

## Prévention cardiovasculaire par l'aspirine chez le patient diabétique : que nous apprend la médecine factuelle ?

D. A. Legrand, A. J. Scheen

Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU Sart Tilman B-4000 Liège 1

### Résumé

Le diabète sucré est une maladie à haut risque cardiovasculaire, avec une forte augmentation du risque relatif chez la femme. La prescription d'aspirine en prévention secondaire ne se discute pas, même si la protection par l'aspirine paraît moins bonne chez la personne diabétique que chez le sujet non diabétique. En prévention primaire, les données disponibles, paradoxalement encore assez limitées, suggèrent aussi une moins bonne protection prodiguée par l'aspirine en présence d'un diabète. L'aspirine reste le premier choix antiagrégant plaquettaire dans la population diabétique dans toutes les recommandations internationales de prévention cardiovasculaire, mais une dose plus élevée pourrait être proposée dans ce sous-groupe de patients (160-300 mg/jour plutôt que 75-100 mg/jour).

### Introduction

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est considéré comme le médicament antiagrégant de référence,<sup>1</sup> notamment au vu des résultats de grandes études prospectives de prévention cardiovasculaire (CV) reprises dans une importante méta-analyse de la Antithrombotic Trialists' Collaboration.<sup>2</sup> La posologie de 75-100 mg par jour paraît présenter le meilleur rapport efficacité-sécurité.<sup>1</sup> Depuis, plusieurs années, ce médicament est très largement utilisé, surtout pour la prévention secondaire des maladies CV, en général, et coronariennes, en particulier, mais aussi pour la prévention primaire chez les sujets à risque.<sup>1,2</sup>

Une méta-analyse, publiée en 2006, a comparé spécifiquement les résultats de protection cardiovasculaire apportée par l'aspirine en prévention primaire dans les populations des deux sexes.<sup>3</sup> Elle démontre que tant les hommes (n = 44,14) que les femmes (n = 51,42) bénéficient d'une protection cardiovasculaire au sens large avec le traitement par aspirine, avec un odds ratio de 0,86 (p = 0,01) et de 0,88 (p = 0,02), respectivement, par comparaison au placebo. Cette protection est étonnamment différente selon le sexe, avec une protection spécifiquement coronarienne chez les hommes (OR : 0,68 ; p = 0,001) et spécifiquement cérébrovasculaire chez les femmes (OR : 0,76 ; p = 0,008). Quoi qu'il en soit, cette différence de protection offerte par l'aspirine est particulièrement intéressante sur le plan clinique au vu de la différence de prévalence des deux types de complications selon le sexe. Ainsi, la femme présente plus d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) que d'infarctus du myocarde (ratio 1,4/1) alors que l'inverse est observé chez l'homme, touché moins souvent par l'AVC que par l'infarctus myocardique (ratio de 0,4/1). L'aspirine offre donc la plus forte protection vis-à-vis de la complication CV la plus fréquemment observée en fonction du sexe. Cette différence potentielle selon le sexe dans la population générale est intéressante à analyser dans la population diabétique au vu du risque de complications CV, et notamment coronariennes, relativement élevé chez les femmes diabétiques.<sup>4</sup>

Le diabète est un facteur de risque indépendant de maladie CV<sup>5,6</sup> et le surcroît de risque est surtout marqué dans la population féminine (risque relatif multiplié par quatre environ vs deux chez les hommes).<sup>4</sup> Le risque est particulièrement élevé en présence d'un diabète de type 2, très souvent associé à d'autres facteurs de risque repris dans ce qui est communément appelé le syndrome métabolique.<sup>7</sup> Il est admis qu'un patient diabétique de type 2 sans antécédent CV a un risque d'infarctus du myocarde quasi équivalent à celui d'un sujet non diabétique coronarien avéré.<sup>4,5</sup> Les plaquettes d'un patient diabétique sont prédisposées à l'agrégation, effet conduisant à l'athéromatose,<sup>8</sup> si bien que la prescription d'une thérapie antiagrégante plaquettaire est vivement recommandée.<sup>9</sup> La revue de la littérature ne plaide pas pour une dose particulière d'aspirine chez les patients diabétiques et les recommandations prônent actuellement une posologie allant de 80 à 325 mg par jour.<sup>10</sup>

