

LES INHIBITEURS DU FONCTIONNEMENT PLAQUETTAIRE COMME MOYEN DE PRÉVENTION DE LA THROMBOSE ARTÉRIELLE CHEZ LE DIABÉTIQUE

par

T. LECOMPTE¹

Le diabète sucré entraîne un risque de pathologie artérielle. Les plaquettes sont toujours considérées, de manière générale, comme un acteur essentiel de la thrombogénèse artérielle, et sont peut-être, à côté d'autres facteurs, l'un des éléments de l'athérogenèse. La recherche sur le thème du fonctionnement plaquettaire au cours du diabète, très active dans les années 70 [1, 2], a cependant marqué le pas depuis. Il n'est toujours pas fermement établi que le diabète soit responsable d'un "hyperfonctionnement" plaquettaire particulier qui contribue aux complications vasculaires. Plus gênante est l'absence d'explication moléculaire claire, établie ou seulement plausible, à un tel état (un lien entre le diabète et le fonctionnement plaquettaire). Les recherches moléculaires de ces dernières années dans le domaine du rôle des plaquettes dans l'athéromatose en général se sont orientées vers l'influence des variations génétiques des principales glycoprotéines de membrane impliquées dans les réactions d'adhérence cellulaire [3].

Les outils dont nous disposons restent très imparfaits, malgré l'utilisation croissante de la cytométrie en flux, essentiellement parce que tout prélèvement et toute manipulation d'un spécimen sanguin est susceptible de conduire à une activation plaquettaire *in vitro*, à laquelle les tests sont d'autant plus exposés qu'ils sont plus sensibles, et que nous sommes incapables de distinguer d'une authentique activation *in vivo* [4].

Une implication des plaquettes dans la microangiopathie a été fortement suspectée [1], ce qui a conduit à la réalisation d'essais thérapeutiques [5-7] ; n'ayant pas clairement confirmé l'hypothèse, ils n'ont pas débouché sur une prévention validée de cette complication par un inhibiteur du fonctionnement plaquettaire (IFP). La manière par laquelle les plaquettes pourraient intervenir à la fois dans la macro- et la micro-angiopathie diabétique reste mystérieuse. Si des données récentes suggèrent fortement le rôle d'une anomalie du métabolisme du facteur Willebrand [8] dans l'apparition d'une microangiopathie thrombotique idiopathique [9], ce phénomène paraît très différent de ce qui peut survenir au niveau de la microcirculation du diabétique ou d'une plaque d'athérome, et un chevauchement entre ces pathologies n'a pas été relevé. Des anomalies du facteur Willebrand plasmatique ont été décrites il y a 25 ans déjà [10], mais elles sont plus interprétées comme un signe de modifications endothéliales, qui s'observe d'ailleurs dans beaucoup d'autres pathologies avec atteinte vasculaire, non seulement athéromateuse mais aussi au cours d'états aussi variés que la sclérodémie systémique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, etc.

Beaucoup d'études cliniques d'intervention thérapeutique ont été réalisées avec les IFP et elles valident en revanche l'utilisation d'IFP en prévention de la thrombose artérielle compliquant l'athérosclérose, mais aucune ne s'est intéressée spécifiquement aux diabétiques...

¹Service d'Hématologie biologique (hémostase), CHU et Faculté de Médecine de Nancy, 54035 Nancy.

PRESENTATION DES MEDICAMENTS AVEC EFFETS INHIBITEURS PLAQUETTAIRES ET INDICATION CARDIOVASCULAIRE DISPONIBLES EN FRANCE

Les médicaments IFP suivants ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France comme anti-thrombotiques [11, 12] : aspirine (tableau I), flurbiprofène, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel (tableau II), abciximab, eptifibatide et tirofiban.

TABLEAU I. — SPECIALITES DISPONIBLES EN FRANCE CONTENANT DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE – AAS – (OU UN PRECURSEUR), ET AYANT UNE AMM CARDIOVASCULAIRE

MOLECULE(S)	GALENIQUE	NOM DE SPECIALITE (ET QUANTITE D'AAS)	AMM	POSOLOGIE
Acétyl salicylate de lysine	Poudre (sel de lysine) pour solution buvable	Kardégic 75, 160, 300 mg	Prévention secondaire après un accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose Réduction de l'occlusion des greffons veineux de pontage aortocoronaire <i>Pour 75 mg : en dehors du contexte de l'urgence</i>	75, 160, 300 mg en une prise par jour
AAS	Gélules, AAS micro-encapsulé à l'éthylcellulose	Aspirine UPSA 325 mg	Prévention secondaire après un accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose Réduction de l'occlusion des greffons veineux de pontage aortocoronaire	Une prise par jour
Carbasalate (AAS)	Poudre effervescente (carbasalate calcique*) pour solution buvable	Cardio-solupsan 160 mg	Réduction du risque de mortalité à la suite immédiate d'un infarctus du myocarde <i>Le traitement doit débiter dès les premiers signes et être poursuivi pendant au moins 5 semaines</i>	Une prise par jour
Carbasalate (AAS)	Poudre en sachet	Cardio-solupsan 100 mg	Prévention secondaire <i>En dehors du contexte de l'urgence</i>	Une prise par jour
AAS	Poudre (sel de sodium) pour solution buvable	Catalgine 0,25 g	Réduction du risque de mortalité à la suite immédiate d'un infarctus du myocarde <i>Le traitement doit débiter dès les premiers signes et être poursuivi pendant au moins 5 semaines</i>	Une prise par jour
AAS + dipyridamole	AAS en comprimé et microgranules de dipyridamole, dans une gélule	Asasantine dans chaque gélule 25 mg AAS + 200 mg dipyridamole	Prévention de l'accident ischémique cérébral après un AIC transitoire ou constitué, lié à l'athérosclérose, et datant de moins de 3 mois	1 gélule matin et soir

AAS = acide acétylsalicylique.

(*) sel composé de deux molécules d'AAS réunies par un atome de calcium et stabilisées par une molécule d'hydroxyde de sodium. Elles dissolvent très rapidement et libèrent des ions acétylsalicyli-

TABLEAU II. — SPECIALITES INHIBITRICES PLAQUETTAIRES AUTRES QUE CELLES CONTENANT DE L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE ET ADMINISTREES PER OS

MOLECULE	GALENIQUE	NOM DE SPECIALITE	AMM	POSOLOGIE
Dipyridamole	comprimé	Persantine 75 plusieurs génériques	Prothèses valvulaires mécaniques, en association avec les anticoagulants oraux	3 comprimés par jour
Flurbiprofène	comprimé	Cébutid 50	Prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction, quand un traitement par aspirine est temporairement contre-indiqué	Un comprimé de 50 mg matin et soir
Ticlopidine	comprimé	Ticlid	Après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose Artériopathie athéroscléreuse des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente Endoprothèse coronaire, en association à l'aspirine	250 mg matin et soir
Clopidogrel	comprimé	Plavix	Réduction des événements liés à l'athérosclérose après manifestations cliniques d'athérosclérose (...)	Un comprimé de 75 mg/jour

Les IFP sont essentiellement utilisés pour la prévenir la thrombose artérielle compliquant l'athérosclérose [13, 14]. L'acide acétylsalicylique est le plus ancien et le moins coûteux des IFP ayant une action préventive cardiovasculaire (artérielle) [15]. Les IFP actuellement disponibles ont des limites :

- ils ont tous des effets indésirables propres, certains graves mais rares, d'autres relativement fréquents et de faible gravité mais pouvant être suffisamment gênants pour être la cause d'interruption du traitement ;
- ils augmentent le saignement ;
- ils ne préviennent qu'une partie des accidents thrombotiques artériels.

De plus, ils ne semblent pas capables de limiter la resténose après revascularisation endo-artérielle [16].

Pour ces raisons de nouvelles molécules sont recherchées, et l'évaluation de combinaisons se poursuit : combinaison de 2 IFP dont les mécanismes d'action paraissent complémentaires, ou combinaison d'un IFP avec un traitement anticoagulant ; à la phase aiguë de la maladie athéro-thrombotique, il s'agit même de tri- ou quadri-thérapies, par exemple activateur du plasminogène + héparine de bas poids moléculaire + anti-agrégant vrai, direct + aspirine. L'association la plus utilisée actuellement est celle d'une thiénopyridine avec l'aspirine [17] dans les semaines qui suivent l'implantation d'une prothèse endocoronaire [18, 19].

