d'un agoniste au plasma riche en plaquettes. L'agrégation plaquettaire est exprimée sous forme de pourcentage, le maximum étant fixé par la luminosité captée en plasma pauvre en plaquettes.<sup>45-47, 52-54</sup>

Une multitude d'agonistes peuvent être utilisés pour stimuler l'agrégation plaquettaire. Les plus courants dans l'étude de l'effet antiplaquettaire d'aspirine sont l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et l'acide arachidonique.<sup>45</sup> Tous ces agents agissent de façon synergique dans l'induction de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, l'administration de faibles doses d'ADP, de l'ordre de 1 à 3  $\mu\text{M}$ , induira une agrégation plaquettaire transitoire. Toutefois, si les plaquettes ont conservé leur capacité à synthétiser la  $\text{TxA}_2$ , une faible dose d'ADP sera en mesure d'induire une agrégation plaquettaire soutenue via la synergie avec la  $\text{TxA}_2$ . L'administration d'aspirine devrait donc abolir l'agrégation plaquettaire induite par de faibles doses d'ADP.<sup>45</sup> Il en est de même pour l'épinéphrine (5 à 10  $\mu\text{M}$ ) et le collagène (1 à 5  $\mu\text{g/mL}$ ).<sup>45</sup> Toutefois, l'agoniste classique pour l'étude de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine demeure l'acide arachidonique.<sup>45, 52, 53</sup> En effet, puisque l'acide arachidonique est le précurseur de  $\text{TxA}_2$  et que l'aspirine bloque cette conversion, cet agoniste est le plus sensible et spécifique à l'inhibition par l'aspirine. La

concentration d'acide arachidonique à privilégier est la plus faible capable d'induire l'agrégation plaquettaire, sans surpasser l'inhibition par l'aspirine.<sup>55</sup> Elle a été déterminée dans une étude portant sur 110 sujets comme étant de 1,6 mM (**Figure 12**).<sup>55</sup>

**Figure 12** : Courbe de réponse à l'acide arachidonique



Reproduction autorisée : Burke J, Kraft WK, Greenberg HE, et al. Relationship of arachidonic acid concentration to cyclooxygenase-dependent human platelet aggregation. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:983-989. Copyright © 2003 American College of Clinical Pharmacology

L'agrégométrie optique offre plusieurs avantages, dont celui d'être bien établie dans la littérature scientifique et d'être reproductible.<sup>46, 47, 54</sup> Son utilisation depuis près de 40 ans a démontré une bonne corrélation entre les résultats obtenus et l'efficacité clinique des agents antiplaquettaires.<sup>54</sup> Toutefois, certains inconvénients rendent l'utilisation de l'agrégométrie optique limitée aux laboratoires spécialisés. La méthode requiert l'expertise d'un technicien expérimenté pour assurer une reproductibilité.<sup>47, 53</sup> Le test prend du temps et oblige à la préparation d'échantillons sanguins par centrifugation.<sup>53</sup> La préparation de plasma riche en plaquettes exclut certaines populations de plaquettes (particulièrement celles qui sont grosses, jeunes ou réactives)<sup>46, 56</sup>, ainsi que les autres éléments sanguins pouvant interagir avec les plaquettes *in vivo*.<sup>47</sup> Par ailleurs, les résultats sont influencés par le décompte plaquettaire et la concentration de lipides sanguins de l'échantillon.<sup>45</sup>

### C) Agrégation par impédance électrique

L'agrégation plaquettaire peut également être mesurée en sang complet. La méthode d'impédance étudie le passage électrique entre deux électrodes immergées dans un échantillon de sang. Suite à l'ajout d'un agoniste (préférentiellement l'acide arachidonique pour l'aspirine, voir section précédente), des agrégats plaquettaires se déposent sur les électrodes et interfèrent avec le passage du courant électrique.<sup>45, 47, 52, 54</sup> Cette impédance permet de quantifier l'agrégation plaquettaire dans l'échantillon, sous plusieurs formes : l'amplitude maximale (exprimée en ohms [ $\Omega$ ]) et le taux maximal d'impédance (exprimé en ohms par secondes [ $\Omega/s$ ]), 5 minutes suite à l'introduction de l'agoniste.

L'avantage majeur de cette technique est l'utilisation de sang entier, ce qui élimine l'étape de centrifugation et permet l'étude de plaquettes dans leur milieu physiologique.<sup>45, 47, 52, 54</sup> Toutefois, ce test corrèle faiblement avec l'agrégométrie optique et avec l'efficacité clinique des agents antiplaquettaires.<sup>47, 52</sup> Plusieurs facteurs peuvent faire varier les résultats, dont le délai entre le prélèvement de l'échantillon et le test, le décompte plaquettaire, l'hématocrite et la température.<sup>52</sup>

### D) Platelet Function Analyzer (PFA-100<sup>®</sup>)

Le *platelet function assay* (PFA-100<sup>®</sup> de la compagnie Dade-Behring<sup>MD</sup>) est un nouveau test de fonction plaquettaire. Ce test mime la formation d'un caillot plaquettaire sous des forces de cisaillement physiologiques, suite à un dommage subi par un petit vaisseau. Ce système mesure le temps nécessaire à l'occlusion d'une ouverture microscopique dans une membrane tapissée de collagène et d'épinéphrine ou d'ADP. Le temps nécessaire à l'occlusion de la cartouche collagène-épinéphrine se trouve prolongé lors d'un défaut d'agrégation plaquettaire mineur, induit par exemple par la prise d'aspirine. Toutefois, un temps d'occlusion normal chez un patient prenant de l'aspirine signale une agrégation plaquettaire normale, non-inhibée.<sup>45-47, 52, 54, 57-61</sup> Il est important de

souligner que les agonistes utilisés, soient le collagène et l'épinéphrine, ne sont pas spécifiques à la voie sensible à l'inhibition par l'aspirine (voie parallèle à la COX).

Ce test de fonction plaquettaire se démarque par sa facilité, sa rapidité d'utilisation grâce à des cartouches pré-conditionnées, sa reproductibilité et par le petit volume sanguin requis.<sup>45</sup> Toutefois, il est influencé par le décompte plaquettaire et l'hématocrite et ne peut être utilisé si ces derniers sont sous le seuil de  $150 \times 10^9/\text{mL}$  et 25%, respectivement.<sup>45, 47, 53</sup> De plus, plusieurs facteurs font varier les résultats, dont la concentration de vWF et de citrate sodé dans l'échantillon,<sup>46, 52, 53, 58, 60</sup> le groupe sanguin<sup>62</sup> et le rythme circadien.<sup>57</sup>

### **E) Rapid Platelet Function Assay (Ultegra RPFA-ASA ou VerifyNow Aspirin®)**

Le *Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA ou VerifyNow® Aspirin* par la compagnie *Accumetrics<sup>MD</sup>*) est également un test de fonction plaquettaire nouvellement mis en marché. Ce test, aussi offert en cartouches tout-inclus, a été conçu pour détecter l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine. Il mesure l'agrégation plaquettaire par capture d'intensité lumineuse, comme l'agrégométrie optique, mais sur un échantillon de sang entier. Les résultats sont convertis par l'appareil en ARU (*aspirin response units*). La technologie brevetée ne permet pas de savoir quels sont les agonistes utilisés pour déclencher l'agrégation plaquettaire. Selon le manufacturier, les cartouches contiennent une préparation lyophilisée de perles enrobées de fibrinogène humain, un agoniste plaquettaire, un tampon et des agents de conservation, ainsi que du gallate de propane cationique pour assurer une activation plaquettaire soutenue et uniforme.<sup>63, 64</sup>

Parmi les avantages attribués à cette méthode, notons sa facilité, sa rapidité d'utilisation grâce à des cartouches pré-conditionnées, sa reproductibilité et le petit volume sanguin requis. Toutefois, le résultat de ce test est difficile à interpréter, puisque la technologie brevetée ne permet pas d'en connaître les ingrédients. Toujours selon le

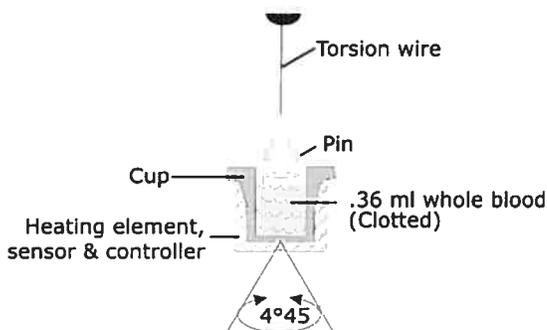
manufacturier, ce test est affecté par le décompte plaquettaire, l'hématocrite, les concentrations de triglycérides sanguins et de fibrinogène.<sup>65</sup>

## F) Le thromboélastographe (TEG<sup>®</sup>)

Le thromboélastographe (TEG<sup>®</sup> par la compagnie *Haemoscope<sup>MD</sup>*) examine les propriétés d'un caillot plaquettaire de sa formation à sa lyse.<sup>47</sup> Le système, composé d'un filament suspendu à l'intérieur d'un gobelet oscillant, analyse les forces de torsion induites sur le filament par la rotation du gobelet (**Figure 13**). Ces forces dépendent des propriétés physiques du caillot formé entre la surface du gobelet et le filament suspendu suite à l'ajout d'un agoniste (préférentiellement l'acide arachidonique dans l'étude de l'aspirine). Durant la phase de formation du thrombus, les forces augmenteront jusqu'à un maximum, puis diminueront durant la phase de lyse. Le profil hémostatique est alors analysé et l'effet antiplaquettaire de l'aspirine peut être déduit.

L'avantage principal de cette technique est l'obtention d'un profil hémostatique complet, de la formation à la destruction du caillot dans un échantillon de sang entier.<sup>47</sup> Par ailleurs, les résultats obtenus par cette méthode corrélient avec ceux obtenus par agrégométrie optique.<sup>66, 67</sup> Toutefois, cette méthode demeure peu répandue et sa capacité à prédire les événements cliniques reste à déterminer.

**Figure 13** : Schéma du devis de l'appareil TEG<sup>®</sup>



Reproduction autorisée :

TEG<sup>®</sup> Hemostasis Analyzer. Haemoscope.

<http://www.haemoscope.com/>

[technology/teg\\_analyzer.html](http://www.haemoscope.com/technology/teg_analyzer.html)

[accédé le 2 mars 2006].

Copyright © Haemoscope Corporation

## G) Cone and Plate(let) Analyzer (IMPACT<sup>®</sup>)

Le *Cone and Plate(let) Analyzer (IMPACT<sup>®</sup>)* par la compagnie *DiaMed<sup>MD</sup>* est un appareil automatisé qui étudie l'adhésion plaquettaire à une matrice extracellulaire sous des forces de cisaillement variables.<sup>45-47</sup> Le système est composé d'un cône mobile et d'un plat stationnaire, dans lequel le sang additionné d'un agoniste subit des forces de cisaillements déterminées par la vitesse de rotation du cône. L'adhésion et l'agrégation plaquettaires sur la surface sont captées par un analyseur d'images qui les quantifie.

Ce système offre plusieurs avantages, dont celui de requérir une quantité minimale de sang, d'être rapide et de reproduire des conditions physiologiques.<sup>45, 47</sup> Toutefois, sa capacité à détecter l'effet antiplaquettaire de l'aspirine demeure controversé.<sup>46, 53</sup>

## H) Chute du décompte plaquettaire (Plateletworks<sup>®</sup>)

La chute du décompte plaquettaire est une méthode s'inspirant du décompte plaquettaire traditionnel par impédance électrique. Les plaquettes, présentes dans un échantillon de sang frais citraté auquel on ajoute un agoniste (préférentiellement de l'acide arachidonique pour l'évaluation de l'effet de l'aspirine), sont comptées. Au fur et à mesure que les plaquettes s'agrègent pour former des amas, leur grosseur dépasse la limite supérieure de ce qui est compté comme plaquette individuelle par l'appareil.<sup>47, 52, 54</sup> Le niveau d'agrégation plaquettaire est ensuite déduit, sous forme de ratio entre le nombre de plaquettes dans l'échantillon avant et après l'ajout d'acide arachidonique selon la formule suivante :<sup>47, 52, 54, 68</sup>

$$\text{Agrégation maximale (\%)} = \frac{(\text{Décompte plaquettaire basal} - \text{Décompte plaquettaire sous agoniste}) \times 100}{\text{Décompte plaquettaire basal}}$$

L'avantage principal de cette méthode est sa facilité, sa disponibilité, et l'absence de manipulation de l'échantillon sanguin puisque le test est fait sur sang entier.<sup>46, 47, 54</sup> De plus, les résultats obtenus par cette méthode semblent corrélés étroitement avec ceux obtenus par agrégométrie optique.<sup>54</sup> Toutefois, la méthode demeure peu répandue dans la littérature et sa capacité à prédire les événements cliniques reste à déterminer.<sup>46, 52, 53</sup>

## I) Mesure de thromboxanes

L'immuno-essai enzymatique permettant de détecter au niveau urinaire les concentrations de 11-déhydrothromboxane B<sub>2</sub> (11-dTxB<sub>2</sub>, un métabolite stable de la TxA<sub>2</sub>) est bien établi dans la littérature et a déjà été utilisé pour mesurer l'effet antiplaquettaire de l'aspirine.<sup>31, 45, 53</sup> Bien que la détection de 11-dTxB<sub>2</sub> peut se faire dans le plasma, sa concentration est généralement trop faible pour permettre une mesure fiable.<sup>69</sup> En effet, sa demi-vie plasmatique est d'environ 45 minutes au bout desquelles le 11-dTxB<sub>2</sub> est éliminé par le rein.<sup>70</sup> Par conséquent, la mesure urinaire de ce métabolite est un marqueur intéressant d'activation plaquettaire.<sup>71, 72</sup> Il est important de noter que la mesure urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub> est ajustée pour la fonction rénale, soit la concentration de créatinine urinaire.

Cette technique a l'avantage d'être non-invasive, sensible et spécifique à la voie d'activation plaquettaire inhibée par l'aspirine.<sup>53</sup> Toutefois, un consensus sur les valeurs-cibles et valeurs-seuils pour les personnes prenant de l'aspirine n'est toujours pas atteint. Une étude a suggéré que toute valeur au-delà de 45,2 ng/mmol de créatinine soit considérée suspecte et que toute valeur supérieure à 67,9 ng/mmol de créatinine signale une résistance à l'aspirine.<sup>69</sup> Cependant, aucune autre étude ne justifie ces valeurs limites.

## J) La cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique puissante pour étudier l'état des plaquettes.<sup>45-47, 52, 53</sup> Elle consiste en un marquage fluoroscopique des plaquettes à l'aide

d'anticorps monoclonaux.<sup>45, 47</sup> Ces anticorps sont dirigés contre des épitopes spécifiques de l'activation plaquettaire, particulièrement les P-sélectines et PAC-1.<sup>45, 47</sup> Les P-sélectines sont des glycoprotéines tapissant la surface des granules  $\alpha$ . Au repos, les plaquettes n'expriment pas de P-sélectines à leurs surfaces. Toutefois, suite à la dégranulation des plaquettes durant la phase d'activation, les granules  $\alpha$  fusionnent avec la membrane cellulaire des plaquettes, exposant ainsi leurs P-sélectines.<sup>46, 47</sup> D'autre part, l'anticorps dirigé contre PAC-1 signale le changement conformationnel des GPIIb/IIIa, indiquant une activation plaquettaire menant à la liaison du fibrinogène par les GPIIb/IIIa activés et la formation d'un thrombus organisé.<sup>47</sup> Ainsi, le marquage à l'aide d'anticorps fluorescents permet de quantifier l'activation plaquettaire suite à l'ajout d'un agoniste (préférentiellement l'acide arachidonique pour l'aspirine) à l'aide d'un cytomètre en flux dans lequel l'échantillon sanguin marqué passe à un taux de 1000 à 100 000 cellules par minute.<sup>45</sup>

La cytométrie en flux est une méthode sophistiquée permettant une analyse approfondie des marqueurs d'activation plaquettaire.<sup>45, 47, 52</sup> Elle requiert un petit échantillon sanguin et peut être effectuée en sang entier.<sup>45, 47</sup> Toutefois, elle est très coûteuse, pose plusieurs contraintes de temps et de manipulation des échantillons par un technicien expérimenté.<sup>46, 52</sup> De plus, l'interprétation des résultats demeure subjective et difficilement comparable d'une étude à l'autre, ce qui limite son utilisation dans l'étude de l'inhibition plaquettaire par l'aspirine.<sup>46</sup>

## Chapitre 6 : Résistance à l'aspirine

Une méta-analyse sur 287 études, incluant plus de 200 000 sujets, concluait que l'administration de faibles doses d'aspirine (allant de 75 à 325 mg par jour) était aussi efficace que l'utilisation de doses plus élevées pour inhiber la fonction plaquettaire.<sup>2</sup> Puisque l'incidence d'effets indésirables croît avec la dose d'aspirine, les auteurs recommandaient l'administration de doses ne dépassant pas 325 mg dans la prévention d'événements ischémiques aigus.<sup>2, 21</sup> Cette recommandation, basée sur des données épidémiologiques probantes, ne tient toutefois pas compte de la variabilité inter-individuelle connue en terme d'inhibition plaquettaire par l'aspirine.<sup>30, 48</sup> Plusieurs études ont démontré une réponse plaquettaire corrélée linéairement à la dose d'aspirine, en terme d'inhibition plus marquée de la production de TxA<sub>2</sub> et d'agrégation plaquettaire avec l'augmentation de la dose d'aspirine.<sup>37, 73-76</sup> Cette variabilité dans la réponse à l'aspirine, connue depuis les années 1980, ne justifiait cependant pas l'administration de doses plus élevées dans la prévention d'événements ischémiques aigus, selon la méta-analyse effectuée en 2002.<sup>2</sup> Toutefois, vers les années 1990, certains auteurs ont introduit le concept de résistance à l'aspirine, dans quel cas l'administration de doses usuelles d'aspirine n'accomplit pas l'effet escompté.