L'utilisation d'aspirine chez les patients diabétiques a augmenté au cours des dernières années. Ainsi, dans une étude américaine, la prescription d'aspirine dans cette population est passée de quelque 20% au début des années 90 à 65-70% au début des années 2000.<sup>11</sup> Cependant, de nombreux patients diabétiques à haut risque ne sont toujours pas traités par l'aspirine, un médicament pourtant efficace et peu coûteux, et ce y compris en prévention secondaire. C'est surtout le cas chez les patients diabétiques de sexe féminin (hasard ratio vs sexe masculin : 0,81) et chez les sujets âgés de moins de 50 ans.<sup>12</sup> Le moindre recours à l'aspirine chez la femme diabétique est d'autant plus critiquable que celle-ci est reconnue comme étant à haut risque cardiovasculaire et coronarien.<sup>4</sup> Une autre étude a confirmé que les femmes diabétiques sans histoire coronarienne sont moins souvent traitées que les hommes (hasard ratio : 0,63 ; p 10,0001) ; dans ce travail, la même différence en fonction du sexe a été objectivée en prévention secondaire.<sup>13</sup> Cette timidité dans l'attitude thérapeutique chez la femme diabétique ne concerne d'ailleurs pas que l'aspirine, mais également d'autres médicaments

à visée protectrice cardiovasculaire comme les hypolipémiants (statines) ou les antihypertenseurs.<sup>13</sup>

Si la prescription d'aspirine est vivement recommandée chez le patient diabétique à risque de maladie CV par diverses sociétés savantes de cardiologie et de diabétologie,<sup>14-17</sup> son efficacité en prévention secondaire chez le patient diabétique paraît moins marquée que celle chez le sujet non diabétique.<sup>2</sup> De façon étonnante, en prévention primaire, elle a été beaucoup moins largement étudiée, avec finalement des résultats assez peu concluants dans cette population diabétique à haut risque. L'importance de cette problématique nous a paru justifier une analyse détaillée s'appuyant sur les données fournies par la médecine factuelle en prévention primaire.

### Prévention primaire dans la population diabétique

#### *Etudes spécifiques chez le patient diabétique*

Une seule étude publiée a concerné uniquement des patients diabétiques. Il s'agit de l'étude Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).<sup>18</sup> Cette étude, déjà ancienne, a été la première à mettre en évidence un effet cardioprotecteur de l'aspirine chez le patient diabétique. Elle ne peut cependant pas être considérée stricto sensu comme une étude de prévention primaire des maladies CV car elle était initialement conçue pour montrer que l'aspirine n'augmentait pas le risque d'hémorragie rétinienne. Semblable démonstration a pu être apportée après un suivi de cinq années chez 3711 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (44% de femmes) traités par une dose relativement forte de 650 mg par jour d'aspirine vs placebo. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence une diminution de 17% (p = 0,04) du nombre d'infarctus du myocarde et de 9% des événements CV totaux chez les patients sans antécédents de maladies CV traités par aspirine. Par contre, une tendance à une plus grande incidence d'AVC dans le groupe aspirine a été rapportée (+ 17%, NS) (tableau 1). Lorsque la population diabétique de cette étude est analysée en fonction du sexe, la réduction sous aspirine du risque d'infarctus du myocarde fatals et non fatals apparaît plus marquée chez les hommes que chez les femmes (risque relatif : 0,74 vs 0,91, respectivement). Par contre, le risque relatif d'AVC paraissait plus élevé chez les femmes que chez les hommes (risque relatif : 1,31 vs 1,07, respectivement).

**Tableau 1.** Caractéristiques et principaux résultats de trois études de prévention primaire des maladies cardiovasculaires (CV) réalisées avec l'aspirine chez les patients diabétiques

Les études HOT et PPP représentent des analyses post-hoc IC = intervalle de confiance. NS : non significatif. ND : non disponible

ETUDES	ETDRS <sup>18</sup>	HOT <sup>20</sup>	PPP <sup>21</sup>
Diabétiques (Homme/Femme)	3711 (2096/1615)	1501 (ND/ND)	1031 (497/534)
Dose aspirine (mg/jour)	650	75	100
Suivi (années; moyenne, extrêmes)	5 (4-9)	3,8 (3,3-4,9)	3,7(3,1-4,3)
Hasard ratio (aspirine vs placebo)			
- Evénements CV totaux	0,90 (IC à 99%, 0,74 - 1,09) NS	0,85 (IC à 95%, 0,73 - 0,99) p = 0,03	0,89 (IC à 95%, 0,62 - 1,26) NS
- Infarctus myocardiques	0,83 (IC à 99%, 0,65 - 1,04) p = 0,04	0,64 (IC à 95%, 0,49 - 0,85) p = 0,002	0,49 (IC à 95%, 0,17 - 1,40) NS
- Accidents vasculaires cérébraux	1,17 (IC à 99%, 0,79 - 1,73) NS	0,98 (IC à 95%, 0,78 - 1,24) NS	0,89 (IC à 95%, 0,36 - 2,17) NS