Les IFP utilisés per os partagent un certain risque hémorragique, globalement modeste [13] mais difficile à gérer en cas d'acte vulnérant [20], du fait de l'absence d'antidote simple et bien validé ; ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'antécédent hémorragique, ou de tendance hémorragique cliniquement identifiable. Les IFP ne requièrent pas, dans l'état actuel des connaissances, une surveillance biologique de leur retentissement sur l'hémostase primaire.

NOTIONS SUR LE MECANISME D'ACTION [11, 13]

Les IFP peuvent freiner le fonctionnement plaquettaire soit en inhibant un système activateur (thromboxane, ADP), soit en stimulant un ou plusieurs systèmes anti-activateurs. Une nouvelle classe inhibe une fonction particulière et capitale aussi bien dans l'hémostase que dans la thrombose : l'agrégation.

Voie du thromboxane

Aspirine et flurbiprofène inhibent profondément (plus de 95 %) la capacité plaquettaire de synthèse des prostaglandines et du thromboxane, en agissant sur l'enzyme PGH-synthase appelée souvent cyclo-oxygénase, ou COX, en référence à l'une de ses actions (la cyclisation de l'acide gras précurseur). Il n'y a toujours pas d'inhibiteur spécifique du thromboxane (inhibiteur de la thromboxane synthase ou antagoniste au niveau du récepteur pour le thromboxane) qui ait fait la preuve de son efficacité clinique.

Voie de l'ADP

Ticlopidine et clopidogrel appartiennent à la même famille chimique (thiénopyridines) et inhibent, seulement partiellement, l'activation par l'adénosine diphosphate (ADP) [21]. Un ou plusieurs métabolites des thiénopyridines (ticlopidine et clopidogrel), formés au niveau du foie et de courte durée de vie, agissent au niveau de l'un des récepteurs de l'ADP sélectivement présent au niveau de la lignée mégacaryocytoplaquettaire ; ce récepteur est impliqué dans le renforcement de l'activation conduisant à une agrégation complète et stable. Une diminution de la concentration du fibrinogène [22] et une augmentation de celle du cholestérol [13] ont été décrites lors des traitements avec ticlopidine, ce qui suggère la possibilité d'un effet sur les hépatocytes eux-mêmes ; dans le rapport de l'étude CAPRIE, étude consacrée à clopidogrel [23], il est indiqué qu'il n'y a pas eu de variation "cliniquement significative" de la concentration de cholestérol.

De nouveaux inhibiteurs de la stimulation plaquettaire par l'ADP, dont l'effet serait tout à la fois réversible et moins sujet à d'importantes variations inter-individuelles et peut-être intra-individuelles, sont en développement. Cette recherche devrait être facilitée par la connaissance récente de la structure moléculaire des récepteurs.

Effet irréversible de certains IFP

L'effet des thiénopyridines et de l'aspirine est irréversible ; il se prolonge bien au-delà de la présence du médicament dans l'organisme, et le retour à l'état initial est obtenu après le complet renouvellement des plaquettes circulantes par des plaquettes qui n'ont jamais été exposées à l'IFP, qui nécessite la durée de vie des plaquettes (de 7 à 10 jours).

Systèmes anti-activateurs physiologiques

La dipyridamole pourrait inhiber le fonctionnement plaquettaire en stimulant indirectement un système physiologique anti-activateur, celui de l'adénosine, et/ ou en potentialisant un autre système, celui du monoxyde d'azote.

Il existe un analogue stable de la prostacycline (prostaglandine physiologique anti-activatrice plaquettaire), qui s'administre par voie intraveineuse (iloprost), et qui a comme indication le traitement des ischémies graves des membres inférieurs, de nature athéro-thrombotique, et non accessibles à un geste de revascularisation [24]. Des analogues qui peuvent être administrés per os sont en développement, comme bérapirostat [25-27]. Un inhibiteur d'une phosphodiesterase, cilostazol [28, 29], peut également être rangé dans cette rubrique.

Anti-agrégants vrais, ou " anti-IIb/IIIa "

Il existe enfin des inhibiteurs directs de l'agrégation, qui sont les seuls à mériter le terme d'" anti-agrégant ". Ils sont tous administrés par voie intra-veineuse à la phase aiguë de l'athérombose coronaire : abciximab, eptifibatide, et tirofiban [30, 31]. Ils se lient au complexe glycoprotéique GP IIb/IIIa (souvent appelés pour cette raison " anti-IIb/IIIa "), qui est le site de liaison, après activation plaquettaire, de protéines impliquées dans les réactions d'adhérence cellulaire, comme le fibrinogène pour l'adhérence plaquette-plaquette, c'est-à-dire l'agrégation. Abciximab est le fragment Fab d'un anticorps monoclonal murin (7E3) dirigé contre GP IIb/ IIIa, monoclonal chimère, humanisé. Eptifibatide et tirofiban sont de plus petites molécules, la première heptapeptide cyclique, la seconde peptidomimétique. Le complexe GPIIb/IIIa (β_3 -intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) n'est exprimé que par les plaquettes et leurs précurseurs de la moelle hématopoïétique, les mégacaryocytes, mais abciximab se lie à la glycoprotéine IIIa, sous-unité β partagée

avec l'autre β_3 - intégrine qu'est le récepteur pour la vitronectine, et qui est exprimée par des cellules de la paroi vasculaire. Cette non-sélectivité qui est particulière à cet " anti- IIb/IIIa " a peut-être une incidence clinique, mais cela n'est pas démontré.

L'avenir des " anti-IIb/IIIa " administrables per os est incertain, les premiers grands essais ayant donné des résultats décevants, voire inquiétants [32-34].

QUELQUES COMMENTAIRES COMPLEMENTAIRES SUR ASPIRINE

Posologie

L'administration per os réalise une inhibition préférentielle de la synthèse plaquettaire de TX, avec des doses moyennes (325 mg) ou faibles (moins de 100 mg) ; néanmoins même aux plus faibles doses il persiste une inhibition de la synthèse de prostacycline [13]. Les plus petites doses s'étant révélées cliniquement efficaces sont indiquées dans le tableau III.

TABLEAU III. — DOSE ETUDIEE D'ASPIRINE LA PLUS FAIBLE ET DEMONTREE EFFICACE POUR DIFFERENTES PATHOLOGIES VASCULAIRES

SITUATION CLINIQUE	ESSAI	DOSE QUOTIDIENNE ETUDIEE (MG)
Hypertension artérielle systémique	HOT	75
Angor stable	SAPAT	75
Angor instable	RISC	75
Phase aiguë de l'infarctus du myocarde	ISIS-2	160
Accidents ischémiques cérébraux (AIT et AIC)	ESPS-2	50
Phase aiguë de l'ischémie cérébrale	CAST	160
HOT [51] ; SAPAT [95] ; RISC [96] ; ISIS-2 [71] ; ESPS-2 [49] ; CAST [61].		

Les essais thérapeutiques ayant comparé 2 doses d'aspirine ne sont pas très nombreux : étude UK-TIA [35], comparant 300 mg et deux prises quotidiennes de 600 mg, à un groupe placebo, comme prévention secondaire cérébrovasculaire ; étude Dutch TIA [36], comparant 30 et 283 mg chez des sujets ayant eu un accident ischémique cérébral transitoire ou mineur ; étude ACE de prévention des accidents ischémiques liés à une endartériectomie de la carotide [37], avec quatre doses quotidiennes : 81, 325, 650 et 1 300 mg ; étude de l'administration des Veterans américains de prévention de l'occlusion de pontages aorto-coronaires veineux enfin [38], où 325 mg en une ou trois prises quotidiennes ont été comparés. Les résultats obtenus sont apparus très voisins entre les doses comparées. Sur la base de comparaisons indirectes surtout, la collaboration des meneurs d'essais avec inhibiteurs plaquettaires [39] n'a pas mis en évidence de différence entre trois groupes de doses : faible (75 mg), moyenne (160-325 mg), ou forte (500-1 500 mg).

Il n'y a toujours pas unanimité en faveur d'une dose minimale d'aspirine ; en particulier certains experts neurologues soutiennent toujours que des doses plus élevées peuvent être plus efficaces [37]. À l'opposé la possibilité d'une interaction négative, chez les insuffisants cardiaques, avec les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine suggère l'utilisation de faibles doses d'aspirine dans ces cas [40]. Cette interaction ne semble pas exister en l'absence d'insuffisance cardiaque, comme le suggère par exemple l'étude APRES comparant un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec un placebo après revascularisation coronaire chez des angineux chroniques, tous traités par aspirine [41]. La méta-analyse de 4 grands essais avec administration précoce, après un infarctus du myocarde, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est en faveur d'un bénéfice sur les 30 premiers jours qu'un traitement par aspirine soit entrepris ou non [42], mais ceci fait l'objet d'une vive controverse [43].