### A) Définition

La définition de résistance à l'aspirine demeure un sujet controversé.<sup>44</sup> L'opinion de la majorité des auteurs est de réserver l'usage de ce terme à des effets mesurables, biologiques ou pharmacologiques. Conséquemment, le terme « résistance à l'aspirine » ne s'applique pas à l'incapacité de l'aspirine à prévenir la survenue d'un épisode ischémique aigu. En effet, puisque la maladie coronarienne est plurifactorielle et que l'aspirine ne diminue le risque d'événements ischémiques que du quart, la survenue d'un tel événement peut être attribué à d'autres causes que la résistance à l'aspirine.<sup>44</sup> La notion de résistance clinique à l'aspirine est donc tombée en désuétude.

De façon générale, la résistance à l'aspirine se définit comme l'incapacité de l'aspirine à accomplir l'effet attendu. Ainsi, la résistance à l'aspirine peut être définie comme l'incapacité de l'aspirine à inhiber la formation de  $\text{TxA}_2$ , définition dérivée de l'action pharmacologique de l'aspirine sur la COX-1, ou comme l'incapacité de l'aspirine à inhiber l'agrégation plaquettaire, définition issue de l'effet biologique escompté de l'aspirine. Bien que ces deux définitions soient pertinentes, l'absence de consensus sur une définition unique et l'usage de différentes méthodes d'évaluation (voir chapitre 5) crée un flou résultant en études sur la résistance à l'aspirine difficilement comparables, et explique en partie l'inconstance dans les résultats rapportés par différents chercheurs.

## **B) Prévalence**

La résistance à l'aspirine a été rapportée dans la littérature scientifique, dans des proportions variant de 0,4 à 83,3% (annexe 1).<sup>48-50, 66, 77-119</sup> Si on n'inclue que les études sur une population de sujets souffrant de maladie coronarienne stable, la prévalence rapportée varie de 0,4 à 42%.<sup>79, 80, 83-86, 89, 95, 97-100, 105, 107-109, 119</sup> Cette disparité peut en partie être expliquée par l'absence de consensus sur la définition de résistance à l'aspirine à adopter, l'abondance de tests de fonction plaquettaire utilisés, les différentes populations de patients étudiées, ainsi que par la variabilité dans le régime médicamenteux à l'aspirine administré.

## **C) Caractéristiques associées**

Bien que les causes exactes menant à la résistance à l'aspirine soient inconnues, plusieurs caractéristiques individuelles ont été associées à la résistance à l'aspirine.

L'âge des sujets semble augmenter le risque de résistance à l'aspirine par des mécanismes inconnus.<sup>79, 80, 91, 106, 108, 110</sup> Également, le sexe féminin prédispose à une réponse inadéquate à l'aspirine,<sup>79, 80, 91, 92, 108, 114</sup> ce qui pourrait expliquer le fait que les femmes souffrant de maladie coronarienne aient une mortalité et une morbidité plus

élevées.<sup>120</sup> L'obésité est aussi associée à un effet moindre de l'aspirine. L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m<sup>2</sup>) est directement liée à une augmentation de l'agrégation plaquettaire.<sup>121</sup> Ceci peut être en partie expliqué par le fait que les plaquettes de personnes obèses sont moins riches en AMPc et GMPc, résultant en un seuil d'excitation de la plaquette plus faible.<sup>121</sup>

Le tabagisme actif a été fréquemment associé à un risque accru de résistance à l'aspirine.<sup>80, 98, 100, 122</sup> Plusieurs mécanismes ont été postulés pour expliquer l'incapacité de l'aspirine à contrer l'activation plaquettaire induite par la fumée de cigarette. Entre autres, les fumeurs semblent produire davantage de TxA<sub>2</sub> que les non-fumeurs; ainsi, les doses d'aspirine standard pourraient être insuffisantes pour bloquer l'activation plaquettaire chez les fumeurs.<sup>123</sup> De plus, la nicotine augmente les niveaux circulants de norépinéphrine, ce qui peut contribuer à activer les plaquettes par une voie alternative à celle inhibée par l'aspirine.<sup>124, 125</sup>

Les sujets diabétiques, tant de type 1 que de type 2, présentent souvent une réponse diminuée à l'aspirine.<sup>82, 101, 106, 115, 126, 127</sup> Les mécanismes pouvant expliquer cet état sont, notamment, une surproduction de COX-2 due à un état inflammatoire plus prononcé, une génération de plaquettes plus importante à partir de mégacaryocytes (taux de renouvellement plaquettaire accru) et la présence de stress oxydatif.<sup>101, 126, 128</sup>

Le bilan lipidique semble aussi influencer sur la réponse plaquettaire à l'aspirine. Des niveaux élevés de cholestérol total, de LDL ou de lipoprotéines de haute densité (HDL) prédisposent à la résistance à l'aspirine.<sup>82, 85, 98, 106, 114</sup> Les mécanismes menant à une diminution de l'effet de l'aspirine ne sont pas connus, mais pourraient inclure un stress oxydatif plus élevé.<sup>129</sup>

Une réponse à l'aspirine affaiblie a été rapportée suite à certains épisodes aigus. Particulièrement, les sujets dans la période post-opératoire suite à un pontage coronarien démontrent une résistance transitoire à l'aspirine.<sup>49, 90, 102, 116, 130</sup> Également, les sujets

admis pour un syndrome coronarien aigu ou devant subir une angioplastie ne semblent pas protégés adéquatement par l'aspirine.<sup>92, 93, 96, 105, 111, 115, 131, 132</sup>

Le lien entre les conditions énumérées ci-dessus et la résistance à l'aspirine demeure méconnu. Toutefois, toutes ces conditions sont associées à une hyperactivité plaquettaire, ce qui peut expliquer l'incapacité de l'aspirine à inhiber efficacement l'agrégation.<sup>56</sup>

## **D) Mécanismes postulés**

Malgré la controverse entourant la définition de la résistance à l'aspirine, plusieurs chercheurs ont tenté d'élucider les mécanismes menant à un effet amoindri de l'aspirine. Les mécanismes présentés ci-dessous peuvent expliquer en partie ce phénomène probablement plurifactoriel.

### **1. Polymorphismes génétiques**

Les mutations génétiques qui résultent en un polymorphisme nucléotidique simple (*single nucleotide polymorphism* : SNP) sont fréquemment répertoriées dans le génome humain. Ce polymorphisme se caractérise par la substitution d'une seule base à un endroit précis sur un gène. La variabilité génétique ainsi engendrée peut expliquer de 20 à 95% de la variation dans l'effet d'un médicament.<sup>133</sup>

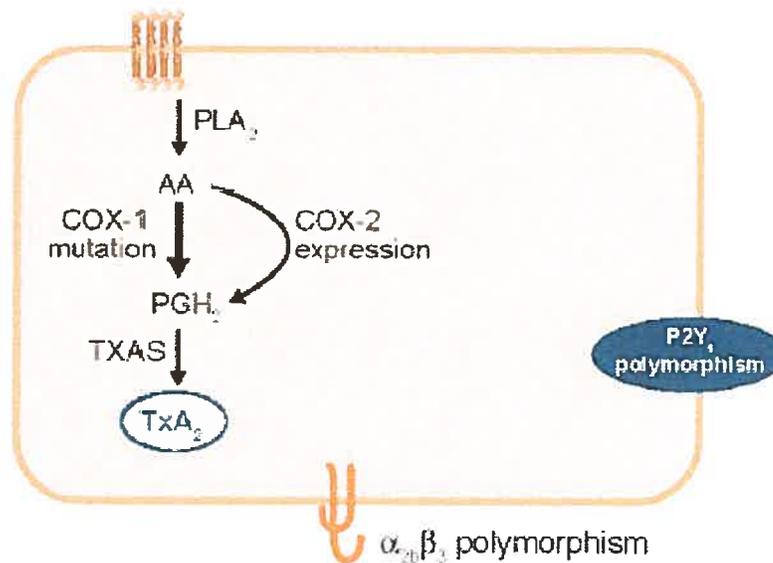
Bien que plusieurs SNP aient été identifiés dans le gène codant pour la COX-1, leur influence sur la réponse à l'aspirine semble négligeable.<sup>134, 135</sup> Toutefois, dans une étude récente, l'haplotype –A842G/C50T a été associé à une inhibition inadéquate de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine.<sup>136</sup>

Il a aussi été suggéré que certaines plaquettes, normalement dépourvues de l'enzyme COX-2, exprimaient cette dernière.<sup>137</sup> L'expression de COX-2 permettrait la

génération de  $\text{TxA}_2$  malgré une inhibition adéquate de la COX-1 par de faibles doses d'aspirine.<sup>18, 138</sup>

Par ailleurs, plusieurs autres pistes génétiques ont été explorées. En effet, des mutations sur le gène codant pour le récepteur  $\text{P2Y}_1$  à l'ADP, ainsi que sur celui codant pour la GPIIb/IIIa, ont été associées à une réduction de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine (**Figure 14**).<sup>89, 106, 139</sup>

**Figure 14** : Polymorphismes génétiques liés à la résistance à l'aspirine



Polymorphismes sur le gène codant pour la COX plaquettaire, pour le récepteur à l'ADP  $\text{P2Y}_1$  ou pour la GPIIb/IIIa peuvent expliquer la variabilité dans la réponse plaquettaire à l'aspirine.

AA : acide arachidonique; ADP : adénosine diphosphate; COX : cyclooxygénase; GP : glycoprotéine;  $\text{PGH}_2$  : prostaglandine  $\text{H}_2$ ;  $\text{PLA}_2$  : phospholipase  $\text{A}_2$ ; TXAS : thromboxane synthase.

Reproduction autorisée : Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance : Truth or Dare. *Pharmacol Ther.* 2006 [article sous presse].

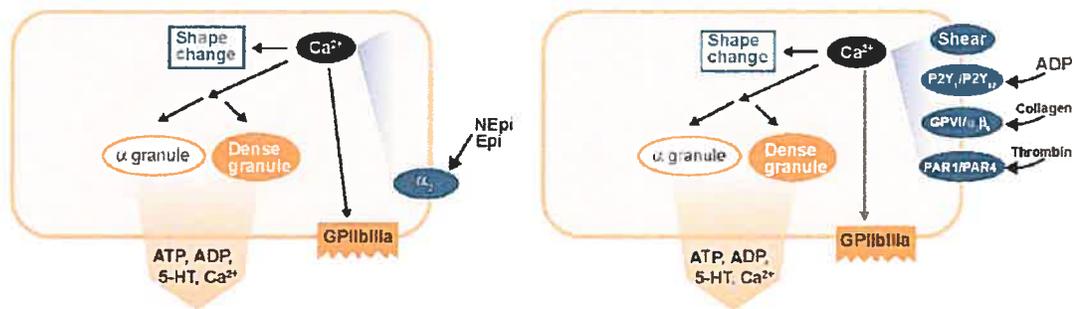
Copyright © 2006 Elsevier Inc.

## 2. Hypersensibilité aux agonistes

Tel qu'illustré à la **Figure 6**, les plaquettes possèdent plusieurs mécanismes redondants menant à l'agrégation plaquettaire. Bien que l'administration d'aspirine inhibe une voie importante de l'agrégation, d'autres agonistes tels l'épinéphrine, l'ADP et le collagène, sont en mesure d'activer les plaquettes et d'induire la formation de thrombus, malgré l'inhibition de la COX-1 par l'aspirine.<sup>11, 14</sup>

Ainsi, il a été démontré que dans des situations où les niveaux d'épinéphrine circulants sont augmentés, lors d'exercice ou de syndrome coronarien aigu par exemple, l'aspirine ne parvient pas à inhiber adéquatement l'agrégation plaquettaire.<sup>96, 105, 111</sup> Il a également été rapporté que les plaquettes de sujets résistants à l'aspirine présentent une sensibilité accrue à l'ADP et au collagène (**Figure 15**).<sup>50, 80</sup>

**Figure 15** : Hypersensibilité à l'épinéphrine, à l'ADP et au collagène



L'activation des récepteurs sensibles à l'épinéphrine, à l'ADP, au collagène ou à la thrombine entraîne un changement conformationnel, la dégranulation et l'agrégation plaquettaires.

ADP : adénosine diphosphate; ATP : adénosine triphosphate;  $Ca^{2+}$ , calcium; Epi : épinéphrine; 5-HT : sérotonine.

Reproduction autorisée : Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance : Truth or Dare. *Pharmacol Ther.* 2006 [article sous presse].

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

### 3. Interactions avec éléments figurés du sang

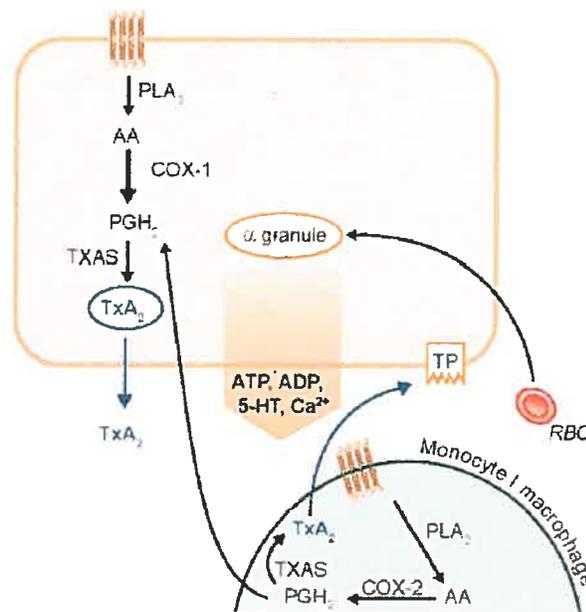
Les cellules composant le sang ne sont pas des éléments inertes. La capacité d'interaction des différents éléments sanguins est importante pour assurer une hémostasie saine. Toutefois, ces interactions peuvent parfois faire varier l'efficacité de l'aspirine (**Figure 16**).

En effet, la présence d'érythrocytes facilite l'agrégation plaquettaire en stimulant la formation de prostaglandines par la plaquette, en favorisant la dégranulation et en recrutant les plaquettes avoisinantes, et ce malgré la prise d'aspirine.<sup>16, 17</sup> De plus, la présence de monocytes ou macrophages aptes à exprimer la COX-2 fournit à la plaquette, dont la COX-1 est efficacement inhibée par l'aspirine, le PGG<sub>2</sub> et PGH<sub>2</sub> nécessaires à la formation de Tx.<sup>18</sup> Ainsi, malgré l'efficacité de l'aspirine à inhiber la COX-1, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est amoindrie.

### 4. Dysfonction endothéliale

L'endothélium, une couche cellulaire tapissant l'intérieur des vaisseaux, offre une surface antithrombotique, en partie en sécrétant le NO. Ce radical remplit plusieurs fonctions, dont celles de vasodilatateur et d'inhibiteur plaquettaire.<sup>140</sup> L'inhibition plaquettaire est assurée par la production de GMPc qui diminue la concentration intraplaquettaire de calcium, et par l'activation de certaines kinases qui inhibent la libération d'acide arachidonique de la membrane cellulaire.<sup>140</sup> Lors de dysfonction endothéliale, qui a été associée à plusieurs conditions dont l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme et l'hypertension, la production de NO se trouve diminuée, et son inactivation accentuée.<sup>140, 141</sup> La carence résultante en NO pourrait se traduire en un état d'hyperactivité plaquettaire, ce qui pourrait expliquer l'incapacité de l'aspirine à inhiber l'activité plaquettaire chez certains individus (**Figure 17**).