#### *Etudes générales avec analyse post-hoc des patients diabétiques*

La plupart des études de prévention primaire des maladies CV publiées ne comportaient qu'un nombre limité ou non précisé de patients diabétiques,<sup>2</sup> y compris dans la grande étude spécifiquement consacrée à la femme, la Women Health Study.<sup>19</sup> Parmi les études de prévention dans la population générale, seules les études HOT<sup>20</sup> et Primary Prevention Project<sup>21</sup> ont étudié la réponse du sous-groupe de patients diabétiques de façon plus spécifique en raison d'un nombre de sujets présentant cette maladie plus élevé (tableau 1). L'étude HOT, testant l'effet d'un meilleur contrôle tensionnel et/ou d'un traitement antiagrégant par aspirine (75 mg/jour), comportait 1501 patients diabétiques.<sup>20</sup> Le traitement par aspirine a entraîné une diminution importante de la mortalité CV (-15% ; p = 0,03) et du nombre d'infarctus (- 36% ; p = 0,002). La sous-analyse révèle une protection comparable chez les patients diabétiques et non diabétiques, qu'ils soient coronariens ou non. Par contre, le bénéfice apporté par la réduction de pression artérielle était supérieur chez les patients diabétiques.

Le bras principal de l'étude Primary Prevention Project était composé de 4495 personnes dont 742 patients diabétiques, testant l'effet de la vitamine E et/ou de l'aspirine (100 mg/jour) vs un placebo.<sup>21</sup> Parallèlement à ce groupe principal, le

recrutement a été étendu pour aboutir à un groupe composé de 1031 patients diabétiques de type 2, âgés de L 50 ans, qui ont suivi le même protocole et fait l'objet d'une publication spécifique.<sup>22</sup> Il faut rappeler que cette étude avait dû être arrêtée prématurément après 3,7 ans en raison de la diminution du nombre d'événements CV observés dans la population totale traitée par aspirine par rapport au placebo. Chez les 1031 patients diabétiques, la réduction de l'incidence du critère combiné (décès CV, infarctus et AVC) n'atteignait pas la signification statistique (- 10%, NS) dans le groupe aspirine par rapport au groupe placebo. Il en était de même pour la réduction des événements CV totaux (- 11%, NS) et il existait même une augmentation non significative des décès CV (+ 23%, NS). Chez les sujets non diabétiques, les modifications correspondantes étaient respectivement de - 41%, - 31% et - 68%, différences toutes hautement significatives en faveur de l'aspirine. Ces résultats post-hoc suggèrent donc une protection moindre par l'aspirine chez les patients diabétiques comparés aux personnes non diabétiques. Ils doivent cependant être interprétés avec prudence vu la relative faible puissance statistique atteinte par cette étude dans le sous-groupe diabétique. Quoi qu'il en soit, les résultats en demi-teinte de cette étude imposent la réalisation de nouveaux essais avec l'aspirine dans cette population spécifique.

#### *Etudes en cours chez le patient diabétique*

Plusieurs études visant à évaluer l'efficacité de l'aspirine sont actuellement en cours spécifiquement dans la population diabétique. Il est intéressant de noter que toutes ont adopté la dose de 100 mg par jour d'aspirine.

L'essai POPADAD (Prevention Of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease) et l'essai J-PAD (Japanese Primary prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) sont les deux études les plus avancées et leurs résultats sont attendus en 2006-2007. La plus importante est cependant l'étude ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes). En effet, cet essai prospectif contrôlé vs placebo concerne environ 10 000 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, des deux sexes, âgés d'au moins de 40 ans, sans signes de maladies vasculaires. Il vise à démontrer si une faible dose d'aspirine (100 mg/jour) et/ou d'acide gras oméga-3 permet de réduire la mortalité CV et si ce bénéfice surpasse le risque de saignement. L'étude a débuté en 2004 et a prévu un suivi moyen de cinq ans. Les résultats de cet essai, le plus vaste réalisé chez les patients diabétiques, sont attendus avec impatience car ils devraient enfin apporter une réponse décisive quant à l'effet de protection CV réelle de l'aspirine en prévention primaire dans cette population spécifique.<sup>1</sup>

#### **Résistance a l'aspirine dans la population diabétique ?**

La confrontation des résultats dans la population générale et dans la population diabétique suggère une moins bonne protection prodiguée par de faibles doses d'aspirine en présence d'un diabète, en prévention secondaire comme en prévention primaire.<sup>23</sup>