Galénique

Les médicaments à base d'aspirine ayant en France une AMM cardiovasculaire (voir tableau I) sont souvent des formulations particulières. Les données établissant que l'effet pharmacologique élémentaire est atteint ne sont pas accessibles. À notre connaissance seul le sel calcique stabilisé par de l'urée a fait l'objet d'études cliniques [36, 44, 45].

Résistance ?

Des éléments ont été rapportés indiquant que chez certains sujets le retentissement de la prise d'aspirine sur les fonctions plaquettaires étudiées ex vivo est moins important qu'attendu et habituellement observé [46]. Le terme de "résistance" a même été proposé. Plusieurs explications sont possibles :

- une non-observance non déclarée ;
- une accélération du renouvellement plaquettaire ;
- une activation plaquettaire très peu dépendante du système d'amplification reposant sur le TX ;
- une prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien classique, qui est susceptible d'empêcher le transfert du groupement acétyl de l'aspirine sur la PGH-synthase.

Ces intéressantes observations de "résistance" attendent une confirmation rigoureuse et surtout une démonstration claire de leur importance pratique. Pour certains, l'emploi d'une dose plus élevée d'aspirine pourrait être envisagé en cas de "résistance" mise en évidence ex vivo. Le remplacement de l'aspirine par un IFP anti-ADP est une autre possibilité, qui est aujourd'hui considérée en cas d'échec clinique, ou d'effet indésirable, à l'exclusion d'un saignement d'origine autre que gastrique [13].

EFFETS CLINIQUES DANS LEUR ENSEMBLE

Efficacité antithrombotique

Les IFP sont indiqués pour la prévention et la limitation de la thrombose de localisation artérielle. Un travail méta-analytique d'envergure, incluant des essais avec aspirine et d'autres produits divers, a été publié en 1994 [39, 47] ; il a inclus les études closes en mars 1990, soit il y a 10 ans et plus.

Le premier volet de cette méta-analyse dite de l'APTC a traité de la question du bénéfice cardiovasculaire d'un traitement IFP per os prolongé (durée prévue d'un mois au moins) [39]. Elle donne une estimation chiffrée globale de ce bénéfice, ainsi qu'une estimation détaillée selon :

- le type d'événement prévenu, à savoir mortalité globale, mortalité considérée comme de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux, ou "strokes", non mortels ;
- le critère d'inclusion.

Le groupe de sujets considérés comme étant à haut risque comprend essentiellement : des malades à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, ou en angor instable ; des malades avec antécédent d'infarctus, de revascularisation coronaire, etc. ; avec antécédent d'ischémie cérébrale symptomatique. Il comprend aussi un groupe disparate de malades avec fibrillation auriculaire, pathologie valvulaire cardiaque, atteinte artérielle des membres inférieurs, et des dialysés chroniques ; et enfin un groupe, modeste, de 687 malades entrés spécifiquement sous la rubrique "diabète".

Les sujets traités seulement par aspirine représentent les deux tiers environ de ceux rangés dans le groupe "haut risque" : 22 471 de 36 536 ; ils se répartissent en 3 groupes d'importance inégale selon la dose quotidienne (en mg) : 9 223 traités avec une forte dose (500-1 500), 11 808 avec une dose moyenne (160-325), et seulement 1 440 avec une dose faible (essentiellement 75 ou 150). À quoi il faut ajouter 7 125 sujets traités par une association de dipyridamole, ou de sulphinpyrazone, à l'aspirine.

Globalement il est estimé par cette analyse qu'un traitement IFP réduit, chez les sujets considérés à fort risque, d'un tiers la survenue d'événements graves mais non mortels, et d'un sixième la mortalité dite vasculaire.

Les bénéfices absolus en terme d'événements ischémiques critiques évités grâce à un traitement prolongé ont été chiffrés de la manière suivante, rapportés à 10 000 sujets traités :

- 400 en 2 ans de traitement lorsqu'il existe un antécédent d'infarctus du myocarde ;
- 400 en 3 ans de traitement lorsqu'il existe un antécédent d'ischémie cérébrale clinique ;
- 200 en 1 an de traitement chez des malades jugés comme étant à haut risque artériel, en dehors des deux cas de figure ci-dessus ;
- et seulement 40 en 5 ans de traitement selon les études de prévention dite primaire dont les résultats étaient disponibles à l'époque de cette méta-analyse, le seuil de la significativité statistique n'étant pas atteint.

Fait important, cette méta-analyse suggère donc fortement que le bénéfice est d'autant plus grand que le risque thrombotique est élevé [13, 39].

Les principaux essais thérapeutiques de prévention secondaire au long cours effectués plus récemment sont synthétiquement présentés dans le tableau IV. Les essais de prévention dite primaire sont résumés dans le tableau

V. Dans ces essais, la durée maximale de traitement n'est au plus que de quelques d'années ; il n'y a toutefois pas d'argument pour penser qu'il existe une atténuation de l'effet antithrombotique en fonction du temps (sur une durée d'observation de 3-4 ans) [39]. Il apparaît à la lecture de ces tableaux l'absence d'étude spécifique aux diabétiques, sauf une exception.

TABLEAU IV. — PRINCIPALES ETUDES *récentes* (ANNEES 1990) DE PREVENTION *secondaire* ET *au long cours* CONSACREES AUX IFP, A L'EXCLUSION DES CARDIOPATHIES EMBOLIGENES

INCLUSION	TRAITEMENT (DOSE QUOTIDIENNE)	REFERENCE	RESULTAT PRINCIPAL
Infarctus revascularisé	Flurbiprofène 50 mg 2, débuté dans les 48 premières heures et pendant 6 mois	CEPRIM	Diminution du risque de récurrence
Infarctus revascularisé avec succès par streptokinase ou éminase	Aspirine 325 mg <i>ou</i> AVK pendant 3 mois	APRICOT	Aspirine plutôt supérieure
Infarctus revascularisé par éminase	Aspirine 150 mg <i>ou</i> AVK pendant 3 mois	AFTER	Pas de différence pour la mortalité combinée à la récurrence, mais excès d'hémorragies pour AVK
Infarctus	Aspirine seule, 160 mg ; <i>ou</i> 80 mg avec warfarine 1 ou 3 mg, pendant 14 mois (médiane)	CARS	Les combinaisons ne sont pas supérieures
Angor d'effort	Aspirine 325 mg 1 jour/ 2 pendant en moyenne 60 mois	PHS, sous-groupe	Réduction du risque d'infarctus
Angor d'effort	Aspirine 75 mg pendant 50 mois en moyenne	SAPAT	Réduction du risque combiné d'infarctus et de mort subite
AIT et AIC cérébraux les 3 mois précédents	Aspirine 75 mg pendant 32 mois en moyenne	SALT	Réduction du risque combiné de récurrence et de décès Excès d'hémorragies, y compris graves
AIT et AIC cérébraux les 3 mois précédents	Plan factoriel : aspirine 25 mg 2 et dipyridamole LP 200 mg 2 <i>ou</i> placebos correspondants	ESPS-2	Réduction du risque de récurrence
AIT et AIC cérébraux sans cardiopathie emboligène	Aspirine 30 mg <i>ou</i> AVK	SPIRIT	Pas de différence pour le critère combiné récurrence et infarctus, mais excès d'hémorragies pour AVK
Endartériectomie carotide	Aspirine 75 mg, <i>débuté la veille</i> , poursuivi 6 mois	Lindblad et coll.	Réduction des AIC
Endartériectomie carotide	Aspirine 81, 325, 650 et 1 300 mg/j commencé <i>avant</i> l'intervention, pour suivi 3 mois ; pas de groupe placebo	ACE	Critère combiné AIC + infarctus + décès plus faible dans groupe des deux plus faibles doses
Pontages veineux fémoro-poplités et fémoro-tibiaux	Ticlopidine 250 mg 2 pendant 2 ans, <i>débuté en post-opératoire</i> (entre le	ETFPF	Augmentation du nombre de sujets en vie avec un pontage perméable

†

Une autre méta-analyse a porté sur 16 essais (pour un total 55 462 participants), avec une réduction de la dose d'aspirine dans les essais les plus récents, et mélangeant tous les types de prévention [48] ; sur une durée moyenne de 37 mois de traitement de 10 000 sujets, le nombre d'infarctus myocardiques prévenus est de 137 (IC 95 % : 107-167), et celui d'accidents ischémiques cérébraux constitués est de 39 (IC 95 % : 17-61) [48].

Le deuxième volet de la méta-analyse de l'APTC porte sur la capacité d'un traitement IFP de maintenir la perméabilité de divers montages vasculaires, allant du pontage aorto-coronaire classique aux accès pour dialyse [47]. Pour ce volet il ne semble avoir eu d'analyse en fonction de la catégorie diabète.