**Figure 16 :** Interactions avec éléments figurés du sang



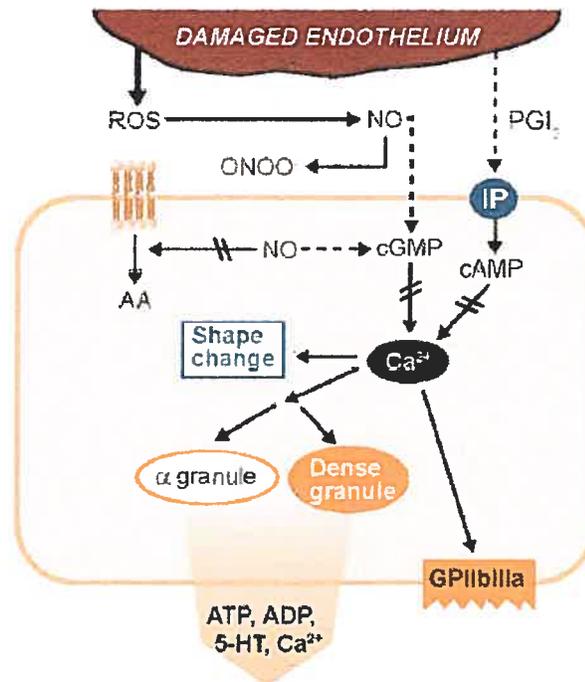
La présence de globules rouges ou de monocytes/macrophages promeut l'agrégation plaquettaire en fournissant les substrats de la TXAS, en favorisant la dégranulation ou en produisant la TxA<sub>2</sub> par la COX-2 insensible à l'inhibition par de faibles doses d'aspirine.

AA : acide arachidonique; ADP : adénosine diphosphate; ATP : adénosine triphosphate; COX : cyclooxygénase; PGH<sub>2</sub> : prostaglandine H<sub>2</sub>; PLA<sub>2</sub> : phospholipase A<sub>2</sub>; RBC : globule rouge; TxA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>; TXAS : thromboxane synthase; TP : récepteur de TxA<sub>2</sub>; 5-HT : sérotonine.

Reproduction autorisée : Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance : Truth or Dare. *Pharmacol Ther.* 2006 [article sous presse].

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

**Figure 17 :** Dysfonction endothéliale et carence en NO



L'endothélium endommagé produit davantage d'espèces oxygénées réactives et moins de NO et de PGI<sub>2</sub>, résultant en une carence de molécules inhibitrices de fonction plaquettaire. Par conséquent, le seuil d'activation plaquettaire est plus bas, ce qui facilite l'agrégation plaquettaire.

AA : acide arachidonique; ADP : adénosine diphosphate; ATP : adénosine triphosphate; cAMP, adénosine monophosphate cyclique; cGMP : guanosine monophosphate cyclique; Ca<sup>2+</sup>, calcium; GP : glycoprotéine; IP : récepteur de prostacycline; NO : oxyde nitrique; ONOO<sup>-</sup> : peroxy-nitrite; PGI<sub>2</sub> : prostacycline; ROS : espèce oxygénée réactive; 5-HT : sérotonine.

Reproduction autorisée : Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance : Truth or Dare. *Pharmacol Ther.* 2006 [article sous presse].

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

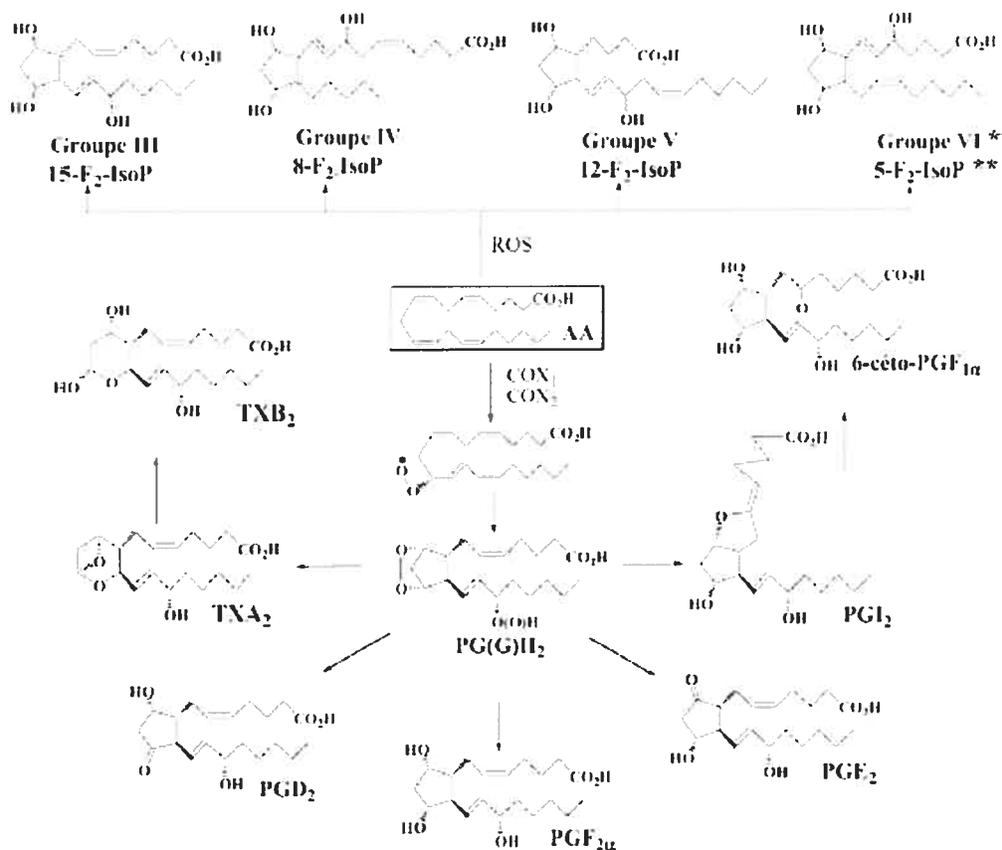
## 5. Formation d'isoprostanes par stress oxydatif

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, où les oxydants se retrouvent en excès. Les espèces radicalaires oxydatives excessives s'attaquent alors à des biomolécules, telles les protéines, les glucides ou les acides gras, dont la structure se trouve modifiée.<sup>142</sup> Une des conséquences d'une telle transformation est la formation d'isoprostanes, des molécules chimiquement apparentées aux prostaglandines, à partir d'acide arachidonique (**Figure 18**).<sup>143</sup> La mesure d'isoprostanes, soit dans le sang ou l'urine, est un index permettant de quantifier le stress oxydatif.<sup>15, 144</sup> Des niveaux élevés d'isoprostanes ont été rapportés chez des sujets souffrant de pathologies apparentées à un stress oxydatif accru, dont le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabagisme.<sup>15</sup>

Parmi les nombreuses isoprostanes formées, la 8-iso-PGF<sub>2α</sub> est particulièrement intéressante, car elle agit sur le récepteur plaquettaire de Tx (TP) et active l'agrégation plaquettaire (**Figure 19**).<sup>15</sup> Ainsi, sa capacité à activer le récepteur sensible à la TxA<sub>2</sub> pourrait contourner l'inhibition de la formation de Tx par l'aspirine et résulter en une activation plaquettaire soutenue, expliquant ainsi une apparente résistance à l'aspirine.<sup>15, 145</sup>

---

**Figure 18 :** Formation d'isoprostanes et de prostaglandines à partir d'acide arachidonique



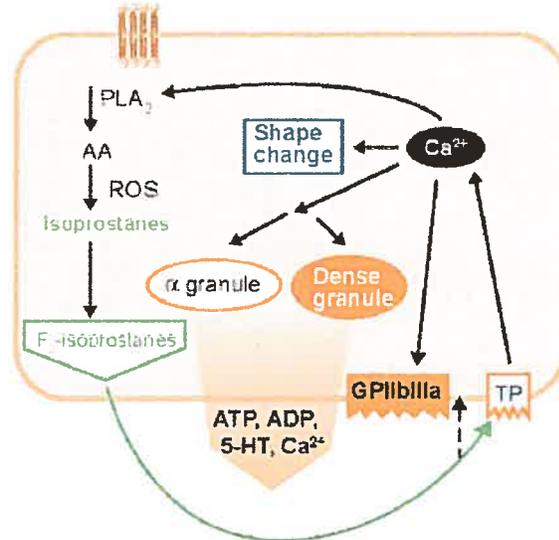
Structures chimiques de diverses isoprostanes formées à partir de l'acide arachidonique et leur ressemblance aux prostaglandines produites par voie enzymatique.

AA : acide arachidonique; COX : cyclooxygénase; PGD<sub>2</sub> : prostaglandine D<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub> : prostaglandine E<sub>2</sub>; PGF<sub>2α</sub> : prostaglandine F<sub>2α</sub>; PG(G)H<sub>2</sub> : prostaglandines G<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub> : prostacycline; ROS : espèces radicalaires réactives; TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>; TXB<sub>2</sub> : thromboxane B<sub>2</sub>.

Reproduction autorisée : Durand T, Cracowski JL, Berdeaux O. Les isoprostanes, biomarqueurs de peroxydation lipidique chez l'homme. Partie 1: Nomenclature et synthèse.

*Pathol Biol (Paris)*. 2005;53:349-355. Copyright © 2004 Elsevier SAS

**Figure 19** : Activation plaquettaire par les isoprostanes



La formation d'isoprostanes par voie non-enzymatique à partir d'acide arachidonique. La peroxydation par des espèces radicalaires réactives produit des isoprostanes capables de stimuler l'agrégation plaquettaire par l'activation du récepteur TP ou d'un récepteur apparenté.

AA : acide arachidonique; ADP : adénosine diphosphate; ATP : adénosine triphosphate;  $\text{Ca}^{2+}$ , calcium; GP : glycoprotéine;  $\text{PLA}_2$  : phospholipase  $A_2$ ; ROS : espèce radicalaire réactive; TP : récepteur aux thromboxanes; 5-HT : sérotonine

Reproduction autorisée : Lordkipanidzé M, Pharand C, Palisaitis DA, Diodati JG. Aspirin resistance : Truth or Dare. *Pharmacol Ther.* 2006 [article sous presse].

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

## Chapitre 7 : Méthodologie

### A) Objectifs

#### OBJECTIF GENERAL:

L'objectif général de cette étude était d'évaluer la présence de résistance à l'aspirine, chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable, suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

#### OBJECTIFS SPECIFIQUES:

##### *Objectif primaire:*

1. Évaluer la prévalence de résistance à l'aspirine, chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable, à l'aide d'agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique.

##### *Objectifs secondaires :*

2. Déterminer si des paramètres individuels, hématologiques ou démographiques, sont liés à la résistance à l'aspirine, chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable.
3. Évaluer la fonction plaquettaire par mesure urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub>, chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable.
4. Déterminer si la résistance à l'aspirine, telle que définie par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique, corrèle avec la mesure de la concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub>.
5. Déterminer si la résistance à l'aspirine, telle que définie par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique, corrèle avec la mesure de la concentration urinaire de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, un marqueur de stress oxydatif.
6. Déterminer la corrélation inter-tests lors de la détermination de résistance à l'aspirine par différents tests de fonction plaquettaire.

## B) Hypothèses

Tel que discuté précédemment, une variabilité importante a été rapportée dans la mesure de la prévalence de résistance à l'aspirine, allant de 0,4 à 83,3%.<sup>48-50, 66, 77-118</sup> Toutefois, lorsque nous nous attardons aux études portant sur des populations de sujets souffrant de maladies cardiovasculaires stables, la prévalence rapportée est de l'ordre de 0,4 à 42%.<sup>79, 80, 83-86, 89, 95, 97-100, 105, 107-109</sup> Par conséquent, nous avons testé l'hypothèse que la prévalence de résistance à l'aspirine chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable serait d'environ 20%.

Plusieurs paramètres personnels ont été liés à la résistance à l'aspirine, incluant le sexe<sup>79</sup>, l'âge<sup>79</sup>, l'usage du tabac<sup>79</sup>, la présence de diabète<sup>126, 127</sup> ou d'hypercholestérolémie<sup>85</sup>. Par conséquent, ces caractéristiques étaient ciblées comme potentiellement liées à la résistance à l'aspirine dans notre population.

Des concentrations urinaires élevées de 11-dTxB<sub>2</sub>, chez des sujets prenant quotidiennement de l'aspirine, ont été associées à un risque accru d'infarctus du myocarde ou de décès de cause cardiovasculaire.<sup>146</sup> Par ailleurs, il a été démontré que la prise d'aspirine inhibe la formation de TxA<sub>2</sub> (et par conséquent de son métabolite, 11-dTxB<sub>2</sub>) de façon dose-dépendante.<sup>147</sup> Il semblait donc logique qu'une corrélation entre les niveaux de 11-dTxB<sub>2</sub> urinaires et les résultats d'agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique existe.

Une corrélation entre des niveaux élevés de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> et de 11-dTxB<sub>2</sub> a déjà été rapportée dans la littérature.<sup>128, 129, 148</sup> De plus, Cipollone *et al.* ont attribué la formation de TxA<sub>2</sub> insensible à la prise d'aspirine à des niveaux élevés de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> engendré par stress oxydatif.<sup>149</sup> Il semblait donc logique qu'une corrélation entre des niveaux élevés de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> et les résultats d'agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique existe.

Les investigateurs ayant évalué la présence de résistance à l'aspirine ont utilisé une multitude de tests de fonction plaquettaire. Il est difficile de comparer les résultats entre les différentes études ne sachant pas si les différents tests de fonction plaquettaire rapportent les mêmes résultats. Gum *et al.* ont utilisé deux tests de fonction plaquettaire différents sur la même population de sujets, souffrants de maladie coronarienne stable.<sup>79</sup> La concordance entre les résultats obtenus par les deux tests était faible; chaque test identifiait comme résistants des sujets différents, résultant en deux mesures de prévalence. Il en est de même des résultats publiés par Harrison *et al.*<sup>104</sup> De ce fait, nous avons posé l'hypothèse que les différents tests de fonction plaquettaire généreraient des résultats divergents. Conséquemment, il nous semblait important d'établir la corrélation, quelle qu'elle soit, entre les différents tests de fonction plaquettaire.

### **C) Devis expérimental**

Tous les patients suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-cœur de Montréal qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été approchés pour participer à cette étude. Des tests de fonction plaquettaire et des mesures de 11-dTxB<sub>2</sub> urinaire ont été effectués chez les patients qui ont accepté de faire partie de l'étude, dans le but d'évaluer la présence de résistance à l'aspirine. Des sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 20%, telle que mesurée par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique (1,6 mM), étaient considérés résistants à l'aspirine. Également, des mesures de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> urinaire, des examens de laboratoire routiniers, ainsi qu'un questionnaire (présenté en annexe 2) permettait la collecte de données supplémentaires, pouvant être liées à la résistance à l'aspirine.

## **D) Population cible**

Les résultats de cette étude devraient s'appliquer aux adultes (âgés d'au moins 18 ans), souffrant de maladie coronarienne stable et recevant de l'aspirine quotidiennement en prévention d'événements ischémiques aigus.

## **E) Sélection des sujets**

Les sujets d'étude ont été choisis parmi la cohorte de patients suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, de mai 2005 à mars 2006.

### **CRITÈRES D'INCLUSION**

- Patients adultes, âgés de 18 ans ou plus
- Patients souffrant de maladie coronarienne stable, démontrée angiographiquement ou cliniquement (ayant subi un infarctus du myocarde, une revascularisation coronarienne ou présentant des symptômes d'angine de poitrine)
- Patients recevant une thérapie quotidienne d'aspirine (à au moins 80 mg par jour) en prévention d'événements ischémiques aigus, depuis au moins 1 mois
- Patients désirant participer à l'étude

### **CRITÈRES D'EXCLUSION**

- Syndrome coronarien aigu ou revascularisation coronarienne dans les 6 mois précédant le recrutement pour l'étude
- Utilisation concomitante d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS, incluant des inhibiteurs spécifiques de la COX-2), de clopidogrel, de ticlopidine, de dipyridamole, de warfarine ou d'acénocoumarole.
- Utilisation fréquente d'AINS en vente libre, ou de médicaments composés d'aspirine, dans les 10 jours précédant le recrutement

- Procédure chirurgicale majeure dans le mois précédant le recrutement
- Décompte plaquettaire hors de l'intervalle normal, soit de 100 000 to 450 000 plaquettes/ $\mu$ L
- Hématocrite < 25% or hémoglobine < 100 g/L
- Patient sous dialyse pour insuffisance rénale chronique
- Incapacité à communiquer en français ou en anglais
- Recrutement dans d'autres protocoles expérimentaux dans le mois précédant le recrutement

## F) Définition des variables

- A) Inhibition de l'agrégation plaquettaire:** L'inhibition de l'agrégation plaquettaire était mesurée au moment du recrutement pour détecter la présence de résistance à l'aspirine. Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 20%, telle que mesurée par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique (1,6 mM), étaient considérés résistants à l'aspirine.
- B) Concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub>:** La TxA<sub>2</sub> est produite par les plaquettes à partir d'acide arachidonique (**Figure 10**). Toutefois, la TxA<sub>2</sub> a une courte demi-vie dans le sang et est rapidement convertie en 11-dTxB<sub>2</sub>, son métabolite stable. Par conséquent, le degré d'inhibition de la synthèse plaquettaire de TxA<sub>2</sub> par l'aspirine peut être évalué par la mesure de la concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub>, qui était mesurée dans l'urine du matin.
- C) Concentration urinaire de 8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> :** Les isoprostanes, et plus particulièrement les F<sub>2</sub>-isoprostanes telles la 8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , peuvent provoquer une vasoconstriction et moduler la fonction plaquettaire humaine par liaison au récepteur des thromboxanes (TP). Le composé 8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  peut être mesuré dans divers milieux biologiques, incluant l'urine. Sa concentration était mesurée dans l'urine du matin.