En prévention secondaire, une méta-analyse récente de six études montre que la diminution du risque d'événements CV chez le patient diabétique (n = 4,961 au total) est de 7% alors qu'elle atteint 25% parmi la population générale de patients à risque de maladies CV.<sup>2</sup> Il a été suggéré que la combinaison d'autres thérapies, fréquemment utilisées chez les patients diabétiques et connues pour leurs effets protecteurs cardiovasculaires (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, thiazolidinediones), pourrait améliorer l'efficacité antithrombotique de l'aspirine dans cette population.<sup>23</sup>

En prévention primaire, seules les études ETDRS, HOT et Primary Prevention Project<sup>15,17,18</sup> ont comporté une analyse spécifique de l'effet de l'aspirine chez le patient diabétique avec, nous l'avons vu (tableau 1), des résultats assez mitigés. Les nouveaux essais cliniques en cours, dont la vaste étude prospective ASCEND, devraient apporter des éléments permettant de déterminer le bénéfice réel de l'aspirine, à la posologie usuelle de 100 mg/jour, chez les personnes diabétiques et de mieux guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques dans cette population à haut risque CV.

Les causes d'une moindre protection par l'aspirine en présence d'un diabète sucré n'apparaissent pas encore clairement et plusieurs mécanismes ont été proposés.<sup>23</sup> La «résistance à l'aspirine» est une des hypothèses avancées, bien que le concept même de «résistance à l'aspirine» fasse toujours l'objet de discussion.<sup>24,25</sup> Une telle «résistance à l'aspirine» a été mise en évidence par un test d'agrégation plaquettaire in vitro chez 21,7% des patients diabétiques de type 1 et chez 16,2% des patients diabétiques de type 2.<sup>26</sup> Elle pourrait résulter d'une augmentation de la glycation de protéines chez le patient diabétique, effet qui serait associé à une diminution de l'acétylation de protéines par l'aspirine et donc à une diminution de la sensibilité des plaquettes vis-à-vis de l'agent antiagrégant.<sup>27</sup> La durée de vie inférieure des plaquettes des patients diabétiques pourrait aussi participer à une moindre protection par l'aspirine dans cette population ; en effet, le renouvellement plus rapide des plaquettes ne permettrait pas une inhibition complète de la cyclo-oxygénase avec les faibles doses habituellement utilisées d'aspirine.<sup>28</sup> Si tel est le cas, cela pourrait justifier l'utilisation d'une posologie plus élevée d'aide acétylsalicylique chez les patients diabétiques que la dose habituellement recommandée de 75-100 mg par jour, éventuellement jusque 300 mg par jour comme suggéré récemment par les résultats d'études in vitro.<sup>29,30</sup> Une autre alternative pourrait être de renforcer le traitement antiagrégant plaquettaire en combinant aspirine et clopidogrel. Il a cependant été montré que la résistance à l'effet pharmacologique antiagrégant est également présent in vitro chez des patients diabétiques de type 2 sous cette association.<sup>31</sup> L'étude CHARISMA, récemment publiée, a comparé l'apport du clopidogrel 75 mg par rapport à l'aspirine 75-162 mg par jour dans une cohorte de 3284 patients en prévention primaire,

combinant plusieurs facteurs de risque d'athéromatose, dont 2655 (soit 81% de l'effectif) avaient un diabète sucré.<sup>32</sup> Les résultats en termes de prévention des événements cardiovasculaires majeurs n'ont pas montré de supériorité de l'association aspirine-clopidogrel par comparaison à l'aspirine seule. Enfin, d'un point de vue clinique, il est important de noter que l'hyperglycémie, et donc le mauvais contrôle métabolique, semble aggraver la «résistance à l'aspirine» chez le patient diabétique.<sup>33,34</sup> Ces observations représentent un argument supplémentaire pour viser la meilleure équilibration glycémique possible dans cette population à risque vasculaire élevé.