TABLEAU IV. — Suite

INCLUSION	TRAITEMENT (DOSE QUOTIDIENNE)	REFERENCE	RESULTAT PRINCIPAL
Endartériectomie carotide	Aspirine 75 mg, <i>débuté la veille</i> , poursuivi 6 mois	Lindblad et coll.	Réduction des AIC
Endartériectomie carotide	Aspirine 81, 325, 650 et 1 300 mg/j commencé <i>avant</i> l'intervention, poursuivi 3 mois ; pas de groupe placebo	ACE	Critère combiné AIC + infarctus + décès plus faible dans groupe des deux plus faibles doses
Pontages veineux fémoro-poplités et fémoro-tibiaux	Ticlopidine 250 mg 2 pendant 2 ans, <i>débuté en post-opératoire</i> (entre le 3 ^e et le 14 ^e jour), le pontage étant perméable	ETPPF	Augmentation du nombre de sujets en vie avec un pontage perméable
Pontages sous-inguinaux	Aspirine 80 mg <i>ou</i> AVK pendant 21 mois, <i>débuté en post-opératoire</i> (dans les 5 jours, éventuellement dans le mois)	Dutch BOA Study	Prévention de l'occlusion des pontages : AVK meilleurs pour pontages veineux, aspirine meilleure pour les autres
CEPRIM [97] ; APRICOT [98] ; AFTER [99] ; CARS [100] ; PHS [101] ; SALT [102] ; ESPS-2 [49] ; SPIRIT [44] ; Lindblad et coll. [68] ; ACE [37] ; ETPFP [103] ; Dutch BOA [45]. Sauf mention particulière, comparaison IFP/placebo. " Infarctus " : infarctus du myocarde. Accidents Ischémiques cérébraux Transitoires (AIT) et Constitués (AIC).			

††††

TABLEAU V. — PRINCIPALES ETUDES COMPARATIVES RANDOMISEES DE PREVENTION DITE *primaire* DES ISCHEMIES CRITIQUES ET DE LA MORTALITE, CONSACREES AUX IFP, CLASSEES PAR ANNEE DE PUBLICATION

POPULATION	TRAITEMENT (DOSE QUOTIDIENNE)	REFERENCE	RESULTAT PRINCIPAL
Médecins anglais masculins	Aspirine 500 mg, en ouvert	British male doctors, 1988	Pas de différence pour la mortalité et les événements ischémiques
Hommes de plus de 40 ans	Aspirine 325 mg 1 jour sur 2	USPHS, 1989*	Réduction des infarctus, mais pas des AIC, ni de la mortalité ; excès de symptômes digestifs
Diabétiques des 2 sexes, des 2 types, avec rétinopathie	Aspirine 650 mg	ETDRS, 1992*	Tendance en faveur de la réduction de la mortalité cardio-vasculaire et des événements coronaires et AIC
Hypertendus traités des 2 sexes	Aspirine 75 mg	HOT, 1998*	Réduction de l'incidence annuelle du critère combinant mortalité cardio-vasculaire, événements coronaires et AIC
Hommes avec facteur de risque	Aspirine 75 mg, <i>ou AVK faible dose (INR 1,5), les deux, ou placebo</i>	TPT, 1998	1/L'effet principal du traitement par aspirine est la réduction d'environ 1/3 des événements cardiaques non mortels 2/L'association aspirine AVK est plus efficace, mais augmente les hémorragies graves
Sténose carotide asymptomatique	Aspirine 325 mg	ACBS, 1995	Pas de différence pour les événements ischémiques et la mortalité globale
Artériopathie athéromateuse symptomatique des membres inférieurs **	<i>Clopidogrel vs aspirine 325 mg</i>	CAPRIE, 1996 (sous-groupe)	Un événement prévenu en plus par an pour 100 malades traités par clopidogrel. Pas de différence pour la mortalité globale

(*) Études considérées comme étant de prévention primaire compte tenu du relativement faible nombre de sujets avec antécédent d'atteinte artérielle (dans l'un des 3 territoires principaux) symptomatique.
(**) Compte tenu du fait que chez les malades avec artériopathie athéromateuse des membres inférieurs le pronostic vasculaire est déterminé par l'atteinte des 2 autres territoires, cette partie de l'étude de comparaison directe de 2 IFP peut être considérée comme appartenant à l'ensemble prévention primaire chez des malades à risque élevé.
Sauf mention particulière, comparaison IFP/placebo. " Infarctus " : infarctus du myocarde. Accidents Ischémiques cérébraux Constitués (AIC).
British male doctors [73] ; USPHS [64] ; ETDRS [74] ; HOT [51] ; TPT [104] ; ACBS [72] ; CAPRIE [23].

Effets indésirables

Les risques annuels des principaux événements indésirables, tirés de deux essais récents de prévention secondaire [23, 49], avec les extrêmes utilisés par les auteurs d'une récente analyse décisionnelle [50], sont reportés dans le tableau VI.

L'altération de l'hémostase primaire (effet anti-hémostatique, hémorragipare) ne peut être dissociée de l'effet anti-thrombotique ; tous deux paraissent pour l'essentiel indépendants de la dose, à partir de 0,5 mg kg et par jour [13]. L'incidence annuelle du risque d'hémorragie grave et d'hémorragie intracérébrale est inférieure 1 %, et donc

difficilement évaluable dans les essais thérapeutiques ; une méta-analyse récente aboutit à un chiffre de 12 hémorragies intracérébrales supplémentaires pour 10 000 sujets traités, sur une durée moyenne de 37 mois de traitement par aspirine [48]. L'HTA est un facteur favorisant fréquemment évoqué, mais le composant aspirine de l'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) a donné des résultats rassurants en ce sens que les sujets dont l'hypertension artérielle est bien corrigée sont protégés de l'infarctus du myocarde sans excès d'accident vasculaire cérébral [51].

Une analyse globale de 21 études comparant aspirine et placebo indique que le risque relatif d'une hémorragie digestive est compris entre 1,5 et 2, ce qui correspond à un risque absolu annuel de 0,2 à 1 épisode pour 1 000 sujets traités ; le risque relatif d'ulcère est de 1,7 [52]. Des chiffres comparables ont été plus récemment publiés [53]. Il était classique de considérer comme probable l'existence d'un effet dose sur l'intervalle allant de 30 à 1 500 mg quotidiens, sans effet-seuil [13]. Une méta-analyse récente remet en cause ce point de vue d'un effet dose, et de plus, ne trouve pas d'élément en faveur d'une protection par la modification galénique entraînant une libération prolongée [54]. Plus précisément il existerait une réduction relative du risque de 1,5 % seulement par palier de 100 mg [54].

Choix de l'IFP

Le premier choix le plus souvent recommandé (en tenant compte du coût) est un traitement par aspirine, en dehors de l'artériopathie athéromateuse des membres inférieurs pour certains experts français qui insistent sur l'insuffisance d'études dans ce domaine avec aspirine [14]. La posologie peut être la plus faible qui ait démontré son efficacité ; rappelons cependant que certains neurologues considèrent qu'il reste possible que des doses fortes soient plus efficaces que des doses moyennes ou faibles (selon la terminologie le plus souvent adoptée, et définie ci-dessus).

La plus grande comparaison directe de deux IFP est l'étude CAPRIE [23] : clopidogrel (75 mg en une prise par jour) comparé à aspirine (325 mg en une prise par jour) ; elle indique que clopidogrel est globalement plus efficace qu'aspirine, mais, comme attendu, modérément. Beaucoup d'experts considèrent cependant que la meilleure place de clopidogrel est actuellement représentée par la mauvaise tolérance (digestive), l'échec clinique, ou l'existence d'une contre-indication (en dehors d'un risque hémorragique général), d'un traitement par aspirine. Malheureusement il n'existe pas d'étude clinique étudiant spécifiquement cette question.

Un élément à considérer lors du choix de l'IFP en première intention en traitement prolongé est représenté par les effets indésirables des thiénoopyridines. Les effets adverses les plus fréquents de ticlopidine sont les éruptions cutanées et les troubles du transit [13], partagés dans une moindre mesure par clopidogrel [23]. La surveillance de l'hémogramme est requise lors des 3 premiers mois d'un traitement par ticlopidine, du fait du risque d'atteinte de la moelle hématopoïétique, constituée notamment mais non exclusivement d'agranulocytoses [55]. Cette surveillance n'est plus nécessaire avec clopidogrel, compte tenu de la bonne tolérance observée dans l'étude CAPRIE [23]. Il existe cependant des observations troublantes de thrombopénies type microangiopathie thrombotique avec les deux produits [56, 57].