## G) Dérroulement de l'étude

Tous les dossiers-patient de la clinique externe de cardiologie étaient analysés pour sélectionner les sujets potentiellement éligibles à l'étude et étaient identifiés par une feuille signalant l'éligibilité des patients au cardiologue traitant. Lors de leur visite de routine, le cardiologue suggérait l'étude au sujet et si ce dernier se montrait intéressé, un membre de l'équipe de recherche téléphonait au sujet pour expliquer l'étude en détails et fixer un rendez-vous. Au moment du rendez-vous, l'investigateur rencontrait les sujets et expliquait l'étude de vive voix. Le sujet procédait ensuite à la lecture du formulaire d'information et de consentement, qu'il signait si toutes ses questions étaient répondues et s'il désirait toujours faire partie de l'étude. Finalement, l'investigateur administrait un questionnaire (présenté en annexe 2) et les infirmières de recherche procédaient aux prises de sang et à la récolte d'échantillons urinaires.

## H) Collecte de données

Les données démographiques ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire administré au sujet (annexe 2), ainsi qu'une vérification au dossier médical de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Les données hématologiques et biochimiques, incluant les mesures d'agrégation plaquettaire et de concentrations urinaires de 11-dTx<sub>B2</sub> et de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, ont été obtenues par observation directe. Les échantillons ont été obtenus de la façon décrite ci-dessous.

- Inhibition de l'agrégation plaquettaire: La mesure d'inhibition de l'agrégation plaquettaire permettait la caractérisation de la réponse à l'aspirine des sujets. Les échantillons sanguins étaient prélevés entre 8 heures et midi, soit au moins 2 heures suite à l'ingestion de la dose quotidienne d'aspirine. Les 2 premiers millilitres de sang, récoltés par ponction veineuse via une aiguille de gabarit 21G, étaient jetés.

Ensuite, le sang était récolté dans des tubes de 3,5 mL, contenant 3,8% de citrate sodé comme anticoagulant. Les tests de fonction plaquettaire suivants étaient effectués pour mesurer l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine:

- Agrégométrie optique
  - Ce test de fonction plaquettaire servait d'étalon pour définir la résistance à l'aspirine (objectif primaire). Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 20%, lorsque stimulée à l'acide arachidonique (1,6 mM), étaient considérés résistants à l'aspirine.
- Agrégométrie optique stimulée à l'ADP (5, 10 et 20  $\mu$ M). Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 70%, étaient considérés en tant que résistants à l'aspirine.
- Méthode d'impédance électrique en sang complet, avec l'acide arachidonique comme agoniste. Les sujets présentant une impédance supérieure à  $3\Omega$  étaient considérés résistants à l'aspirine.
- Platelet Function Assay (PFA-100<sup>®</sup>). Les sujets présentant temps d'occlusion inférieur à 190 secondes étaient considérés résistants à l'aspirine.
- Rapid Platelet Function Assay (RPFA-ASA<sup>®</sup>). Les sujets dont le résultat dépassait 550 ARU étaient considérés résistants à l'aspirine.
- Chute du décompte plaquettaire. Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle supérieure à 20% étaient considérés résistants à l'aspirine.
  - Ces tests de fonction plaquettaire servaient à des fins descriptives uniquement. Leurs résultats servaient à définir la présence de corrélation inter-tests entre les différents tests de fonction plaquettaire utilisés dans la littérature scientifique pour définir la résistance à l'aspirine. La connaissance du

niveau de concordance entre les résultats exprimés par ces tests devrait faciliter la compréhension de la variabilité de prévalence de résistance à l'aspirine rapportée dans la littérature.

- Concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub>: Tous les sujets de l'étude ont été priés de fournir un échantillon d'urine du matin au moment du recrutement. La détection de 11-dTxB<sub>2</sub> urinaire se faisait par immuno-essai enzymatique (11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> EIA Kit, Cayman Chemical). Les échantillons urinaires étaient conservés à -80°C jusqu'au dosage de 11-dTxB<sub>2</sub>. Les sujets dont la concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub> était supérieure à 67,9 ng/mmol de créatinine étaient considérés résistants à l'aspirine.
- Concentration urinaire de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>: Tous les sujets de l'étude ont été priés de fournir un échantillon d'urine du matin au moment du recrutement. La détection de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> urinaire se faisait par immuno-essai enzymatique (8-isoprostane EIA Kit, Cayman Chemical). Les échantillons urinaires étaient conservés à -80°C jusqu'au dosage de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>.

## I) Instruments de mesure

L'agrégométrie optique est le test-étalon (*gold standard*) en terme de mesure de fonction plaquettaire. L'agoniste que nous avons utilisé est l'acide arachidonique, à une concentration de 1,6 mM (ou 0,5 mg/mL).<sup>55</sup> Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 20% étaient considérés résistants à l'aspirine. La variation inter et intra-individuelle de ce test est inférieure à 10%.

L'agrégation plaquettaire peut également être mesurée sur sang entier par impédance électrique. Cette impédance permet de quantifier l'agrégation plaquettaire dans l'échantillon, sous plusieurs formes : l'amplitude maximale (exprimée en ohms [ $\Omega$ ]) et le taux maximal d'impédance (exprimé en ohms par secondes [ $\Omega/s$ ]), 5 minutes suite à

l'introduction de l'agoniste. L'agoniste que nous avons utilisé est l'acide arachidonique, à une concentration de 1,6 mM (ou 0,5 mg/mL).<sup>55</sup> Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 3Ω étaient considérés résistants à l'aspirine. La variation inter et intra-individuelle de ce test est inférieure à 10%.

Le *platelet function assay* (PFA-100<sup>®</sup> de la compagnie Dade-Behring<sup>MD</sup>) est un test de fonction plaquettaire qui mime la formation d'un caillot plaquettaire suite à un dommage subi par un petit vaisseau, sous des forces de cisaillement physiologiques. Un temps d'occlusion de la cartouche collagène-épinéphrine dans l'intervalle normal, soit inférieur à 190 secondes, malgré la prise quotidienne d'aspirine indique une résistance à l'aspirine.

Le *Ultegra rapid platelet function assay* (RPFA-ASA ou VerifyNow<sup>®</sup> Aspirin par la compagnie Accumetrics<sup>MD</sup>) est un test de fonction plaquettaire conçu pour mesurer l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Selon le manufacturier, les sujets prenant de l'aspirine quotidiennement et présentant un résultat supérieur à 550 ARU (*aspirin response units*) doivent être considérés résistants à l'aspirine.

La chute du décompte plaquettaire est une méthode s'inspirant du décompte plaquettaire traditionnel par impédance électrique. Les plaquettes, présentes dans un échantillon de 12 µL de sang frais auquel on a ajouté du citrate sodé et de l'acide arachidonique à 1,6 mM, sont comptées en triplicata à l'aide de *Coulter A<sup>C</sup>T Series Analyzer* pour assurer la validité du résultat. Le coefficient de variant est de 3,45%, dans une gamme opérationnelle variant de 0 à 3000 x 10<sup>3</sup> plaquettes/ µL. Les sujets présentant une agrégation plaquettaire résiduelle au-delà de 20% étaient considérés résistants à l'aspirine. La variation inter et intra-individuelle de ce test est inférieure à 10%.

L'immuno-essai enzymatique permettant de détecter les niveaux de 11-dTxB<sub>2</sub> urinaires est bien établi dans la littérature et a déjà été utilisé pour mesurer la résistance à l'aspirine.<sup>31, 146</sup> Plusieurs kits sont disponibles commercialement et leurs résultats sont reproductibles. Nous avons choisi le kit *11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub> EIA Kit*, par la

compagnie *Cayman Chemical*<sup>MD</sup>, pour sa spécificité de près de 100%, et une réactivité croisée inférieure à 0,1% (prostaglandine D<sub>2</sub> 0,09%, prostaglandine E<sub>2</sub> 0,04%, thromboxane B<sub>2</sub> 0,03%, 2,3-dinor-thromboxane B<sub>2</sub> 0,01%, leukotriène B<sub>4</sub>, 6-keto-prostaglandine F<sub>1α</sub>, Tetranor PGEM et Tetranor PGFM < 0,01%). Le test est sensible à partir de 10 pg/ml de 11-dTxB<sub>2</sub> et peut être utilisé dans un intervalle de 10 à 500 pg/ml, selon le manufacturier.

L'immuno-essai enzymatique permettant de détecter les niveaux de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> urinaires mesure fidèlement le 8-iso-PGF<sub>2α</sub> libre.<sup>15</sup> Le kit sélectionné, *8-isoprostane EIA Kit*, par la compagnie *Cayman Chemical*<sup>MD</sup>, offre une spécificité de près de 100% ; une certaine réactivité croisée a été rapportée, notamment avec le 8-iso-PGF<sub>3α</sub> 20,55%, 2,3-dinor-r-iso-PGF<sub>2α</sub> 4,00%, 8-iso-PGE<sub>2</sub> 1,84%, 2,3-dinor-8-iso-PGF<sub>1α</sub> 1,70%, 8-iso-PGE<sub>1</sub> 1,56% et avec d'autres agents ressemblants aux prostaglandines à moins de 1%. Le test est sensible à partir de 5 pg/ml de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> et peut être utilisé dans un intervalle de 5 à 500 pg/ml, selon le manufacturier. Un échantillon urinaire du matin reflète la production journalière. L'avantage important de la mesure dans l'urine est l'absence d'auto-oxydation, éliminant ainsi le risque de formation ex vivo.<sup>150</sup> Il est important de noter que la mesure urinaire de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> est ajustée pour la fonction rénale de chaque sujet.

## J) Calcul de la taille échantillonnale et analyse statistique

Dans le but d'identifier le nombre de sujets nécessaires pour cette étude, en nous basant sur notre objectif primaire [Évaluer la prévalence de résistance à l'aspirine, chez des sujets souffrant de maladie coronarienne stable, à l'aide d'agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique], nous pouvons utiliser la formule suivante :

$$n = \frac{z_{0,95}^2 [\rho(1-\rho)]}{\Delta^2} \quad \text{où } \rho \text{ est la prévalence prévue et } \Delta \text{ est la marge d'erreur permise}$$

Dans le but de prédire la prévalence réelle de résistance à l'aspirine dans la population cible, à l'aide d'un intervalle de confiance à 95% ( $\alpha = 0.05$ ), nous devons choisir  $z_{0.95} = 1.96$ . De façon conservatrice, la prévalence utilisée pour le calcul est égale à 0,5 (ce qui maximise le nombre de sujets requis) et la marge d'erreur permise est de 5% ( $\Delta = 0.05$ ). La taille échantillonnale nécessaire à notre étude était ainsi calculée à 385 sujets.

Suite au recrutement des cent premiers sujets, une analyse intérimaire sur la prévalence obtenue de l'ordre de 5% a été effectuée. Le calcul de la taille d'échantillon a donc été révisé, résultant en 73 sujets nécessaires pour répondre à l'objectif primaire. Toutefois, les diverses corrélations énoncées dans les objectifs secondaires nécessitaient une taille échantillonnale de 195 sujets pour atteindre une puissance de 80% et un degré de signification de 5% ( $\alpha = 0.05$ ) à discerner une différence de 0,2 dans le coefficient de corrélation [<http://calculators.stat.ucla.edu/powercalc/>]. En novembre 2005, il a donc été décidé d'interrompre l'étude à 200 sujets testés.

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type et les variables catégorielles sont présentées sous forme de fréquence et pourcentage. L'estimation de la prévalence de résistance à l'aspirine est présentée sous forme d'intervalle de confiance ( $\alpha = 0.05$ ), selon la formule suivante :

$$IC (\Pi)_{0.95} = \rho \pm \frac{z_{0.95} \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\sqrt{n}}$$

où  $\rho$  est la prévalence obtenue dans l'échantillon,  
 $\Pi$  est la prévalence estimée dans la population générale et  $n$  est la taille échantillonnale

Les variables continues ont été comparées par le test t de Student, tandis que les variables dichotomiques ont été comparées par le test du chi-carré. Les corrélations ont été estimées par le coefficient de Spearman. Une régression logistique a permis de définir les paramètres liés à la résistance à l'aspirine. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 14.0 pour Windows.

## Chapitre 8 : Résultats

Le recrutement des sujets parmi les patients suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal s'est déroulé de juin 2005 à mars 2006. Suite à l'analyse des dossiers de la clinique externe de cardiologie, 420 sujets potentiels ont été identifiés et approchés par leur cardiologue traitant. De ceux-ci 205 se sont montrés intéressés à l'étude, ont été rencontrés par les investigateurs et ont signé les formulaires de consentement. Quatre sujets ont dû être exclus de l'étude (3 sujets avaient un décompte plaquettaire inférieur à 100 000/ $\mu$ L et 1 sujet prenait concomitamment du celecoxib pour des douleurs arthritiques).

Tous les sujets ont fourni un échantillon sanguin à jeun et un échantillon d'urine du matin. Des 201 sujets testés, 8 présentaient une agrégation plaquettaire résiduelle supérieure à 20% lorsque quantifiée par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique, résultant en une prévalence de résistance à l'aspirine de 4% (IC<sub>0,95</sub> [0,01:0,07]). Les caractéristiques cliniques des 201 sujets recrutés sont présentées dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1** : Caractéristiques cliniques des sujets

Caractéristique	Résistants (n = 8)		Non-résistants (n=193)		p
<i>Caractéristiques démographiques</i>					
Âge (années)	64,4 ± 14,8		66,6 ± 10,2		0,557
Allergies médicamenteuses	1	(0,13)	42	(0,22)	0,545
Sexe (Homme)	8	(1)	147	(0,76)	0,116
Ethnie (Caucasien)	8	(1)	191	(0,99)	0,772
Langue parlée (Français : Anglais)	6 : 2	(0,75 : 0,25)	172 : 21	(0,89 : 0,11)	0,424
Consommation d'alcool	8	(1)	159	(0,82)	0,221
Tabagisme	2	(0,25)	27	(0,14)	0,385
Consommation de cacao	8	(1)	178	(0,92)	0,647

Caractéristique	Résistants (n = 8)	Non-résistants (n=193)	p
Exercice physique régulier	3 (0,38)	100 (0,52)	0,427
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 6,1	27,2 ± 4,4	0,823

*Caractéristiques biochimiques et hématologiques*

Hémoglobine (g/L)	141 ± 13	144 ± 13	0,485
Hématocrite	0,416 ± 0,031	0,422 ± 0,036	0,652
<b>Décompte plaquettaire (10<sup>9</sup>/mL)</b>	<b>318 ± 73</b>	<b>224 ± 53</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Glucose à jeun (mmol/L)	5,2 ± 1,3	6,0 ± 2,1	0,254
Hémoglobine glyquée (%)	6,2 ± 0,6	6,4 ± 1,0	0,454
Cholestérol total (mmol/L)	3,8 ± 0,6	4,1 ± 0,8	0,311
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,741
LDL (mmol/L)	2,0 ± 0,4	2,1 ± 0,8	0,718
Triglycérides (mmol/L)	1,2 ± 0,6	1,6 ± 1,0	0,300
Protéine C réactive (mg/L)	5,4 ± 3,3	3,5 ± 2,7	0,065
Créatinine sérique (µmol/L)	84 ± 14	88 ± 26	0,666

*Facteurs de risque de maladie coronarienne et co-morbidités*

Histoire familiale	3 (0,38)	102 (0,53)	0,394
Infarctus du myocarde	6 (0,75)	119 (0,62)	0,446
Angine instable	2 (0,25)	83 (0,43)	0,312
<b>Revascularisation antérieure</b>	<b>3 (0,38)</b>	<b>136 (0,7)</b>	<b>0,048</b>
Angine stable	5 (0,62)	78 (0,41)	0,214
Insuffisance cardiaque	0 (0)	24 (0,13)	0,288
Hypertension	5 (0,62)	141 (0,73)	0,512
Hypercholestérolémie	6 (0,75)	154 (0,8)	0,742

Caractéristique	Résistants (n = 8)		Non-résistants (n=193)		p
Diabète	1	(0,13)	44	(0,23)	0,494
AVC antérieur	0	(0)	7	(0,04)	0,583
Maladie vasculaire périphérique	2	(0,25)	24	(0,13)	0,299
Maladie rénale	0	(0)	3	(0,02)	0,722
Maladie hépatique	0	(0)	4	(0,02)	0,681
Malaise gastro-intestinal	4	(0,5)	53	(0,28)	0,166
Co-morbidités	5	(0,62)	83	(0,43)	0,276

### *Médication*

Dose aspirine (mg par jour)	80 ± 0		187 ± 145		0,038
IECA	4	(0,5)	93	(0,48)	0,920
ARB	1	(0,13)	45	(0,23)	0,475
β-bloqueur	4	(0,5)	137	(0,71)	0,204
Diurétiques	0	(0)	60	(0,31)	0,060
Hypocholestérolémiant	7	(0,87)	172	(0,89)	0,886
Bloqueur des canaux calciques	3	(0,38)	52	(0,27)	0,512
Nitrate	2	(0,25)	34	(0,18)	0,594
Hypoglycémiant oraux	1	(0,13)	38	(0,20)	0,614
Autres médicaments	5	(0,62)	107	(0,55)	0,694
Vitamines	2	(0,25)	51	(0,27)	0,929
Médicaments de vente libre	0	(0)	42	(0,22)	0,138
Produits naturels	0	(0)	43	(0,22)	0,132
Homéopathie	0	(0)	0	(0)	1
Drogues	0	(0)	1	(0,01)	0,838

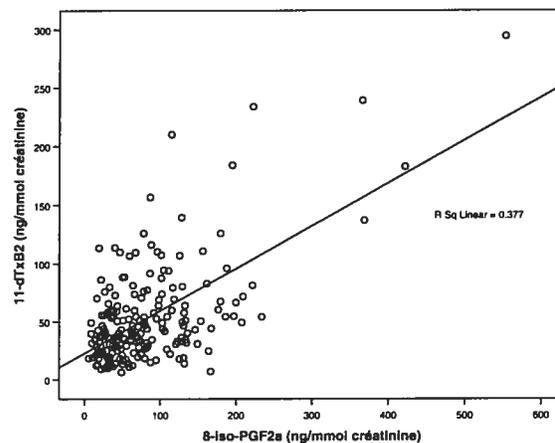
La mesure urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub> a révélé des résultats similaires entre les résistants et les sujets sensibles aux effets inhibiteurs de l'aspirine (**Tableau 2**). De plus, la concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub> ne corrèle pas avec les résultats obtenus par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique (coefficient de Pearson = 0,014, p = 0,841).