### Recommandations actuelles

L'aspirine occupe une place de choix dans toutes les recommandations de prévention primaire des événements cardiovasculaires, tant dans la population générale, aux Etats-Unis<sup>15</sup> comme en Europe,<sup>35</sup> que dans la population diabétique.<sup>14,16</sup> Dans les recommandations de l'American Diabetes Association,<sup>14</sup> la prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 qui ont un risque élevé de maladie CV. Le risque élevé de maladies CV est défini par un âge supérieur à 40 ans et la présence d'hypertension, de tabagisme actif, de dyslipidémies ou d'une microalbuminurie ainsi que d'antécédents familiaux de maladies CV. L'aspirine peut également être recommandée chez les patients diabétiques plus jeunes, entre 30 et 40 ans, s'ils cumulent plusieurs facteurs de risque CV. Selon les dernières recommandations du groupe de travail de la Société française de cardiologie et de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) concernant la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue, il y a une indication à prescrire de l'aspirine à dose modérée chez la personne diabétique avec au moins deux facteurs de risque, notamment une hypertension artérielle (niveau de preuve B), et systématiquement en prévention secondaire en l'absence de contre-indication.<sup>16</sup> La dose recommandée est généralement de 75 à 100 mg/jour, même si une dose supérieure, allant jusqu'à 160 mg/jour, peut être utilisée. Au vu de ces différentes interrogations et des lacunes actuelles de la médecine factuelle, il ne fait aucun doute que la recherche doit se poursuivre pour mieux apprécier l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'aspirine spécifiquement dans cette population diabétique.<sup>36</sup>

### Conclusions

Alors que le patient diabétique est classiquement reconnu comme un sujet à haut risque cardiovasculaire (en particulier la femme diabétique), paradoxalement peu de données sont disponibles au sujet de la prévention primaire par l'aspirine dans cette population. Les observations publiées suggèrent cependant que la diminution du risque CV apportée par l'aspirine serait moins marquée parmi la population diabétique, peut-être en raison d'une résistance à l'aspirine plus fréquente dans ce groupe de patients. Néanmoins, chez les personnes diabétiques, le médicament antiagrégant préconisé en première intention reste l'acide acétylsalicylique dans toutes les recommandations internationales. La dose habituellement préconisée de 75-100 mg par jour dans la population générale devrait éventuellement être augmentée à 160-300 mg par jour chez les personnes diabétiques. Cependant, la médecine factuelle ne peut apporter actuellement les éléments de preuve pour soutenir cette hypothèse et les quelques études en cours dans la population diabétique testent uniquement une posologie de 100 mg/jour. Compte tenu de la relation bien connue entre les effets indésirables et la posologie de l'aspirine,<sup>1</sup> il est essentiel de rappeler l'importance de toujours évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire ce type de médicament, a fortiori en prévention primaire.

### Bibliographie

- 1 \*\* Patrono C, Garcia Rodriguez L, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
- 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. *Br Med J* 2002;324:71-86.
- 3 \*\* Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
- 4 Barrett-Connor E, Giordina EG, Gitt AK, et al. Women and heart disease : The role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2004;164:934-42.
- 5 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
- 6 Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-7.
- 7 Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- 8 Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type-2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ;24:1476-85.
- 9 \* Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26:2181-8.
- 10 Nowak SN, Jaber LA. Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease in diabetics. *Ann Pharmacother* 2003;37:116-21.
- 11 Krein SL, Vijan S, Pogach LM, et al. Aspirin use and counselling about aspirin among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:965-70.
- 12 Persell SD, Baker DW. Aspirin use among adults with diabetes. Recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med* 2004;164:2492-9.
- 13 Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*

2005;28:514-20.

14 American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S72-3.

15 Pearson TA, Steven N, Blair SN, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Circulation* 2002;106:388-91.

16 Charbonnel B, Bouhanick B, Le Feuvre C et le Groupe de travail. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2004;97:229-49.

17 U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events : Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136: 157-60.

18 ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.

19 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-304.

20 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.

21 Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk : A randomised trial in general practice. *Lancet* 2001 ;357:89-95.

22 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.

23 \*\* Evangelista V, Totani L, Rotondo S, et al. Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes : How to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005;93:8-16.

24 Patrono C. Insulin resistance : Definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1710-3.

25 Hanjic C, Frishman WH, Lerner RG. Aspirin resistance : Mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev* 2006;14:18-25.

26 Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, et al. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:567-70.

27 Watala C, Pluta J, Golanski J, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 2005; 83:148-58.

28 Watala C, Boncler M, Gresner P. Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep* 2005;57(Suppl):42-58.

29 Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, et al. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res* 2005; 116:465-70.

30 Takahashi S, Ushida M, Komine R, et al. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res*, available online 21 June 2006.

31 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.

32 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

33 De La Cruz JP, Arrebola MM, Villalobos MA, et al. Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendothelium interaction. *Eur J Pharmacol* 2004;484:19-27.

34 Watala C, Golanski J, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) - its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113:101-13.

35 Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.

36 Hennekens CH, Knatterud GL, Pfeffer MA. Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes. Clinical and research challenges. *Diabetes Care* 2004;27:2752-4

\* à lire \*\* à lire absolument