TABLEAU VI. — PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES IFP EN PREVENTION SECONDAIRE : POURCENTAGE PAR MOIS (ET EXTREMES UTILISES DANS L'ETUDE DE SENSIBILITE), PRIS EN COMPTE PAR SARASIN ET COLL. DANS LEUR ANALYSE DECISIONNELLE [50]

EFFET INDESIRABLE	ASPIRINE (325 MG/j)	CLOPIDOGREL (1CPR DE 75 MG/j)	ASSOCIATION ASPIRINE (25 MG 2) ET DIPYRIDAMOLE (200 MG 2)
Hémorragie gastro-intestinale conduisant à l'arrêt du traitement	0,03 (0,01-0,05)	0,02 (0-0,04)	0,07 (0,04-0,11)
Toutes hémorragies conduisant à l'arrêt du traitement	0,05 (0,03-0,07)	0,02 (0-0,04)	0,05 (0,03-0,07)
Effets non hémorragiques*	1,2 (0,5-2,0)	1,1 (0,5-2,0)	3,0 (1,0-5,0)
(*) dont environ un quart conduit à l'arrêt du traitement.			

RESULTATS CLINIQUES POUR LES PRICIPALES LOCALISATIONS ET SITUATIONS CLINIQUES

Dans la suite de ce texte les qualificatifs de “primaire” et “secondaire” sont appliqués à la prévention en considérant l’absence ou la présence d’antécédents d’événements ischémiques graves, cérébraux ou myocardiques. Le terme d’infarctus est utilisé exclusivement pour la localisation myocardique ; les événements cliniques dans le territoire cérébrovasculaire sont appelés accidents ischémiques cérébraux, ou AIC.

Pathologie coronaire athéromateuse

Le traitement par aspirine réduit la mortalité à la phase aiguë de l’infarctus du myocarde, et le risque combiné de décès et d’infarctus en cas d’angor instable ; il réduit aussi le risque de complications lors des revascularisations endocoronaires, et chirurgicales par pontage veineux saphène. Au long cours il réduit le risque d’infarctus : après un premier infarctus, et en cas d’angor stable.

Pathologie cérébrovasculaire

En cas de cardiopathie emboligène le traitement prophylactique de l’embolie repose en règle générale sur un traitement anticoagulant oral, par antagoniste de la vitamine K (AVK).

Pour la fibrillation auriculaire, un traitement par aspirine, qui apporte une certaine protection [58], peut être parfois préféré sur un ou plusieurs des arguments suivants : sujet jugé à faible risque embolique ; jugé à risque hémorragique élevé ; difficultés prévisibles ou vécues dans la conduite pratique du traitement AVK. Le meilleur traitement antithrombotique à la phase aiguë d’un AIC avec fibrillation auriculaire n’est pas bien établi [59].

À la phase aiguë des AIC, un traitement par aspirine, qui peut et doit être associé à des doses faibles d’héparine non fractionnée (prophylaxie veineuse), réduit modérément mais significativement le risque combiné de récurrence et de décès [60, 61]. Au décours de l’épisode, des études cliniques indiquent que aspirine, clopidogrel et dipyridamole ont un effet préventif [23, 49, 62]. Une revue d’experts conclut que l’addition de dipyridamole à l’aspirine, l’utilisation de clopidogrel à la place d’aspirine, et l’endartériectomie carotidienne, sont des interventions à visée préventive toutes coûteuses, qui devraient plutôt être utilisées de manière ciblée chez des sujets à particulièrement haut risque [63]. Toutefois seule une étude de comparaison directe de ces traitements permettrait de conclure formellement sur ce point très important et controversé.

Prévention primaire, à l’exclusion de l’artériopathie athéromateuse des membres inférieurs

Un traitement par aspirine réduit le risque d’infarctus chez les hommes de plus de 40 ans qui n’ont pas d’antécédent cardiovasculaire [64] et chez les hypertendus des deux sexes [51], mais ne réduit pas la mortalité globale (voir aussi tableau V). Il diminue également (de moitié) le risque de chirurgie artérielle des membres, sans toutefois réduire le nombre de nouveaux claudicants [65]. Les inconvénients (effets digestifs ; mais aussi risque hémorragique cérébral) sont indiscutables et paraissent contrebalancer la protection apportée dans le cas d’un risque ischémique faible. Une méta-analyse récente des 5 études prospectives randomisées, dont 2 avec une dose quotidienne de 75 mg, confirme le contraste entre la réduction du risque d’infarctus myocardique et l’absence d’effet sur les épisodes cérébraux, attribuée par les auteurs de ce travail à une augmentation de 36 % des hémorragies intra-crâniennes [66]. En outre le risque de ces hémorragies est peut-être plus important après 65 ans [67].

Artériopathie athéromateuse des membres inférieurs

Dans l’étude CAPRIE [23], l’analyse du sous-groupe des 6 452 malades inclus pour atteinte artérielle des membres inférieurs, indique que le traitement par clopidogrel réduit de manière statistiquement significative par rapport à l’aspirine le critère combiné infarctus + AIC + décès cardiovasculaires ; le critère le plus modifié est l’infarctus, tandis qu’il n’y a pas de différence significative pour la mortalité globale. Par rapport à un traitement par aspirine, un événement ischémique critique est évité en plus par an, pour 100 malades traités par clopidogrel.

Revascularisations autres que coronaires

La prise d'aspirine, à dose moyenne ou faible, est recommandée chez les malades traités par endartériectomie de la carotide, le traitement étant débuté avant l'intervention [37, 68].

Une méta-analyse suggère un effet bénéfique d'un traitement par aspirine pour la préservation de la perméabilité de pontages au niveau des artères des membres inférieurs [69]. Dans l'étude CAPRIE [23], parmi les 6 452 sujets qui ont été sélectionnés pour artériopathie athéromateuse des membres inférieurs, 63 % avaient un antécédent de revascularisation ; le résultat favorable d'un traitement par clopidogrel sur les événements ischémiques survenant dans les autres territoires est rapporté juste ci-dessus.

Le cas des revascularisations coronaires a été envisagé au chapitre " pathologie coronaire athéromateuse ".

ASPECTS PROPRES AU DIABETE SUCRE

Prévention au long cours

Comme indiqué plus haut, le premier volet de la méta-analyse de l'APTC a inclus, dans le groupe " haut risque ", 687 diabétiques, dans le cadre de 7 essais spécifiques à ces malades. Ces essais sont présentés succinctement dans le tableau VII. En outre des données individuelles d'autres essais ont pu être obtenues permettant l'analyse selon l'existence ou non d'un diabète, avec comme critère de jugement la survenue d'un événement vasculaire grave. Pour les diabétiques, les chiffres sont les suivants : 415 événements pour 2 248 malades traités avec un IFP, et 502 chez 2 254 sujets contrôles (18,5 % et 22,3 % respectivement) ; pour les non-diabétiques, 2 700 événements pour les 21 136 traités, et 3 466 pour les 21 197 contrôles (12,8 % et 16,4 % respectivement). La conclusion des auteurs est donc que les diabétiques, qui constituent une minorité des malades inclus dans ces essais, ne paraissent pas se distinguer des autres malades du point de l'effet bénéfique d'un traitement prolongé par IFP : le bénéfice peut être chiffré à 36 (diabétiques) et 38 (non-diabétiques) malades protégés pour 1000 malades traités [39]. La notion bien connue que les diabétiques ont un plus mauvais pronostic vasculaire apparaît aussi bien dans ces chiffres.

TABLEAU VII. — ESSAIS CHEZ LES DIABETIQUES PRIS EN COMPTE DANS LA META-ANALYSE APTC

INTITULE	IFP ETUDIE	N DE MALADES DANS LE GROUPE IFP
Birmingham-A	Ticlopidine	20
London diabetes	Ticlopidine	38
Dutch	Sulphinpyrazone	30
DAMAD	Aspirine 990 mg/jour, seule ou combinée au dipyridamole	318
TIMAD	Ticlopidine	220
BTRS	Ticlopidine	49
Nyberg	Ticlopidine	12
Turin	Dipyridamole	16
Barnett	UK 38,485	18
Références <i>in</i> [39] et notamment DAMAD [5] et TIMAD [6].		

Miles Fisher relève cependant, dans sa revue récente sur l'infarctus du myocarde chez le diabétique [70], que dans l'étude ISIS-2 qui pèse très lourd dans l'appréciation généralement positive sur l'administration d'aspirine, au moins à la phase aiguë et pendant le premier mois [71], l'effet protecteur sur la mortalité du traitement n'est pas retrouvé dans le sous-groupe des diabétiques [70].