**Tableau 2** : Concentrations urinaires de 11-dTxB<sub>2</sub> et d'isoprostanes

Test urinaire	Résistants (n = 8)	Non-résistants (n=193)	p
11-dTxB <sub>2</sub> (ng/mmol créatinine)	45,5 ± 29,7	53,0 ± 43,2	0,626
8-iso-PGF <sub>2α</sub> (ng/mmol créatinine)	86,4 ± 33,4	81,4 ± 72,9	0,847

La mesure urinaire de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> s'est également révélée similaire entre les deux groupes (**Tableau 2**). Qui plus est, la concentration de ce marqueur de stress oxydatif ne montre qu'une corrélation faible avec les résultats obtenus par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique (coefficient de Pearson = 0,036, p = 0,607), mais une bonne corrélation avec la concentration urinaire de 11-dTxB<sub>2</sub> (coefficient de Pearson = 0,614, p < 0,0001, **Figure 20**).

**Figure 20** : Concentration de 11-dTxB<sub>2</sub> en fonction de la concentration de 8-iso-PGF<sub>2α</sub>



Un modèle de régression logistique simple a permis d'identifier des facteurs potentiellement prédictifs de résistance à l'aspirine ( $p < 0,1$ ), notamment le décompte plaquettaire, la consommation d'alcool et le niveau de CRP. Au même titre, une revascularisation antérieure semblait être un facteur protecteur de résistance à l'aspirine. Toutefois, dans un modèle de régression logistique multiple (**Tableau 3**), seul le décompte plaquettaire demeurerait prédictif de résistance à l'aspirine ( $p = 0,002$ ). Ainsi, l'âge, le sexe, l'ethnie, la consommation d'alcool, de tabac ou de cacao, l'exercice physique régulier, l'hémoglobine, l'hématocrite, l'IMC, les bilans lipidiques et glucidiques, les niveaux de CRP et d'isoprostanes, la fonction rénale, la co-médication et la présence de co-morbidités ou d'antécédents médicaux dont la revascularisation, ne semblent pas liés à la résistance à l'aspirine.

**Tableau 3** : Caractéristiques évaluées dans le modèle de régression logistique multiple

<b>Variabiles introduites dans le modèle multiple</b>	<b>p</b>
Consommation d'alcool	0,482
Occasionnelle	0,998
Régulière	0,348
Décompte plaquettaire	0,002
CRP	0,570
Revascularisation antérieure	0,345

Tel que discuté dans le chapitre 5, il existe une multitude de tests de fonction plaquettaire. La comparabilité entre les résultats obtenus par ces diverses méthodes demeure un sujet de controverse. Dans notre étude, la capacité à détecter la résistance à l'aspirine par différents tests de fonction plaquettaire varie significativement d'un test à l'autre. Dans le **Tableau 4**, les sujets ont été classés en tant que résistants ou non, selon les résultats obtenus par agrégométrie optique à l'acide arachidonique. Les résultats des autres tests de fonction plaquettaire y sont présentés.

**Tableau 4** : Résultats des différents tests de fonction plaquettaire lorsque la résistance est définie par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique

Test de fonction plaquettaire	Résistants	Non-résistants	p
	(n = 8)	(n=193)	
<b>Agrégation optique, AA 1,6 mM (%)</b>	<b>60 ± 20</b>	<b>2,8 ± 2,8</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Agrégation optique, ADP 5 µM (%)</b>	<b>59 ± 25</b>	<b>41 ± 20</b>	<b>0,019</b>
Agrégation optique, ADP 10 µM (%)	63 ± 25	52 ± 20	0,201
Agrégation optique, ADP 20 µM (%)	74 ± 17	66 ± 20	0,303
<b>Agrégation en sang complet, AA 1,6 mM (Ω)</b>	<b>4,6 ± 4,5</b>	<b>1,0 ± 3,0</b>	<b>0,001</b>
PFA-100 (sec)	157 ± 73	190 ± 86	0,284
<b>RPFA-ASA (ARU)</b>	<b>518 ± 96</b>	<b>444 ± 58</b>	<b>0,001</b>
Agrégation résiduelle par chute du décompte plaquettaire, AA 1.6 mM (%)	85,9 ± 8,1	78,1 ± 18,3	0,297

Par ailleurs, les différents tests de fonction plaquettaire dépistent des proportions différentes de sujets résistants. Ainsi, tel que montré au **Tableau 5**, si les valeurs-seuils respectives des tests sont considérées, la prévalence de résistance varie grandement d'un test à l'autre. Cette variabilité dans les résultats explique sans doute en partie la disparité documentée dans la littérature sur le sujet.

**Tableau 5** : Prévalence de résistance à l'aspirine par test de fonction plaquettaire lorsque les valeurs-seuils de chaque test sont prises en considération

<b>Test de fonction plaquettaire</b>	<b>Résistants</b>	<b>Non-résistants</b>
Agrégation optique, AA 1,6 mM (%)	<b>60 ± 20</b>	<b>2,8 ± 2,8</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=8 → 4,0%)	(n=193)
Agrégation optique, ADP 5 µM (5)	<b>74,7 ± 5,7</b>	<b>38,4 ± 18,4</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=19 → 10,3%)	(n=166)
Agrégation optique, ADP 10 µM (%)	<b>78,6 ± 9,5</b>	<b>46,5 ± 16,8</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=31 → 17,9%)	(n=142)
Agrégation optique, ADP 20 µM (%)	<b>80,6 ± 9,9</b>	<b>51,4 ± 16,9</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=93 → 52,0%)	(n=86)
Agrégation optique, AA 1,6 mM (%)	<b>55,6 ± 19,9</b>	<b>2,8 ± 2,7</b>
+ ADP 10 µM (%)*	<b>81,8 ± 11,8</b>	<b>46,6 ± 16,7</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=4 → 2,8%)	(n=140)
Agrégation en sang complet, AA 1,6 mM (Ω)	<b>6,3 ± 4,7</b>	<b>0,08 ± 0,35</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=36 → 18,0%)	(n = 165)
PFA-100 (sec)	<b>121 ± 29</b>	<b>282 ± 35</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=116 → 58,0%)	(n=84)
RPFA-ASA (ARU)	<b>614 ± 56</b>	<b>435 ± 40</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=13 → 6,6%)	(n=182)
Agrégation résiduelle par chute du décompte plaquettaire (%)	<b>79,8 ± 15,0</b>	<b>3,6 ± 3,2</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=160 → 98,2%)	(n=3)
11-dTxB <sub>2</sub> urinaire (ng/mmol de créatinine)	<b>111,9 ± 50,5</b>	<b>35,1 ± 15,9</b>
Prévalence de résistance à l'aspirine	(n=46 → 22,9%)	(n=155)

\* Définition utilisée par Gum *et al.* et Sadiq *et al.*<sup>79, 119</sup>

En outre, la corrélation entre les résultats des différents tests de fonction plaquettaire demeure faible, tel que montré dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6** : Coefficients de corrélation entre les tests de fonction plaquettaire \*

		Agréométrie optique			Impédance	Tests automatisés		Agrégation résiduelle par chute du décompte plaquettaire	dTxB <sub>2</sub> urinaire
		ADP 5 µM	ADP 10 µM	ADP 20 µM		AA 1.6 mM	PFA-100®		
Agréométrie optique	AA 1.6 mM	0,063	0,098	0,050	0,244	-0,120	0,133	0,052	0,175
	ADP 5 µM		0,828	0,711	0,276	0,101	-0,030	0,011	-0,064
	ADP 10 µM			0,705	0,274	0,077	-0,017	0,014	-0,066
	ADP 20 µM				0,282	0,101	0,028	0,064	0,010
	Impédance	AA 1.6 mM					0,056	0,135	-0,059

<b>Tests automatisés</b>	<b>PFA-100®</b>							-0,189	0,012	-0,124
	<b>RPFA-ASA®</b>								0,020	0,151
<b>Agrégation résiduelle par chute du décompte plaquettaire</b>										0,152

\* Il est généralement entendu qu'un coefficient de corrélation variant entre 0 et 0,2 ne montre aucune corrélation, entre 0,2 et 0,4 une faible corrélation, entre 0,4 et 0,6 une corrélation moyenne, entre 0,6 et 0,8 une bonne corrélation, et une excellente corrélation au-delà de 0,8.

## Chapitre 9 : Discussion

La présente étude portait sur le dépistage de résistance à l'aspirine au sein d'une population de patients souffrant de maladie coronarienne stable. Nous avons détecté 4% de sujets dont la fonction plaquettaire n'était pas inhibée malgré la prise quotidienne d'aspirine ( $IC_{0,95}$  [0,01;0,07]). Ce résultat est comparable à ceux rapportés par des chercheurs ayant utilisé une méthodologie similaire, notamment Gum *et al.* qui ont trouvé entre 5,2 et 5,5% de résistants à l'aspirine, Sadiq *et al.* qui ont noté la résistance à l'aspirine chez 2,08% de leurs sujets et légèrement inférieur à la prévalence de 11% obtenue par Dussailant *et al.*<sup>79, 86, 100, 119</sup> Toutefois, lorsque comparée à des prévalences obtenues à l'aide d'autres tests de fonction plaquettaire tels le PFA-100<sup>®</sup> ou le RPFA-ASA<sup>®</sup>, notre prévalence de 4% est nettement inférieure (prévalence avec PFA-100<sup>®</sup> variant de 20 à 42%, RPFA-ASA<sup>®</sup> variant de 16 à 20%).<sup>80, 83, 84, 92, 95, 97-99, 105, 108, 109</sup>

Cette disparité dans les prévalences de résistance à l'aspirine obtenues par divers tests de fonction plaquettaire laisse soupçonner une sensibilité variable à quantifier l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Les résultats de notre étude démontrent que certains tests d'agrégation plaquettaire ne permettent pas de différencier les résistants à l'aspirine du reste de la population, lorsque la résistance est définie par le test-étalon, l'agrégométrie optique stimulée par acide arachidonique (**Tableau 4**). D'ailleurs, nos prévalences mesurées à l'aide de divers tests de fonction plaquettaire varient de 4 à 98%, en concordance avec les divers chercheurs dans le domaine (**Tableau 5, Annexe 1**). Il en découle que les corrélations entre les résultats des différents tests de fonction plaquettaire sont faibles, tel que rapporté par Gum *et al.* et Harrison *et al.*<sup>79, 104</sup> Les tests de fonction plaquettaire ne sont donc pas équipotents à mesurer l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine. Tel qu'anticipé, les tests de fonction plaquettaire dont la méthodologie est susceptible à l'inhibition par l'aspirine, tels l'agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique ou à de faibles doses d'ADP, l'impédance électrique stimulée à l'acide arachidonique et le RPFA-ASA<sup>®</sup> semblent mieux adaptés à la mesure de l'effet antiplaquettaire de l'aspirine que des tests non-spécifiques, comme le PFA-100<sup>®</sup>.

Lorsque détectés par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique, les sujets résistants à l'aspirine exhibent des caractéristiques majoritairement semblables à celles des sujets sensibles à l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Des caractéristiques démographiques étudiées, aucune ne diffère statistiquement entre les deux groupes. Des caractéristiques hématologiques et biochimiques étudiées, seul le décompte plaquettaire s'est montré significativement plus élevé dans le groupe de sujets résistants lorsque comparé aux non-résistants. Ceci laisse entendre que les résistants pourraient avoir un taux de renouvellement (*turnover*) plaquettaire plus important que les sujets non-résistants, bien que leur décompte plaquettaire se situe dans les valeurs normales. Ces résultats contrastent avec les études publiées (**Annexe 1**). En effet, il a déjà été rapporté que l'âge, le sexe féminin, l'obésité, la présence de diabète et d'hypercholestérolémie prédisposaient les patients à répondre de façon inadéquate à l'aspirine. Ces variables ne se sont pas montrées significatives dans le modèle de régression logistique simple, ni multiple, dans notre population de patients coronariens stables. Le contrôle pharmacologique adéquat du diabète et de l'hypercholestérolémie au sein de notre population peut expliquer que ces variables ne se sont pas retrouvées corrélées à la résistance à l'aspirine. La faible proportion de femmes ayant participé à cette étude peut aussi avoir contribué à ce que le sexe féminin ne soit pas inclus dans les facteurs prédictifs de résistance. Les résultats de caractéristiques biochimiques et hématologiques a aussi détecté une tendance à des concentrations de protéine C-réactive (CRP) à être plus élevées chez les résistants à l'aspirine ( $p=0,065$ ). Il se peut que les résistants à l'aspirine présentent un processus inflammatoire sous-jacent qui expliquerait les valeurs plus élevées de CRP. Nous sommes les premiers à rapporter une telle tendance.

En terme de présence de facteurs de risque de maladie coronarienne ou de comorbidités, étonnamment une histoire antérieure de revascularisation, soit par angioplastie ou par pontage, a été plus fréquemment répertoriée chez les sujets sensibles à l'aspirine.

Toutefois, cet effet ne demeure pas significatif lors de l'inclusion dans un modèle de régression logistique multiple.

Dans la prise de médication concomitante, aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes. Toutefois, la dose d'aspirine administrée était significativement plus faible chez les sujets résistants à l'aspirine. Ceci laisse supposer que les sujets résistants à l'aspirine pourraient recevoir une dose sous-thérapeutique, bien que parmi les doses recommandées dans les lignes directrices courantes. Les résultats de Lee *et al.* semblent concorder.<sup>108</sup> En effet, ces derniers ont rapporté des incidences croissantes de résistance à l'aspirine lorsque les doses quotidiennes d'aspirine administrées étaient plus faibles (0% à 300 mg d'aspirine par jour, 16,7% à 150 mg d'aspirine par jour, et 30,2% à moins de 100 mg d'aspirine par jour). Il est donc possible que les doses administrées aux patients résistants à l'aspirine ne suffisent pas à inhiber complètement leur agrégation plaquettaire. Puisque l'efficacité de l'aspirine prise quotidiennement est fonction du taux de renouvellement plaquettaire, le manque d'efficacité de l'aspirine à inhiber de façon soutenue l'agrégation plaquettaire chez nos sujets résistants pourrait résulter d'un taux de renouvellement plus important. Une proportion aussi faible que 20% de plaquettes non-inhibées par l'aspirine est suffisante pour assurer une hémostase normale.<sup>2, 37</sup> Un taux de renouvellement supérieur à la moyenne (qui est d'environ 10 à 15% par jour) pourrait résulter en une portion plus importante de nouvelles plaquettes en circulation capables de transformer l'acide arachidonique en TxA<sub>2</sub> par leur COX active, et expliquer une agrégation plaquettaire normale malgré la prise quotidienne d'aspirine. Dans ce cas, une administration biquotidienne pourrait s'avérer nécessaire.