Les études ultérieures ont compris des proportions variables de diabétiques : 20 % dans CAPRIE [23], 20-28 % dans ACBS [72], quelques pour cent (2 à 8) dans les études de prévention primaire telles que celles des médecins britanniques [73], des médecins américains [64], et l'étude HOT [51].

Les résultats de l'importante, et unique en son genre, étude spécifique au diabète ETDRS [74] ont été disponibles après la clôture de ce travail de méta-analyse. Ils ont pu cependant être exprimés selon la grille adoptée pour ce travail, ainsi que montré dans le tableau VIII. Cette étude avait pour objet l'évolution de l'atteinte oculaire ET, comme effet

“ systémique ”, la mortalité globale. Un tiers environ des inclus ont été classés comme diabétiques de type 1, un autre tiers de type 2, et le restant n’a pas été classé de manière tranchée. Le traitement IFP étudié consistait en 2 comprimés de 325 mg d’aspirine par jour, avec un suivi programmé d’au moins 5 ans. L’estimation du risque relatif de mortalité chez les malades du groupe aspirine selon les auteurs de l’étude est de 0,91 (IC 95 % : 0,75 à 1,11), et d’infarctus du myocarde de 0,83 (IC 95 % : 0,66 à 1,04) [74].

TABLEAU VIII. — ANALYSE DES DONNEES DE L’ESSAI ETDRS [74] SELON LA GRILLE DE L’APTC

GROUPES	ASPIRINE 650 MG/JOUR	PLACEBO
Effectifs	1856	1855
IDM non mortels	55	72
AVC non mortels	67	53
Mortalité cardiovasculaire	253	281
Événements cardiovasculaires	375	406
Mortalité de cause non cardiovasculaire	87	85
Perdus de vue	15	19
D’après le tableau en appendix 1 de la référence [39].		

Il ne semble pas y avoir de majoration du risque d’hémorragie de la rétine ou du vitré chez les malades diabétiques [7], et certains experts considèrent qu’ils recueillent les bénéfices antithrombotiques comme les malades non diabétiques sans contrepartie particulière [74-76]. Dans ce domaine aussi, certains considèrent qu’il est possible que de petites doses soient moins efficaces que des doses moyennes [77]. Cependant il n’y a pas eu, à notre connaissance, d’étude biologique à l’appui d’une certaine forme de “ résistance ” à l’aspirine propre au diabète ; au contraire il a été montré que la dose quotidienne liminaire de 50 mg réduisait, au terme de la semaine nécessaire au cumul de l’effet inhibiteur de l’administration d’aspirine, la biosynthèse in vivo du thromboxane de 80 %, inhibition comparable à celle qui est observée chez le non-diabétique [78].

Cas particulier des gestes de revascularisation endocoronaire et des “ anti-IIb/IIIa ” par voie intra-veineuse

Les diabétiques avec cardiopathie ischémique ont aussi un plus mauvais pronostic cardio-vasculaire que les autres malades après revascularisation coronaire [79]. À l’époque des revascularisations par voie endocoronaire avec utilisation des nouveaux médicaments dits “ anti-IIb/IIIa ”, très inhibiteurs de l’agrégation plaquettaire, et alors qu’il est apparu que cette modalité de revascularisation était moins efficace chez les diabétiques que les non-diabétiques, et, parmi les diabétiques, moins efficace que la revascularisation chirurgicale par pontage, la question a été posée de savoir si ces “ anti-IIb/IIIa ” n’allaient pas “ sauver les diabétiques ” [80] !

En effet des études de sous-groupe, plus ou moins prévues dans les grands protocoles d’évaluation de ces nouveaux IFP, suggèrent que l’administration d’au moins l’un d’entre eux (abciximab), pour encadrer une procédure endocoronaire, aurait un effet spectaculaire chez les diabétiques : dans l’étude EPILOG [81], et dans l’étude EPISTENT où 491 de l’effectif total de 2 399 sujets étaient diabétiques, et qui comprenait un bras abciximab + stent comparé à stent + placebo et abciximab + angioplastie seule [82]. Il semble en aller de même avec un autre “ anti-IIb/IIIa ” (tirofiban), administré pendant 48 à 108 heures dans l’étude PRISM-PLUS, qui comprenait environ 23 % de diabétiques, et dont le protocole demandait qu’une revascularisation ne soit tentée le cas échéant qu’après les 48 premières heures de traitement [83].

Une méta-analyse consacrée aux 3 grands essais avec abciximab indique une réduction de la mortalité à 12 mois par ce traitement ponctuel chez les diabétiques dont une coronaire est revascularisée par voie endoluminale [84].

Il n’y a toutefois pas encore d’étude prospective dans ce contexte, avec définition précise de l’état diabétique.

QUELQUES REFLEXIONS SUR LES PERSPECTIVES, A LA LUMIERE DES DONNEES FONDAMENTALES RECENTES

Manque d'essais thérapeutiques spécifiques

Il est frappant qu'aucune étude n'ait été consacrée spécifiquement aux diabétiques, avec comme critère de jugement principal les événements cliniques liés à la macroangiopathie. En conséquence, les données sur le type de diabète (1 ou 2, insulino-requérant ou non, nature des traitements antidiabétiques per os s'il y a lieu, degré d'évolution, facteurs associés, qualité du résultat métabolique...) sont fragmentaires et fragiles. Ceci est vrai aussi bien pour l'encadrement de procédures de revascularisation endovasculaire, que pour les traitements per os au long cours.

Dans ce deuxième cas, une incertitude gênante persiste pour les traitements par aspirine après un infarctus du myocarde, symptomatique ou non (mais alors avec séquelles électriques ou troubles segmentaires de la fonction myocardique, contractile), surtout du fait de la suspicion de l'effet délétère de l'aspirine en cas d'insuffisance ventriculaire gauche [85], et d'une interaction négative avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [43, 86]. À notre connaissance l'examen des données de l'étude CAPRIE à la lumière d'une co-administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion n'a malheureusement pas fait l'objet d'un rapport détaillé. Un essai thérapeutique (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure – WATCH*) est en cours chez l'insuffisant cardiaque traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétique, comparant les antithrombotiques suivants : warfarine (anticoagulant oral), aspirine et clopidogrel [86].

Il y a lieu aussi d'envisager la réalisation d'un essai de prévention secondaire chez le diabétique, singulièrement celui avec cardiopathie ischémique, et traité éventuellement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, afin d'apporter des éléments de réponse plus pertinents et solides à ces interrogations. Une telle étude pourrait aussi envisager de comparer une faible dose d'aspirine à la dose relativement forte de l'essai ETDRS.

Nouveaux concepts pathogénétiques, nouveaux inhibiteurs plaquettaires à étudier ?

Les données fondamentales récentes suggèrent d'étudier l'effet clinique de nouveaux IFP chez le diabétique à risque vasculaire.

Le succès des " anti-GPIIb/IIIa " administrés par voie intra-veineuse sur de courtes durées est tel que de grands espoirs avaient mis dans des molécules de la même classe pouvant être administrées per os de manière prolongée, mais étant donné l'impasse actuelle dans laquelle elles semblent se trouver (*vide supra*), elles ne sont plus des candidats probables, alors même que le caractère partiel de la protection apportée par l'aspirine ou une thiényridine laisse de la place pour des produits paraissant plus efficaces.

La production de métabolites enzymatiques du thromboxane est un paramètre séduisant pour étudier l'activation plaquettaire *in vivo*, car échappant au risque de l'artefact de production *in vitro* [4], mais sa mesure est complexe. Elle a été rapportée comme étant accrue au cours du diabète avec macroangiopathie [78].

L'existence d'anomalies de la fibrinolyse [87] plaide en faveur de la recherche de médicaments actifs per os et capables de les corriger, médicaments qui pourraient être combinés à un IFP. Cependant, cette hypofibrinolyse est corrigée quand l'insulino-résistance est réduite. Elle ne paraît pas pouvoir avoir de rapport direct avec l'activation plaquettaire anormale, mais il a été rapporté que les deux phénomènes pouvaient évoluer favorablement après quelques semaines de contrôle métabolique étroit [88].

Dans le contexte de l'insulino-résistance, des élévations de certains facteurs de la coagulation ont aussi été détectées [89], ce qui suggère que la participation de l'hémostase aux atteintes vasculaires du diabétique ne se limite probablement pas aux plaquettes, ce qui accroît la complexité de la question.