Parmi les mécanismes postulés de résistance à l'aspirine, il a été suggéré que le déséquilibre oxydatif, via la production accrue d'isoprostanes, pouvait contourner l'inhibition de la COX-1 par l'aspirine et engendrer l'agrégation plaquettaire en stimulant le récepteur aux thromboxanes (**Figure 19**).<sup>145</sup> Cette hypothèse était d'ailleurs appuyée par des données chez les sujets souffrant de pathologies diverses dont l'obésité, le tabagisme, le

diabète, l'hypertension et la dyslipidémie, où une corrélation étroite entre la concentration urinaire d'isoprostanes et celle de 11-dTxB<sub>2</sub> a été rapportée, suggérant qu'une activité plaquettaire élevée était liée à un stress oxydatif accru.<sup>128, 129, 148, 151, 152</sup>

Cipollone *et al.* ont étudié ce phénomène chez des sujets atteints d'angine instable; la relation linéaire entre les concentrations d'isoprostanes et de Tx montrait une corrélation forte, avec un coefficient de corrélation de 0,721,  $p < 0,0001$ , et ce indépendamment de la prise quotidienne d'aspirine.<sup>149</sup> Ceci a incité les auteurs à suggérer que le stress oxydatif engendrait la synthèse de Tx insensible à l'inhibition par l'aspirine, possiblement par l'expression de COX-2 provoquée par un processus inflammatoire.

Notre étude, qui visait à explorer l'impact du niveau d'isoprostanes sur l'agrégation plaquettaire stimulée à l'acide arachidonique, a révélé une absence d'association entre ces deux mesures (coefficient de Pearson = 0,036,  $p = 0,607$ ), indiquant que, chez les sujets coronariens stables sous traitement quotidien d'aspirine, les isoprostanes ne contribuaient pas à l'agrégation plaquettaire. Aussi, les isoprostanes ne semblaient pas impliquées dans la résistance à l'aspirine puisque les concentrations d'isoprostanes mesurées chez les sujets résistants à l'aspirine ne différaient pas de celles obtenues chez les non-résistants (**Tableau 2**). Le niveau de stress oxydatif détecté dans notre population de sujets semble induit par leur maladie coronarienne. En effet, le niveau d'isoprostanes mesurées dans l'urine des sujets coronariens stables est comparable à celui rapporté chez des populations de patients souffrant de maladies avec stress oxydatif élevé reconnu, tel le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'homocystinurie et la maladie rénovasculaire.<sup>153-155</sup> Toutefois, ce stress ne semble pas contribuer à diminuer l'efficacité de l'aspirine à inhiber l'agrégation plaquettaire.

Comme dans l'étude de Cipollone *et al.*, nous rapportons une bonne corrélation entre les concentrations d'isoprostanes et de 11-dTxB<sub>2</sub> (coefficient de Pearson = 0,614,  $p < 0,0001$ , **Figure 20**). Ainsi, la synthèse d'isoprostanes semble effectivement liée à une production accrue de Tx, malgré la prise quotidienne d'aspirine. Cette production de Tx

insensible à l'inhibition par l'aspirine pourrait être expliquée par l'expression de COX-2, induite par un processus inflammatoire. Les niveaux de CRP qui tendaient à être plus élevés dans le groupe de sujets résistants pourraient supporter cette hypothèse. Quant au lien entre le stress oxydatif et l'inflammation, il ne peut être établi (coefficient de Pearson entre les niveaux de CRP et d'isoprostanes = -0,09,  $p = 0,205$ ). Ces deux phénomènes, quoique concomitants chez les patients souffrant de maladie coronarienne, semblent indépendants.

Ces résultats pourraient suggérer que l'ajout d'un inhibiteur de COX-2, tel le célécoxib, pourrait en partie contrer la résistance à l'aspirine en bloquant la production COX-2-dépendante de Tx. Cette possibilité a été réfutée par Zimmermann *et al.* dans une étude où l'ajout de célécoxib à l'échantillon plasmatique riche en plaquettes de sujets résistants à l'aspirine (suite à un pontage coronarien) n'a pu contrer la formation de Tx par les plaquettes, ni l'agrégation plaquettaire qui s'en suit.<sup>90</sup> En revanche, l'ajout de terbogrel, un agent inhibiteur expérimental de la Tx synthase et du récepteur aux Tx, a aboli tant la formation de TxA<sub>2</sub> que l'agrégation plaquettaire. Les auteurs en ont conclu que la résistance à l'aspirine dans leur population n'était pas due à une activité plaquettaire de COX-2 mais à une interaction inadéquate entre l'aspirine et la COX-1, menant en une inhibition partielle de la formation de TxA<sub>2</sub>. Bien qu'obtenus dans une population de sujets différents de la nôtre, les résultats de cette étude rendent improbable l'hypothèse d'une production de TxA<sub>2</sub> par une activité de COX-2 plaquettaire.

En résumé, chez nos sujets considérés résistants à l'aspirine par leur inhibition inadéquate de l'agrégation plaquettaire stimulée à l'acide arachidonique, le mécanisme le plus probable est un taux de renouvellement plaquettaire accru. Ceci résulte en une proportion croissante de nouvelles plaquettes actives mises en circulation quotidiennement, capables de synthétiser la TxA<sub>2</sub> grâce à leur enzyme COX-1 fonctionnelle. L'administration unquotidienne d'aspirine chez ces patients pourrait donc être insuffisante pour inhiber efficacement la majorité des plaquettes circulantes.

Les isoprostanes, marqueurs de stress oxydatif présent chez les sujets coronariens, ne semblent pas contribuer à l'agrégation plaquettaire en présence d'aspirine, mais semble lié à une production de  $\text{TxA}_2$  insensible à l'inhibition par l'aspirine. Il est possible que l'expression de COX-2 dans les cellules endothéliales ou les monocytes/macrophages induite par un processus inflammatoire, tel que reflété par des valeurs de CRP tendant à être plus élevées dans le groupe de sujets résistants à l'aspirine, soit à l'origine de cette synthèse de  $\text{TxA}_2$ .

### **A) Avantages et limites de l'étude**

Le devis prospectif de cette étude offrait l'avantage de sélectionner les patients d'une clinique externe réelle, soit la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Ce type de recrutement a permis l'enrôlement d'une cohorte de sujets représentatifs de la population-cible. Par ailleurs, les instruments de mesure utilisés pour quantifier la fonction plaquettaire sont répandus et établis solidement dans la littérature. Tous les tests de fonction plaquettaire ont été effectués par le même technicien expérimenté, pour diminuer la variabilité imputée à la manipulation des échantillons par différents individus. Ainsi, les résultats devraient être extrapolables à la population adulte de patients souffrant de maladie coronarienne stable, prenant de l'aspirine quotidiennement.

Toutefois, puisque tous les sujets ont été sélectionnés parmi les patients suivis par les cardiologues de la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, il est possible que leur état soit plus sévère et nécessite un suivi plus étroit que celui pouvant être administré par un médecin de famille. Ceci pourrait introduire un biais de sélection, qui n'a pu être contrôlé dans la présente étude. L'extrapolation des résultats à la population générale doit donc être interprétée avec précaution. Également, le devis observationnel de l'étude introduit la possibilité de facteurs confondants inconnus, qui pourraient expliquer ou masquer la résistance à l'aspirine.

De plus, la mesure de la concentration sérique de CRP était faite par un test standard, dont la limite de détection inférieure était de 1 mg/mL. La détection de CRP à haute sensibilité (hs-CRP) aurait probablement été préférable et aurait possiblement permis de détecter une différence statistiquement significative entre les sujets résistants à l'aspirine et ceux dont la réponse à l'aspirine était normale.

## **B) Pertinence de l'étude**

Plusieurs études ont été publiées sur la résistance à l'aspirine, dans des populations diverses, dont la prévalence a été estimée entre 0,4 et 83%. À notre connaissance, aucune étude sur la résistance à l'aspirine n'a porté sur une population québécoise. Cette étude rapporte donc pour la première fois une prévalence de résistance à l'aspirine dans une telle population. Par surcroît, l'utilisation de divers tests de fonction plaquettaire a permis d'expliquer une partie de la disparité des prévalences rapportées dans la littérature. Puisque les tests de fonction plaquettaire ne sont pas équipotents à mesurer l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine, les résultats des études obtenus par des méthodologies diverses sont difficilement comparables. Il serait donc fortement souhaitable qu'une standardisation de la méthodologie soit adoptée. Pour ce, des tests de fonction plaquettaire qui exploitent la voie inhibée par l'aspirine, telle l'agrégométrie stimulée à l'acide arachidonique, seraient préférables, au détriment de tests non spécifiques comme le PFA-100®.

D'autre part, il a été suggéré que la résistance à l'aspirine pourrait être due à un stress oxydatif accru. Nos résultats réfutent cette hypothèse, suggérant que le stress oxydatif lié à la maladie coronarienne, ne contrevient pas à l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Ainsi, les résultats de cette étude ont su clarifier certains points entourant le phénomène de résistance à l'aspirine.

## C) Suite des travaux

Une sous-étude qui se penche sur les mécanismes génétiques liés à la résistance à l'aspirine est présentement en cours, en collaboration avec Dr Jacques Turgeon de la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les résultats de cette sous-étude permettront de tracer un portrait plus exact des sujets résistants à l'aspirine.

Aucun traitement n'est présentement recommandé pour pallier à la résistance à l'aspirine. Toutefois, il a été suggéré que l'ajout de clopidogrel, un agent antiplaquettaire avec un mécanisme d'action différent de celui de l'aspirine, pourrait assurer une meilleure protection antithrombotique chez les patients ne répondant pas à l'aspirine.<sup>156</sup> Une résistance au clopidogrel, au même titre que celle à l'aspirine, ayant déjà été rapportée, nous avons élaboré un projet de recherche où nous évaluons la prévalence de résistance concomitante aux deux antiplaquettaires.<sup>157</sup> Cette étude permettra de mieux comprendre les mécanismes menant à la résistance aux antiplaquettaires.

Suite à l'analyse des résultats, plusieurs pistes de recherche seraient intéressantes. Premièrement, il serait important de confirmer l'état de résistance des sujets dans le but de définir si la résistance à l'aspirine est un phénomène stable ou transitoire. Ensuite, puisque les résultats suggèrent que la résistance dans notre population est due à un taux de renouvellement plaquettaire plus important, il serait pertinent d'étudier l'effet de l'augmentation de fréquence de prise d'aspirine à deux fois jour sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Finalement, chez les sujets qui demeurent résistants malgré l'augmentation de la fréquence d'administration de l'aspirine, l'ajout de clopidogrel pourrait être évaluée.

## Conclusion

Même centenaire, l'aspirine continue de susciter beaucoup d'intérêt. Grâce à son efficacité légendaire et son faible coût, l'utilisation de l'aspirine est quasi-universelle dans la prévention des événements ischémiques aigus chez les patients souffrant de maladie coronarienne. Toutefois, sa capacité à contrer l'agrégation plaquettaire chez certains patients est mise en doute. Ce phénomène de résistance à l'aspirine demeure rare. Dans notre étude portant sur des sujets souffrant de maladie coronarienne stable suivis à la clinique externe de cardiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, la prévalence de résistance à l'aspirine a été estimée à 4% par agrégométrie optique stimulée à l'acide arachidonique. Nous suspectons que chez ces sujets, l'aspirine démontre une efficacité moindre à cause d'un taux de renouvellement plaquettaire plus important, tel que reflété par un décompte plaquettaire accru. Nous suggérons qu'une prise biquotidienne d'aspirine pourrait améliorer le profil d'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine. Nous rapportons également que les concentrations élevées d'isoprostanes signalant un stress oxydatif accru, bien que mesurables chez nos sujets, ne semblent pas contribuer à diminuer l'efficacité de l'aspirine à inhiber la fonction plaquettaire.

Dans le but de démystifier ce phénomène nébuleux de résistance à l'aspirine, d'autres études devront être élaborées portant particulièrement sur les mécanismes menant à la résistance. Pour mesurer l'effet antiplaquettaire de l'aspirine, les chercheurs devraient incorporer des tests de fonction plaquettaire exploitant la voie de la COX, susceptible à l'inhibition par l'aspirine. En effet, certains tests de fonction plaquettaire non-spécifiques, tel le PFA-100<sup>®</sup>, ne peuvent adéquatement quantifier la réponse à l'aspirine. Leur utilisation dans des essais sur la résistance à l'aspirine n'est donc pas conseillée.

## Bibliographie

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151.
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. Bishopric NH. Evolution of the heart from bacteria to man. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1047:13-29.
4. Legrand V. L'Angor. *Rev Med Liege*. 2004;59:186-189.
5. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-158.
6. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;17:35-44.
7. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet*. 2006;367:69-78.
8. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 2004;25:1197-1207.

9. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-372.
10. Collet JP, Choussat R, Montalescot G. L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *Med Sci*. 2004;20:291-297.
11. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:381-392.
12. Savage B, Cattaneo M, Ruggeri ZM. Mechanisms of platelet aggregation. *Curr Opin Hematol*. 2001;8:270-276.
13. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. 2002;8:1227-1234.
14. Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation*. 2005;112:2725-2734.
15. Basu S. Isoprostanes: novel bioactive products of lipid peroxidation. *Free Radic Res*. 2004;38:105-122.
16. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality : the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*. 1998;97:350-355.
17. Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, Ullman HL, Eiroa AM, Aznar J. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. A new approach to platelet activation and recruitment. *J Clin Invest*. 1991;87:571-580.
18. Patrignani P. Aspirin insensitive eicosanoid biosynthesis in cardiovascular disease. *Thromb Res*. 2003;110:281-286.
19. Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: treatment. *Ann Intern Med*. 2001;135:616-632.
20. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-3488.

21. 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;126:234S-264S.
22. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles: rappel historique. *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:8s-17s.
23. Devulder B. Immortelle aspirine... *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:5s-7s.
24. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet*. 1997;350:437-439.
25. Paterson TL, Baxter G, Lawrence J, Duthie G. Is there a role for dietary salicylates in health?\*. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:93-96.
26. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest*. 1968;47:2169-2180.
27. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232-235.
28. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110:255-258.
29. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:18s-26s.
30. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1181-1186.
31. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-1218.
32. Cerletti C, Bonati M, del Maschio A, Galletti F, Dejana E, Tognoni G, de Gaetano G. Plasma levels of salicylate and aspirin in healthy volunteers: relevance to drug interaction on platelet function. *J Lab Clin Med*. 1984;103:869-877.
33. Feldman M, Cryer B. Aspirin absorption rates and platelet inhibition times with 325-mg buffered aspirin tablets (chewed or swallowed intact) and with buffered aspirin solution. *Am J Cardiol*. 1999;84:404-409.

34. Samama MM, Elalamy I. Aspirine et hémostasie. *Rev Med Interne*. 2000;21 Suppl 1:27s-34s.
35. Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:5292-5297.
36. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *Faseb J*. 2001;15:2057-2072.
37. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest*. 1982;69:1366-1372.
38. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301.
39. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817.
40. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002;359:118-123.
41. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2003;108:1191-1195.
42. Webster SE, Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Bell PR, Goodall AH, Naylor AR. Anti-platelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2004;40:463-468.
43. Storey RF, May JA, Heptinstall S. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y(12) and P2Y(1) antagonists but not aspirin. *Thromb Res*. 2005;115:301-307.

44. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ, Pulcinelli FM, Cerletti C, Rao AK. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1309-1311.
45. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci.* 2003;28:307-317.
46. Matzdorff A. Platelet function tests and flow cytometry to monitor antiplatelet therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:393-399.
47. Harrison P. Advances in platelet counting. *Br J Haematol.* 2000;111:733-744.
48. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol.* 1995;11:221-227.
49. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM. Results of the BRAT study--a pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol.* 2000;16:1385-1390.
50. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J-I. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke.* 2000;31:591-595.
51. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, Frolow M, Wegrzyn W. Relationship between bleeding time, aspirin and the P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol.* 2000;110:965-967.
52. Haubelt H, Anders C, Hellstern P. Can platelet function tests predict the clinical efficacy of aspirin? *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:404-410.
53. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation.* 2004;110:e489-493.
54. Nicholson N, Panzer-Knodle S, Haas N, Taite B, Szalony J, Page J, Feigen L, Lansky D, Salyers A. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J.* 1998;135:S170-178.

55. Burke J, Kraft WK, Greenberg HE, Gleave M, Pitari GM, VanBuren S, Wagner JA, Waldman SA. Relationship of arachidonic acid concentration to cyclooxygenase-dependent human platelet aggregation. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:983-989.
56. Willoughby S, Holmes A, Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2002;1:273-288.
57. Feuring M, Schultz A, Losel R, Wehling M. Monitoring acetylsalicylic acid effects with the platelet function analyzer PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:411-415.
58. von Pape KW, Aland E, Bohner J. Platelet function analysis with PFA-100 in patients medicated with acetylsalicylic acid strongly depends on concentration of sodium citrate used for anticoagulation of blood sample. *Thromb Res*. 2000;98:295-299.
59. Peters AJ, Borries M, Gradaus F, Jax TW, Schoebel FC, Strauer BE. In vitro bleeding test with PFA-100-aspects of controlling individual acetylsalicylic acid induced platelet inhibition in patients with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2001;12:263-272.
60. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:407-415.
61. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med*. 2001;138:152-163.
62. Jilma-Stohlawetz P, Hergovich N, Homoncik M, Dzirlo L, Horvath M, Janisiw M, Panzer S, Jilma B. Impaired platelet function among platelet donors. *Thromb Haemost*. 2001;86:880-886.
63. Malinin A, Spergling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:295-301.

64. Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol.* 2003;462:139-143.
65. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, Block PC, Block EH, Ladenheim M, Simon DI. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol.* 2003;92:1492-1494.
66. 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;46:1705-1709.
67. Craft RM, Chavez JJ, Bresee SJ, Wortham DC, Cohen E, Carroll RC. A novel modification of the Thrombelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation. *J Lab Clin Med.* 2004;143:301-309.
68. Lennon MJ, Gibbs NM, Weightman WM, McGuire D, Michalopoulos N. A comparison of Plateletworks and platelet aggregometry for the assessment of aspirin-related platelet dysfunction in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:136-140.
69. Fritsma GA, Ens GE, Alvord MA, Carroll AA, Jensen R. Monitoring the antiplatelet action of aspirin. *Jaapa.* 2001;14:57-58, 61-52.
70. Catella F, Healy D, Lawson JA, FitzGerald GA. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:5861-5865.
71. Thiagarajan P, Wu KK. In vitro assays for evaluating platelet function. In: Gresele P, Clive P, Valentin F, et al., eds. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002:459-470.
72. Catella F, FitzGerald GA. Paired analysis of urinary thromboxane B2 metabolites in humans. *Thromb Res.* 1987;47:647-656.

73. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ, 2nd, Lawson JA, Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest.* 1983;71:676-688.
74. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med.* 1984;311:1206-1211.
75. de Gaetano G, Cerletti C, Dejana E, Latini R. Pharmacology of platelet inhibition in humans: implications of the salicylate-aspirin interaction. *Circulation.* 1985;72:1185-1193.
76. Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:801-804.
77. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993;71:397-403.
78. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997;78:1003-1007.
79. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88:230-235.
80. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002;107:45-49.
81. Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral arterial disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13:277-281.

82. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol.* 2002;90:893-895.
83. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2003;108:37-42.
84. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, Coisne D, Duplantier C, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res.* 2003;108:115-119.
85. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ.* 2003;326:82-83.
86. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-965.
87. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol.* 2003;250:63-66.
88. Houel R, Mazoyer E, Kirsch M, Boval B, Drouet L, Loisançe DY. Resistance to aspirin after external ventricular assist device implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1636-1637.
89. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet P1A1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T kozak (GP Ib[alpha]) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1115-1119.
90. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2003;108:542-547.

91. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:175-178.
92. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1122-1126.
93. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*. 2004;147:293-300.
94. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S, Guray Y, Guray U, Korkmaz S. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res*. 2005;115:25-29.
95. Addad F, Hassine M, Ben Farhat M, Abderrazak F, Chakroun T, Gamra H, Hamdi S, Betbout F, Samama M, Elalamy I. Variabilité intra-individuelle de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine chez le coronarien. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98:979-983.
96. Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Ohlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J*. 2005;3:10.
97. Chen WH, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Cheng X, Lee SW, Tse HF, Lau CP. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96:760-763.
98. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol*. 2005;101:71-76.
99. Crowe B, Abbas S, Meany B, de Haan J, Cahill MR. Detection of Aspirin Resistance by PFA-100: Prevalence and Aspirin Compliance in Patients with Chronic Stable Angina. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:420-425.

100. Dussailant NG, Zapata MM, Fardella BP, Conte LG, Cuneo VM. [Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients]. *Rev Med Chil.* 2005;133:409-417.
101. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2005;42:99-103.
102. Golanski J, Chlopicki S, Golanski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watala C. Resistance to Aspirin in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting Is Transient: Impact on the Monitoring of Aspirin Antiplatelet Therapy. *Ther Drug Monit.* 2005;27:484-490.
103. Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J, Acuna C, Guerrero JA, Vicente V. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke.* 2005;36:276-280.
104. Harrison P, Segal H, Blasbery K, Furtado C, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke.* 2005;36:1001-1005.
105. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2005;207:59-64.
106. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol.* 2005;95:805-808.
107. Kuliczowski W, Halawa B, Korolko B, Mazurek W. Aspirin resistance in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol.* 2005;62:14-25.
108. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005;118:723-727.

109. Pamukcu B, Oflaz H, Acar RD, Umman S, Koylan N, Umman B, Nisanci Y. The role of exercise on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease: exercise induces aspirin resistant platelet activation. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20:17-22.
110. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J*. 2005;149:675-680.
111. Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Czopf L, Magyar E, Feher C, Feher G, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Habon T, Szabo L, Toth K, Meleg B. Glycoprotein IIIA gene (PLA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? *Ann Pharmacother*. 2005;39:1013-1018.
112. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95:973-975.
113. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haerberli A, Hess OM. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1748-1752.
114. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97:567-570.
115. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:38-43.
116. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, Pierson RN, 3rd, Griffith BP. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional

- thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:122-130.
117. Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:31-35.
  118. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, Bray PF, Kleiman NS. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:27-33.
  119. Sadiq PA, Puri A, Dixit M, Ghatak A, Dwivedi SK, Narain VS, Saran RK, Puri VK. Profile and prevalence of aspirin resistance in Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2005;57:658-661.
  120. Eastwood JA, Doering LV. Gender differences in coronary artery disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2005;20:340-351; quiz 352-343.
  121. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:907-911.
  122. Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Stummvoll G, Kapiotis S, Szekeres T, Eichler HG, Jilma B. Low-dose aspirin does not lower in vivo platelet activation in healthy smokers. *Br J Haematol.* 1998;102:1229-1231.
  123. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation.* 1987;76:6-14.
  124. Renaud S, Blache D, Dumont E, Thevenon C, Wissendanger T. Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36:389-395.

125. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92:2432-2436.
126. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)--its relation to metabolic control. *Thromb Res*. 2004;113:101-113.
127. Albert SG, Hasnain BI, Ritter DG, Joist JH, Mooradian AD. Aspirin sensitivity of platelet aggregation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:195-199.
128. Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, Pennese E, Vitacolonna E, Bucciarelli T, Costantini F, Capani F, Patrono C. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f2alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*. 1999;99:224-229.
129. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, Minotti G, Bucciarelli T, Costantini F, Cipollone F, Bon GB, Ciabattoni G, Patrono C. In vivo formation of 8-Epi-prostaglandin F2 alpha is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3230-3235.
130. Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:982-984.
131. Serebruany VL, Cummings CC, Malinin AI, Steinhubl SR, Gurbel PA. Uniform platelet activation exists before coronary stent implantation despite aspirin therapy. *Am Heart J*. 2001;142:611-616.
132. Harrison P, Mackie I, Mathur A, Robinson MS, Hong Y, Erusalimsky JD, Machin SJ, Martin JF. Platelet hyper-function in acute coronary syndromes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:557-562.

133. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538-549.
134. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:122-130.
135. Hillarp A, Palmqvist B, Lethagen S, Villoutreix BO, Mattiasson I. Mutations within the cyclooxygenase-1 gene in aspirin non-responders with recurrence of stroke. *Thromb Res.* 2003;112:275-283.
136. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O'Brien J, Crean P, Shields DC, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2340-2345.
137. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *PNAS.* 2002;99:7634-7639.
138. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, Panara MR, Padovano R, Cuccurullo F, Patrono C, Rebuzzi AG, Liuzzo G, Quaranta G, Maseri A. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation.* 1997;96:1109-1116.
139. Hetherington SL, Singh RK, Lodwick D, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. Dimorphism in the P2Y1 ADP receptor gene is associated with increased platelet activation response to ADP. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:252-257.
140. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001;88:756-762.
141. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2002;38:259-269.
142. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004;84:1381-1478.

143. Durand T, Cracowski JL, Berdeaux O. Les isoprostanes, biomarqueurs de peroxydation lipidique chez l'homme. Partie 1: Nomenclature et synthèse. *Pathol Biol (Paris)*. 2005;53:349-355.
144. Berdeaux O, Scruel O, Durand T, Cracowski JL. Les isoprostanes, biomarqueurs de peroxydation lipidique chez l'homme. Partie 2: Méthodes de quantification. *Pathol Biol (Paris)*. 2005;53:356-363.
145. Csiszar A, Stef G, Pacher P, Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66:557-558.
146. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105:1650-1655.
147. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, Pearce LA, Cornell E, Bovill E, Feinberg WM. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy*. 2003;23:579-584.
148. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *Jama*. 2002;288:2008-2014.
149. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cuccurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*. 2000;102:1007-1013.
150. Cracowski JL, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:360-366.
151. Patrignani P, Panara MR, Tacconelli S, Seta F, Bucciarelli T, Ciabattoni G, Alessandrini P, Mezzetti A, Santini G, Sciulli MG, Cipollone F, Davi G, Gallina P,

- Bon GB, Patrono C. Effects of vitamin E supplementation on F(2)-isoprostane and thromboxane biosynthesis in healthy cigarette smokers. *Circulation*. 2000;102:539-545.
152. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Seta F, Capone ML, Tacconelli S, Degan M, Faccini G, Fornasiero A, Talamini G, Tommasoli R, Arosio E, Santonastaso CL, Lechi A, Patrono C. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension*. 2004;43:64-70.
153. Davi G, Falco A, Patrono C. Determinants of F2-isoprostane biosynthesis and inhibition in man. *Chem Phys Lipids*. 2004;128:149-163.
154. Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC. Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *J Intern Med*. 2004;256:308-315.
155. Wang B, Pan J, Wang L, Zhu H, Yu R, Zou Y. Associations of plasma 8-isoprostane levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;184:425-430.
156. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367:606-617.
157. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-1164.

## Annexe 1 : Résumé des études portant sur la résistance à l'aspirine

Auteurs / Année de publication	Taille d'échantillon	Tests utilisés	Résultats obtenus	Discussion
Grotemeyer <i>et al.</i> 1993	180	Mesure de réactivité plaquettaire <sup>§</sup>	Sujets avec histoire d'ACV Prévalence de résistance : 33%	Les sujets résistants semblent plus à risque de subir un ACV récurrent.
Buchanan <i>et al.</i> 1995	Partie 1: 10 Partie 2: 40	Temps de saignement standardisé	Partie 1: Sujets volontaires sains Prévalence de résistance: 40% Partie 2: Sujets post-ponctage Prévalence de résistance: 42%	Les sujets résistants ont des plaquettes plus adhérentes que les sujets sensibles à l'aspirine.
Mueller <i>et al.</i> 1997	100	Agrégométrie en sang complet	Sujets avec maladie vasculaire périphérique Prévalence de résistance: 60%	Le risque de réocclusion des artères suite à une angioplastie est augmenté chez les sujets résistants à l'aspirine.

<sup>§</sup> Réactivité plaquettaire définie par la formule suivante :

(Plaquettes dans EDTA \* Érythrocytes dans Formaline-EDTA) / (Plaquettes dans Formaline-EDTA \* Érythrocytes dans EDTA)

Valles <i>et al.</i> 1998	82	Mesure de réactivité plaquettaire	Abolition totale de production de TxA <sub>2</sub> par la prise d'aspirine, mais activité plaquettaire conservée	La promotion par les érythrocytes avoisinants semble expliquer l'activité plaquettaire résiduelle.
Buchanan <i>et al.</i> 2000	289	Temps de saignement standardisé	Sujets post-pontage Prévalence de résistance : 54,7%	Les résistants à l'aspirine ne semblent pas subir davantage d'événements cardiaques indésirables que les sujets répondant à l'aspirine.
Kawasaki <i>et al.</i> 2000	8	1- Temps de saignement standardisé 2- Agrégométrie optique	Sujets volontaires sains Prévalence de résistance : 37,5%	La résistance à l'aspirine peut être causée par une sensibilité accrue des plaquettes au collagène.
Gum <i>et al.</i> 2001	325	1- Agrégométrie optique 2- Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets coronariens stables 1 – Prévalence de résistance : 5,5% Réponse intermédiaire : 23,8% 2 – Prévalence de résistance : 9,5%	La résistance à l'aspirine est liée au sexe ( $\varphi > \sigma$ ), au tabagisme (non-fumeurs > fumeurs).

Serebruany <i>et al.</i> 2001	190	Agrégométrie optique	Sujets subissant angioplastie Malgré la prise d'aspirine, les plaquettes sont activées avant l'angioplastie	Les sujets qui prennent de l'aspirine et doivent subir une angioplastie semblent moins bien protégés par l'aspirine.
Zimmermann <i>et al.</i> 2001	24	1 - Agrégométrie optique 2 - Mesure de TxB <sub>2</sub> plasmatique	Sujets post-pontage 5 à 10 jours après la chirurgie, l'inhibition de la formation de TxA <sub>2</sub> demeure élevée malgré la prise d'aspirine	Le pontage coronarien induit une période de résistance à l'aspirine.
Eikelboom <i>et al.</i> 2002	976 (Étude HOPE)	( <i>Devis cas-témoin</i> ) Mesure de d-TxB <sub>2</sub> urinaire	Les sujets ayant une concentration urinaire de 11-d-TXB <sub>2</sub> supérieure à 33,8 ng/mmol de créatinine malgré la prise d'aspirine sont 1,8 fois plus à risque de subir un infarctus du myocarde, un ACV ou un décès de cause cardiovasculaire que les sujets dont les concentrations sont inférieures à 15,1 ng/mmol de créatinine.	Chez les sujets sous thérapie quotidienne d'aspirine, les niveaux plus élevés de 11-d-TxB <sub>2</sub> présentent un risque cardiovasculaire accru.

Macchi <i>et al.</i> 2002	72	1- Platelet function analyzer (PFA-100) 2- Cytométrie en flux	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 29.2%	La résistance à l'aspirine peut être causée par une sensibilité accrue des plaquettes à l'ADP.
Roller <i>et al.</i> 2002	26	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets souffrant de maladie vasculaire périphérique Prévalence de résistance : 40%	
Sane <i>et al.</i> 2002	88	1- Agrégométrie optique au collagène et à l'ADP 2- Agrégométrie en sang complet 3- Platelet function analyzer (PFA-100) 4- Cytométrie en flux	Sujets insuffisants cardiaques Prévalence de résistance : 56,8% (diagnostic de résistance posé si 4 des 5 tests de fonction plaquettaire signalaient une résistance)	Les résistants à l'aspirine souffraient plus souvent d'angine stable, d'un infarctus du myocarde dans le passé, de diabète, d'hypertension et d'hypercholestérolémie.
Andersen <i>et al.</i> 2003	202	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets coronariens stables 1 – sous aspirine 75 mg par jour Prévalence de résistance : 40% 2 – sous aspirine 160 mg par jour Prévalence de résistance : 35%	Niveaux circulants de P-sélectine plus élevés chez les résistants à l'aspirine.

Christians <i>et al.</i> 2003	50	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets coronariens stables 1 – avant test d'exercice physique Prévalence de résistance : 20% 2 – après test d'exercice physique Prévalence de résistance : + 22%	L'aspirine ne protège pas contre l'activation plaquettaire induite par l'exercice.
Friend <i>et al.</i> 2003	56	Agrégométrie en sang complet	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 25%	Sujets résistants à l'aspirine avaient des concentrations plus élevées de cholestérol sanguin et de LDL circulants.
Gum <i>et al.</i> 2003	326	Agrégométrie optique	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 5,2%	La résistance à l'aspirine augmente le risque de décès, d'infarctus du myocarde ou d'ACV de 3 fois.
Grundmann <i>et al.</i> 2003	53	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets avec événements ischémiques cérébraux transitoires récurrents Prévalence de résistance : 30 à 40%	Résistance à l'aspirine peut être due à une surexpression de COX-2.

Houël <i>et al.</i> 2003	15	Agrégométrie optique	Sujets avec appareil ventriculaire externe Prévalence de résistance : 40%	L'augmentation de dose d'aspirine abolit la résistance à l'aspirine.
Macchi <i>et al.</i> 2003	98	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance: 29,6% 56% des sujets résistants à 160 mg d'aspirine par jour étaient sensibles à 300 mg par jour	Les sujets homozygotes pour l'allèle P1 <sup>A1</sup> semblent moins sensibles à l'effet inhibiteur de l'aspirine. Les sujets résistants malgré augmentation de dose à 300 mg étaient tous P1 <sup>A1A1</sup> .
Tamminen <i>et al.</i> 2003	21	Agrégométrie optique	Sujets obèses et ayant un poids-santé L'agrégation plaquettaire est moins inhibée par l'aspirine chez les sujets obèses	L'IMC est directement lié à l'agrégation plaquettaire résiduelle.

Wang <i>et al.</i> 2003	422	Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 23%	La dose d'aspirine n'avait pas d'influence sur la résistance à l'aspirine. Les sujets coronariens stables étaient 2 fois plus à risque d'être résistants que les contrôles non-coronariens.
Zimmermann <i>et al.</i> 2003	93	1 – Agréométrie optique 2 – Cytométrie en flux 3 – TxB <sub>2</sub> plasmaticque	Sujets post-pontage Prévalence de résistance: - 15% (avant pontage) - 70% (après pontage)	La résistance à l'aspirine peut être due à une production plaquettaire accrue à partir de mégacaryocytes.
Alberts <i>et al.</i> 2004		Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets post-ACV Prévalence de résistance : 37%	L'âge (âgés>jeunes) et le sexe (♀>♂) semble prédisposer à la résistance à l'aspirine.