Les raisons d'une hypersensibilité plaquettaire aux activateurs *in vitro* [10, 90] et d'une hyperactivation plaquettaire *in vivo* ne sont toujours pas comprises, alors que de multiples mécanismes ont été évoqués mais jamais confirmés, allant de modifications intrinsèques plaquettaires déterminées par une altération de la thrombopoïèse médullaire [91] à des facteurs présents dans l'environnement des plaquettes dans la circulation, et susceptibles d'augmenter leur réactivité ; par exemple des complexes immuns insuline-anticorps anti-insuline avait été supposés pouvoir tenir ce rôle (mais seulement chez les diabétiques recevant de l'insuline) [92].

Compte tenu des arguments en faveur de la production non enzymatique, en conséquence peut-être de l'hyperglycémie et d'un " stress oxydatif " [93], d'eicosanoïdes biologiquement actifs (isoprostanés), et en particulier activateurs plaquettaires, comme la 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$ [94], l'utilisation d'" anti-oxydants " est une voie de recherche, de même que l'aboutissement espéré (enfin !) d'antagonistes puissants et d'effet stable entre 2 prises, des récepteurs de l'ensemble des eicosanoïdes suivants : thromboxane, endoperoxydes cycliques, et 8-iso-prostaglandine $F_{2\alpha}$.

CONCLUSION

Il n'y a pas d'argument fort laissant penser que les diabétiques ne recueillent pas le bénéfice antithrombotique généralement apportés par les IFP chez les malades symptomatiques sur le plan artériel. Les données existantes permettent de ranger les diabétiques dans une catégorie à risque suffisamment élevé pour envisager de les traiter par aspirine au titre de la prévention primaire, peut-être même quand ils sont complètement asymptomatiques sur le plan artériel. De plus, il ne semble pas exister un risque hémorragique oculaire dû au traitement IFP, et propre au diabétique.

Cependant il faut garder à l'esprit deux réserves :

1) il n'existe qu'une étude de prévention prolongée, spécifique aux diabétiques avec évaluation de l'effet artériel " systémique ", et elle ne montre pas d'effet statistiquement significatif de l'aspirine [74] ; mais il s'agit peut-être d'un manque de puissance statistique, et ses résultats sont compatibles avec ceux dégagés par les analyses globalisées ;

2) un traitement prolongé par aspirine a un coût incompressible en terme d'effets indésirables, principalement saignements gastriques et hémorragies intra-crâniennes.

Enfin il n'y a pas eu, chez les diabétiques, d'étude de comparaison directe de doses d'aspirine, de sorte que la dose optimale n'est toujours pas bien définie [70].

BIBLIOGRAPHIE

1. COLWELL J, HALUSHKA P. Platelet function in diabetes mellitus (Annotation). *Br J Haematol*, 1980, *44* : 521-526.
2. LECOMPTE T, SAMAMA M. Plaquettes et diabète. *In* : Journées Diabétologiques de l'Hotel Dieu. Paris, Flammarion, 1982 : 275-293.
3. SZCZEKLIK A, UNDA A, SANAK M et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/ A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol*, 2000, *110* : 965-967.
4. PATRONO C, DAVI G. Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes/Metab Rev*, 1993, *9* : 177-188.
5. THE DAMAD STUDY GROUP. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1989, *38* : 491-498.
6. THE TIMAD STUDY GROUP. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1990, *108* : 1577-1583.
7. ETDRS RESEARCH GROUP. Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy : ETDRS report number 8. *Ophthalmology*, 1991, *98* : S757-S765.
8. FURLAN M, ROBLES R, GALBUSERA M et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1578- 1584.
9. MOSCHCOWITZ E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *Proc New York Acad Pathol Soc*, 1924, *24* : 21-24.
10. BENSOUSSAN D, LEVY-TOLEDANO S, PASSA P et al. Platelet hyperaggregation and increased plasma levels of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. *Diabetologia*, 1975, *11* : 307-312.
11. DE MAISTRE E, LECOMPTE T. Médicaments " antiagrégants " plaquettaires (inhibiteurs des fonctions plaquettaires). *Encycl Méd Chir, Angéiologie*. Paris, Elsevier, 1997 : 1-4.
12. LECOMPTE T, FERRARI E, NGUYEN P et al. Médicaments inhibiteurs des fonctions plaquettaires. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2000, *12* : S3-S11.
13. PATRONO C, COLLIER B, DALEN JE et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 1998, *114* : 470S-488S.
14. REDACTION DE LA REVUE PRESCRIRE. Indications de l'aspirine et des autres antiagrégants plaquettaires (prévention cardiovasculaire). *Revue Prescrire*, 1999, *1119* : 839-853.
15. ELWOOD P, HUGHES C, O'BRIEN J. Platelets, aspirin, and cardiovascular disease (Medicine and history). *Postgrad Med J*, 1998, *74* : 587-591.
16. CHANDRASEKAR B, TANGUAY J. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2000, *35* : 555-562.
17. LECOMPTE T, LECRUBIER C, BOULOUX C et al. Antiplatelet effect of the addition of acetylsalicylic acid 40 mg to ticlopidine in human healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost*, 1997, *3* : 245- 250.
18. LEON MB, BAIM DS, POPMA JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1665-1671.
19. BERTRAND M, RUPPRECHT H, URBAN P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation*, 2000, *102* : 624-629.
20. ANONYMOUS. Drugs in the peri-operative period : 4-Cardiovascular drugs. *Drug Ther Bull*, 1999, *37* : 89-92.
21. JARVIS B, SIMPSON K. Clopidogrel : a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs*, 2000, *60* : 347-377.
22. MAZOYER E, RIPOLL L, BOISSEAU MR, DROUET L. How does ticlopidine treatment lower plasma fibrinogen ? *Thromb Res*, 1994, *75* : 361-370.
23. CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet*, 1996, *348* : 1329-1339.
24. REDACTION DE LA REVUE PRESCRIRE. Iloprost (extension d'indication) : pas assez bien évalué. *Revue Prescrire*, 1998, *18* : 739-741.
25. LIEVRE M, AZOULAY S, LION L et al. A dose-effect study of Beraprost sodium in intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, *27* : 788-793.

26. LECOMPTE T, BESSE B, CORONA P et al. Effects on platelet aggregation and bleeding time of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue given orally to healthy volunteers in combination with aspirin. Double-blind, placebo-controlled trial (abstract). *Thromb Haemost*, 1999, *Supplement* : 832.
27. LIEVRE M, MORAND S, BESSE B et al. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication. A double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation*, 2000, *102* : 426-431.
28. BEEBE H, DAWSON D, CUTLER B et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication : results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med*, 1999, *159* : 2041-2050.
29. PARK SW, LEE C, KIM HS et al. Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation. *Am J Cardiol*, 1999, *84* : 511-514.
30. TOPOL EJ, BYZOVA TV, PLOW EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet*, 1999, *353* : 227-231.
31. VORCHHEIMER DA, BADIMON JJ, FUSTER V. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in cardiovascular disease. *JAMA*, 1999, *281* : 1407-1414.
32. CANNON C, MCCABE C, BORZAK S et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome : results of the TIMI 12 trial. *Circulation*, 1998, *97* : 340-349.
33. CANNON C, MCCABE C, WILCOX R et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation*, 2000, *2000* : 149- 156.
34. THE SYMPHONY INVESTIGATORS. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes : a randomized trial. *Lancet*, 2000, *355* : 337-345.
35. UK-TIA STUDY GROUP. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial : interim results. *Br Med J*, 1988, *296* : 316-320.
36. THE DUTCH TIA TRIAL STUDY GROUP. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1991, *325* : 1261-1266.
37. TAYLOR DW, BARNETT HJM, HAYNES RB et al. Low-dose and high dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy : a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, *353* : 2179- 2184.
38. GOLDMAN S, COPELAND J, MORITZ T et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy : results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 1988, *77* : 1324-1332.
39. ANTIPLATELET TRIALISTS'COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J*, 1994, *308* : 81-106.
40. STYS T, LAWSON W, SMALDONE G, STYS A. Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure ? *Arch Intern Med*, 2000, *160* : 1409-1413.
41. KJOLLER-HANSEN L, STEFFENSEN R, GRANDE P. The angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *JACC*, 2000, *35* : 881-888.
42. LATINI R, TOGNONI G, MAGGIONI A et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. *JACC*, 2000, *35* : 1801-1807.
43. HALL D. The aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff : to halve and halve not (Editorial comment). *JACC*, 2000, *35* : 1808-1812.
44. THE STROKE PREVENTION IN REVERSIBLE ISCHEMIA TRIAL (SPIRIT) STUDY GROUP. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*, 1997, *42* : 857-865.
45. DUTCH BYPASS ORAL ANTICOAGULANTS OR ASPIRIN (BOA) STUDY GROUP. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral anticoagulants or Aspirin study) : a randomised trial. *Lancet*, 2000, *355* : 346-351.
46. HELGASON C, BOLIN K, HOFF J. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*, 1994, *25* : 2337-2342.
47. ANTIPLATELET TRIALISTS'COLLABORATION. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II : Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br Med J*, 1994, *308* : 159-168.
48. HE J, WHELTON P, VU B, KLAG M. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1998, *280* : 1930-1935.
49. DIENER H, CUNHA L, FORBES C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, 1993, *143* : 1-13.
50. SARASIN F, GASPOZ J, BOUNAMEAUX H. Secondary prevention for patients with stroke or transient ischemic attack : cost-effectiveness of new antiplatelet regimens. *Arch Intern Med*, 2000, *160* : 2773-2778.
51. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG et al. 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* : 1755-1762.
52. RODERICK PJ, WILKES HC, MEADE TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin : an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*, 1993, *35* : 219-226.
53. WEILL J, COLIN-JONES D, LANGMAN M et al. Prophylactic use of aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J*, 1995, *310* : 827-830.
54. DERRY S, YK L. Risk of gastrointestinal heamorrhage with lon term use of aspirin : meta-analysis. *Br Med J*, 2000, *321* : 1183-1187.
55. LESEVES JF, NOBLET C, STAMATOULLAS A et al. Effets hématologiques indésirables de la ticlopidine. *Thérapie*, 1995, *50* : 463-484.
56. BENNETT CL, WEINBERG PD, ROZENBERG-BEN-DROR K et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine : a review of 60 cases. *Ann Intern Med*, 1998, *128* : 541-544.
57. BENNETT C, CONNORS J, CARWILE J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*, 2000, *342* : 1773-1777.
58. ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation : analysis of pooled data from three randomized trials. *Arch Intern Med*, 1997, *157* : 1237-1240.
59. BERGE E, ABDELNOOR M, NAKSTAD P et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. *Lancet*, 2000, *355* : 1205-1210.
60. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The International Stroke Trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, *349* : 1569-1581.