Chen <i>et al.</i> 2004	151	Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	Sujets subissant angioplastie Prévalence de résistance : 19,2%	Le sexe (♀>♂) semble prédisposer à la résistance à l'aspirine. Le risque de myonécrose péri-procédurale est significativement plus élevé chez les sujets résistants à l'aspirine, malgré un pré-traitement au clopidogrel.
Cotter <i>et al.</i> 2004	73	( <i>Devis de cohorte</i> ) TxB <sub>2</sub> plasmatique	Sujets post infarctus du myocarde Prévalence de résistance : 29% De ceux-ci, 57% ont admis ne pas adhérer à leur thérapie d'aspirine	La non-compliance au traitement module significativement la réponse au traitement.
Golanski <i>et al.</i> 2004	61	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets volontaires sains Prévalence de résistance : 44%	Les auteurs ont développé une formule complexe permettant de différencier les résistants des sujets répondant à l'aspirine.

Pulcinelli <i>et al.</i> 2004	150	Agrégométrie optique	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 8.7%	Un traitement continu à long terme est associé à une diminution de la sensibilité plaquettaire à l'aspirine.
Watala <i>et al.</i> 2004	79	1- Platelet function analyzer (PFA-100) 2- Agrégométrie optique 3- Agrégométrie en sang complet	L'aspirine s'est montrée efficace à réduire l'adhésion et la réactivité plaquettaire: - par 78,6% chez les non diabétiques - par 14,4% chez les diabétiques	L'atténuation de l'effet de l'aspirine sur les plaquettes des sujets diabétiques est associée à des niveaux plus élevés de HbA <sub>1c</sub> et de cholestérol total, et des niveaux plus bas de HDL.
Webster <i>et al.</i> 2004	41	Agrégométrie optique	Sujets subissant une endartérectomie carotidienne L'administration d'héparine induit une résistance à l'aspirine transitoire de quelques minutes.	Cet effet est possiblement médié par une augmentation de la sensibilité du récepteur P2Y <sub>12</sub> à l'ADP.
Addad <i>et al.</i> 2005	40	Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 22,5%	L'augmentation de la dose d'aspirine abolit la résistance à l'aspirine.

Albert <i>et al.</i> 2005	20	Agrégométrie optique	<p>Sujets diabétiques</p> <p>Prévalence de résistance : 50%</p> <p>Sujets sains</p> <p>Prévalence de résistance : 0%</p>	<p>Malgré une abolition complète de formation de TxA<sub>2</sub>, l'agrégation plaquettaire n'était pas suffisamment inhibée chez les sujets diabétiques.</p>
Borna <i>et al.</i> 2005	135	Platelet function analyzer (PFA-100)	<p>Sujets admis pour douleur à la poitrine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de source non coronaire</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 9,7%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec infarctus du myocarde sans élévation du segment ST</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 26%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 83,3%</p>	<p>L'augmentation concomitante de l'agrégation plaquettaire et d'ADP circulant pourrait expliquer la résistance à l'aspirine accrue chez les sujets présentant un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST.</p>
Chen <i>et al.</i> 2005	117	Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	<p>Sujets coronariens stables</p> <p>Prévalence de résistance : 18,8%</p>	<p>Une réduction de la réserve de flot coronaire est associée à la résistance à l'aspirine.</p>

<p>Coma-Canella <i>et al.</i> 2005</p>	<p>113</p>	<p>Platelet function analyzer (PFA-100)</p>	<p>Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 32%</p>	<p>La présence de maladies cardiaques ischémiques, de tabagisme, de traitement concomitant aux statines et un ratio cholestrol total/HDL augmentent le risque de résistance à l'aspirine.</p>
<p>Crowe <i>et al.</i> 2005</p>	<p>136</p>	<p>Platelet function analyzer (PFA-100)</p>	<p>Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 42%</p>	<p>La non-compliance n'est pas en cause dans cette étude car contrôle de l'ingestion d'aspirine par des taux plasmatiques de salicylates.</p>
<p>Dusaillant <i>et al.</i> 2005</p>	<p>99</p>	<p>Agrégométrie optique</p>	<p>Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 11%</p>	<p>Le tabagisme est associé à la résistance à l'aspirine.</p>
<p>Fateh-Moghadam <i>et al.</i> 2005</p>	<p>172</p>	<p>Platelet function analyzer (PFA-100)</p>	<p>Sujets diabétiques Prévalence de résistance : 21,5%</p>	<p>L'âge est inversement lié à la résistance à l'aspirine.</p>

Golanski <i>et al.</i> 2005	24	1 - Platelet function analyzer (PFA-100) 2 - Agrégométrie en sang complet	Sujets post pontage - 10 jours post-pontage Prévalence de résistance : 16,6% - 30 jours post-pontage Prévalence de résistance : 4,2%	La résistance à l'aspirine post pontage est transitoire.
Gonzalez-Conejero <i>et al.</i> 2005	24	1 - Platelet function analyzer (PFA-100) 2 - Agrégométrie optique	Sujets volontaires sains - par PFA-100 Prévalence de résistance : 33,3% - par agrégométrie optique Prévalence de résistance : 0%	Disparité importante entre les résultats obtenus par les 2 tests de fonction plaquettaire peut indiquer qu'on ne mesure pas le même phénomène.
Harrison <i>et al.</i> 2005	100	1 - Platelet function analyzer (PFA-100) 2 - Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA) 3 - Agrégométrie optique	Sujets avec histoire d'ACV - par RPFA-ASA Prévalence de résistance : 17% - par PFA-100 Prévalence de résistance : 22% - par agrégométrie optique Prévalence de résistance : 5%	Disparité importante entre les résultats obtenus par les 3 tests de fonction plaquettaire peut indiquer qu'on ne mesure pas le même phénomène.

Hobikoglu <i>et al.</i> 2005	204	Platelet function analyzer (PFA-100)	<p>Sujets coronariens stables</p> <p>Prévalence de résistance : 27%</p> <p>Sujets avec événement ischémique aigu</p> <p>Prévalence de résistance : 40,3%</p>	<p>Chez les sujets avec événement ischémique aigu, la résistance à l'aspirine était liée à l'âge et à l'étendue du dommage myocardique.</p>
Jefferson <i>et al.</i> 2005	332	Agrégométrie optique	<p>Sujets coronariens stables</p> <p>Prévalence de résistance : 29%</p>	<p>La résistance à l'aspirine est associée à une mutation (893T/C) sur le gène codant pour le récepteur à l'ADP P2Y<sub>1</sub>.</p>
Kuliczkowski <i>et al.</i> 2005	205	Agrégométrie optique	<p>Sujets coronariens stables</p> <p>Prévalence de résistance : 20%</p>	<p>La résistance à l'aspirine est associée à une histoire de pontage coronarien et à la présence d'une maladie de 3 vaisseaux.</p>

Lee <i>et al.</i> 2005	468	Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	<p>Sujets coronariens stables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose de 80 à 100 mg par jour</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 30,2%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose de 150 mg par jour</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 16,7%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose de 300 mg par jour</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 0%</p>	<p>La résistance à l'aspirine est liée à la dose d'aspirine et au niveau d'hémoglobine.</p>
Pamukcu <i>et al.</i> 2005	82	Platelet function analyzer (PFA-100)	<p>Sujets coronariens stables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avant exercice physique</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 12,9%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- après exercice physique</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 22,5%</p>	<p>L'aspirine semble inefficace à bloquer l'agrégation plaquettaire induite par l'exercice.</p>
Pamukcu <i>et al.</i> 2005	204	Platelet function analyzer (PFA-100)	<p>Sujets coronariens stables</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec tuteur coronarien sténosé</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 31,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec tuteur coronarien perméable</li> </ul> <p>Prévalence de résistance : 10,7%</p>	<p>La résistance à l'aspirine semble prédisposer à une resténose suite à l'implantation d'un tuteur coronarien.</p>

Papp <i>et al.</i> 2005	287	Agrégométrie optique	Sujets avec événement ischémique aigu Prévalence de résistance : 41,5%	Les sujets homozygotes P1 <sup>A2A2</sup> semblent prédisposés à la résistance à l'aspirine.
Sadiq <i>et al.</i> 2005	50	Agrégométrie optique	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 2,08% Réponse intermédiaire : 39,58%	Résistance à l'aspirine semble liée au sexe ( $\text{♀} > \text{♂}$ ).
Schwartz <i>et al.</i> 2005	190	Agrégométrie optique	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 9% Lorsque aspirine prise sous supervision Prévalence de résistance : 0%	La compliance au traitement explique la grande majorité des cas de résistance.
Tantry <i>et al.</i> 2005	209	1 - Agrégométrie optique 2 - TEG	Sujets coronariens stables Prévalence de résistance : 0,4%	La résistance à l'aspirine est surestimée par les tests de fonction plaquettaire non spécifiques.

Wenaweser <i>et al.</i> 2005	82	Agrégométrie optique	Sujets avec resténose de tuteur Prévalence de résistance : 48% Sujets sans resténose de tuteur Prévalence de résistance : 32% Volontaires sains Prévalence de résistance : 0%	La résistance à l'aspirine semble prédisposer à une resténose suite à l'implantation d'un tuteur coronarien.
Yilmaz <i>et al.</i> 2005	28	( <i>Devis cas-témoin</i> ) Platelet function analyzer (PFA-100)	Sujets post pontage Sujets avec veines saphènes occluses Prévalence de résistance : 50% Sujets avec veines saphènes perméables Prévalence de résistance : 7,1%	L'IMC, le niveau d'acide urique et la résistance à l'aspirine prédisent de façon indépendante l'occlusion de veines saphènes suivant un pontage coronarien.
Angiolillo <i>et al.</i> 2006	135	1 - Platelet function analyzer (PFA-100) 2 - Agrégométrie optique 3 - Cytométrie en flux	Sujets post angioplastie Prévalence de résistance : 44%	Malgré une thérapie concomitante chronique de clopidogrel, une importante proportion de sujets sont résistants à l'aspirine.

Berrouschot <i>et al.</i> 2006	291	Agrégométrie optique	Sujets post ACV Prévalence de résistance : 4,1 à 7,2%	Le temps écoulé depuis l'ACV semble améliorer le profil de réponse à l'aspirine.
Lev <i>et al.</i> 2006	150	1 - Agrégométrie optique 2 - Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	Sujets coronariens devant subir une angioplastie Prévalence de résistance ASA: 12,7% Prévalence de résistance Plavix: 24% Prévalence de résistance ASA + Plavix: 6%	Des sujets résistants à l'aspirine, environ la moitié présentent aussi une résistance au clopidogrel.
Mehta <i>et al.</i> 2006	203	Ultegra rapid platelet function assay (RPFA-ASA)	Sujets diabétiques Prévalence de résistance: 18,7%	Il n'y a pas de différence en terme de résistance à l'aspirine entre les diabétiques de type 1 et de type 2. Le sexe ( $\text{♀} > \text{♂}$ ) semble prédisposer à la résistance à l'aspirine.

Poston <i>et al.</i> 2006	225	1 – TEG 2 – Agrégométrie en sang complet 3 – Mesure de TxB <sub>2</sub> urinaire 4 – Cytométrie en flux	Sujets post pontage Prévalence de résistance : 30%	La résistance à l'aspirine et un dommage endothélial sont liés à la thrombose de veines saphènes post pontage.
---------------------------	-----	--	---	--

## Annexe 2 : Formulaire de collecte de données

Initiales du patient: _ _		Numéro: _____
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>		
<i>Dans cette section, si la réponse « non » apparaît à n'importe quel critère, le patient n'est pas éligible.</i>		
Patient adulte, âgé de 18 ans ou plus	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient souffrant de maladie coronarienne stable, démontrée angiographiquement ou cliniquement (antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine ou revascularisation)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient prenant de l'aspirine (à au moins 80 mg par jour) en prévention d'événements ischémiques aigus, depuis au moins 1 mois	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient désirant participer à l'étude	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient d'accord pour signer le formulaire d'information et de consentement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
<b>CRITERES D'EXCLUSION</b>		
<i>Dans cette section, si la réponse « oui » apparaît à n'importe quel critère, le patient n'est pas éligible.</i>		
Syndrome coronarien aigu ou revascularisation coronarienne dans les 6 mois précédant le recrutement pour l'étude	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Utilisation concomitante d'anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS, incluant des inhibiteurs spécifiques de la COX-2), de clopidogrel, de ticlopidine, de dipyridamole, de warfarine ou d'acénocoumarole.	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Utilisation fréquente d'AINS en vente libre, ou de médicaments composés d'aspirine, dans les 10 jours précédant le recrutement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Procédure chirurgicale majeure dans le mois précédant le recrutement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Décompte plaquettaire hors de l'intervalle normal, soit de 100 000 to 450 000 plaquettes/ $\mu$ L	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Hématocrite < 25% or hémoglobine < 100 g/L	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Incapacité à communiquer en français ou en anglais	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Patient sous dialyse pour insuffisance rénale chronique	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Recrutement dans d'autres protocoles expérimentaux dans le mois précédant le recrutement	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Initiales du patient: _ _	Numéro: _____
---------------------------	---------------

CARACTÉRISTIQUES DU SUJET	
1 Allergies	<input type="checkbox"/> aucune <input type="checkbox"/> oui: _____
2 Date de naissance	____/____/____ (jour/mois/année)
3 Sexe	<input type="checkbox"/> féminin <input type="checkbox"/> masculine
4 Race	<input type="checkbox"/> Caucasien <input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Autre: _____
5 Langue parlée	<input type="checkbox"/> Français <input type="checkbox"/> Anglais
6 Consommation d'alcool	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> régulièrement
7 Tabagisme	<input type="checkbox"/> fumeur <input type="checkbox"/> non fumeur
8 Consommation de cacao	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> régulièrement
9 Exercice physique	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> oui durée: _____ minutes fréquence: _____ fois par semaine
10 Décompte plaquettaire	<input type="checkbox"/> entre 100 000 et 450 000/ $\mu$ L
11 Hémoglobine	<input type="checkbox"/> > 100 g/L <input type="checkbox"/> > 25% Hématocrite
12 Poids	_____ kg _____ lbs
13 Taille	_____ m _____ pouces
14 IMC	_____ kg/m <sup>2</sup>
15 Glucose sanguin	_____ mmol/L
16 Hémoglobine glyquée	_____ %
17 Cholestérol total	_____ mmol/L
18 Cholestérol HDL	_____ mmol/L
19 Cholestérol LDL	_____ mmol/L
20 Triglycérides	_____ mmol/L
21 Protéine C-réactive	_____ mg/L
22 Créatinine sérique	_____ $\mu$ mol/L

Initiales du patient: _ _	Numéro: _____
---------------------------	---------------

ÉTAT DE SANTÉ ET CO-MORBIDITÉS		
	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
23	Histoire familiale de maladie coronarienne précoce	
24	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
25	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
26	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
27	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
28	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
29	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
30	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
31	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
32	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
33	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
34	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
35	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
36	Désordres gastro-intestinaux (ulcères, dyspepsie), autre: _____	
37	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
38	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
39	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
40	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
41	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
42	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Initiales du patient: _ _	Numéro: _ _
---------------------------	-------------

MÉDICATION						
		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Agent:	Dose:	Fréquence:
43	Agent antiplaquettaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
44	IECA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
45	BRA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
46	$\beta$ - bloqueur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
47	Diurétiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
48	Agent hypocholestérolémiant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
49	BCC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
50	Nitrates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
51	AINS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
52	Agent hypoglycémiant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
53	Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
54	Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
55	Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:

Initiales du patient: _ _	Numéro: ____
---------------------------	--------------

SUBJECT'S USE OF OTHER SUBSTANCES						
		<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Agent:	Dose:	Fréquence:
56	Vitamines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
57	Produits de vente libre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
58	Produits naturels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
59	Homéopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
60	Drogues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Agent:	Dose:	Fréquence:

Initiales du patient: -- -- Numéro: \_\_\_\_

SECTION DE L'INVESTIGATEUR	
61	Agrégation plaquettaire (optique, AA 1,6 mM): _____ %
62	Agrégation plaquettaire (optique, ADP 5 $\mu$ M): _____ %
63	Agrégation plaquettaire (optique, ADP 10 $\mu$ M): _____ %
64	Agrégation plaquettaire (optique, ADP 20 $\mu$ M): _____ %
65	Impédance en sang entier: _____ $\Omega$
66	PFA-100: _____ sec
67	RPFA-ASA: _____ ARU
68	Agrégation résiduelle par chute du décompte plaquettaire (AA 1,6 mM): _____ %
69	d-TxB <sub>2</sub> : _____ ng/mmol créatinine
70	8-iso-PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> : _____ ng/mmol créatinine
71	Créatinine urinaire : _____ mmol/L
72	Copie du formulaire d'information et de consentement remise au sujet <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non



2025-01-15 10:10:10