61. CAST (CHINESE ACUTE STROKE TRIAL) COLLABORATIVE GROUP. CAST : randomised placebo- controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, *349* : 1641-1649.
62. ALGRA A, VAN GIJN J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, *60* : 197-199.
63. HANKEY G, WARLOW C. Treatment and secondary prevention of stroke : evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*, 1999, *354* : 1457-1463.
64. STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS'HEALTH STUDY RESEARCH GROUP. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians'Health Study. *N Engl J Med*, 1989, *321* : 129-135.
65. GOLDHABER S, MANSON J, STAMPFER M et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians'Health Study. *Lancet*, 1992, *340* : 143-145.
66. HART R, HALPERIN J, MCBRIDE R et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. *Arch Neurol*, 2000, *57* : 326-332.
67. KRONMAL R, HART R, MANOLIO T et al. Aspirin use and incident stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1998, *29* : 887-894.
68. LINDBLAD B, PERSSON N, TAKOLANDER R, BERGQVIST D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery ? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 1993, *24* : 1125-1128.
69. TANGELDER M, ALGRA A, LAWSON J, EIKELBOOM B. Systematic review of randomized controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischemic events after infra-inguinal bypass surgery. *J Vasc Surg*, 1999, *30* : 701-709.
70. FISHER M. Diabetes and myocardial infarction. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*, 1999, *13* : 331- 343.
71. ISIS-2 (SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL) COLLABORATIVE GROUP. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-2. *Lancet*, 1988, *ii* : 349-360.
72. COTE R, BATTISTA R, ABRAHAMOWICZ M et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med*, 1995, *123* : 649-655.
73. PETO R, GRAY R, COLLINS R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*, 1988, *296* : 313-316.
74. ETDRS INVESTIGATORS. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*, 1992, *268* : 1292-1300.
75. COLWELL J. Aspirin therapy in diabetes (technical review). *Diabetes Care*, 1997, *20* : 1767-1771.
76. MACDONALD T, BUTLER R, NEWTON R, MORRIS A. Which drugs benefit diabetic patients for secondary prevention of myocardial infarction ? *Diabetic Med*, 1998, *15* : 282-289.
77. YUDKIN J. Which diabetic patients should be taking aspirin ? Those with vascular disease and those at greatly increased risk of vascular disease. *Br Med J*, 1995, *311* : 641-642.
78. DAVI G, CATALANO I, AVERNA M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1990, *322* : 1769-1774.
79. BROOKS M, JONES R, BACH R et al. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial and registry. *Circulation*, 2000, *101* : 2682-2689.
80. KING SI, MAHMUD E. Will blocking the platelet save the diabetic ? (Editorial). *Circulation*, 1999, *100* : 2466-2468.
81. KLEIMAN N, LINCOFF M, KEREIAKES D et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. *Circulation*, 1998, *97* : 1912- 1920.
82. MARSO S, LINCOFF A, ELLIS S et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for the patients with diabetes mellitus. Results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting trial) diabetic substudy. *Circulation*, 1999, *100* : 2477-2484.
83. THEROUX P, ALEXANDER JJ, PHARAND C et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms. *Circulation*, 2000, *102* : 2466-2472.
84. BHATT D, MARSO S, LINCOFF M et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *JACC*, 2000, *35* : 922-928.
85. CLELAND JGF, BULPITT CJ, FALK RH et al. Is aspirin safe for patients with heart failure ? *Br Heart J*, 1995, *74* : 215-219.
86. MASSI B. Antithrombotic therapy in heart failure : new perspectives. *Eur Heart J*, 2000, *2 (Suppl E)* : E13-E17.
87. CALLES-ESCANDON J, MIRZA S, SOBEL B, SCHNEIDER D. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal subjects. *Diabetes*, 1998, *47* : 290-293.
88. DAVI G, BELVEDERE M, VIGNERI S et al. Influence of metabolic control on thromboxane biosynthesis and plasma plasminogen activator type-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemostas*, 1996, *76* : 34-37.
89. MANSFIELD M, HEYWOOD D, GRANT P. Circulating levels of factor VII, fibrinogen, and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first-degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation*, 1996, *94* : 2171-2176.
90. SCARABIN P, SAMAMA M. Damad study research group : effect of age on ADP-induced platelet aggregation in diabetic and non-diabetic subjects. *Thromb Res*, 1981, *22* : 687-692.
91. TSCHOEPE D, DRIESCH E, SCHWIPPERT B et al. Activated platelets in subjects at increased risk of IDDM. *Diabetologia*, 1997, *40* : 573-577.
92. VAN ZILE J, KILPATRICK M, LAIMINS M et al. Platelet aggregation and release of ATP after incubation with soluble immune complexes purified from the serum of diabetic patients. *Diabetes*, 1981, *30* : 575-579.
93. KEANY J, LOSCALZO J. Diabetes, oxidative stress, and platelet activation (Editorial). *Circulation*, 1999, *99* : 189-191.
94. DAVI G, CIABATTONI G, CONSOLI A et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F 2 alpha and platelet activation in diabetes mellitus. Effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*, 1999, *99* : 224-229.
95. JUUL-MÖLLER S, EDVARDSSON N, JAHNMATZ B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*, 1992, *340* : 1421-1425.
96. THE RISC GROUP. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*, 1990, *336* : 827- 830.

97. BROCHIER M. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1993, *41* : 951- 957.
98. MEIJER A, VERHEUGT FWA, Werter CJPJ et al. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis : a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. *Circulation*, 1993, *87* : 1524-1530.
99. JULIAN D, CHAMBERLAIN D, POCOCK S, THE AFTER STUDY GROUP. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study) : a multicentre unblinded randomised clinical trial. *Br Med J*, 1996, *313* : 1429-1431.
100. COUMADIN ASPIRIN REINFARCTION STUDY (CARS) INVESTIGATORS. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet*, 1997, *3350* : 389- 396.
101. RIDKER P, MANSON J, GAZIANO J et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1991, *114* : 835-839.
102. THE SALT COLLABORATIVE GROUP. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*, 1991, *338* : 1345-1349.
103. BECQUEMIN J, THE ETUDE DE LA TICLOPIDINE APRES PONTAGE FEMORO-POPLITE, THE ASSOCIATION UNIVERSITAIRE DE RECHERCHE EN CHIRURGIE. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med*, 1997, *337* : 1726-1731.
104. THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S GENERAL PRACTICE RESEARCH FRAMEWORK. Thrombosis Prevention Trial : randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*, 1998, *351* : 233-241.

Suite page 207