

LA RÉSISTANCE À L'ASPIRINE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE : découverte de laboratoire ou réalité clinique ?

D.A. LEGRAND (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'aspirine est la molécule anti-agrégante de choix en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires (CV). Son efficacité en termes de prévention des événements CV a bien été démontrée dans la population générale, mais elle semble inférieure chez le patient diabétique. Cette diminution de protection est peut-être associée à la plus grande prévalence de résistance à l'aspirine mesurée lors de tests *in vitro* chez ces patients. La fréquence exacte de cette résistance, les mécanismes impliqués et les conséquences cliniques ne sont pas bien connus, raison pour laquelle nous avons fait une revue de la littérature. Notre analyse confirme la prévalence plus élevée de résistance à l'aspirine chez le patient diabétique. Celle-ci mérite de plus amples investigations, car elle pourrait être associée à un plus grand nombre d'événements et à un moins bon pronostic CV.

MOTS-CLÉS : Aspirine - Diabète - Résistance à l'aspirine - Maladies cardio-vasculaires - Anti-agrégation plaquettaire

INTRODUCTION

L'aspirine est la molécule anti-agrégante de choix en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires (CV) chez tous les patients, qu'ils soient diabétiques ou non (1, 2). Elle fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique (type «polypill») déployé contre les facteurs de risque CV associés au diabète (3). Son utilisation est recommandée chez tout patient diabétique de plus de 40 ans, surtout avec un facteur de risque de maladies CV (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme, antécédent personnel ou familial de maladies CV) (4). Ces recommandations sont cependant sujettes à critique, car elles sont basées sur des études qui ne remplissent pas tous les critères requis de la médecine factuelle (5, 6). Bien que l'efficacité de l'aspirine en termes de prévention des événements CV ait été démontrée dans la population générale, elle semble inférieure chez le patient diabétique (7). Dans une méta-analyse des études de prévention secondaire, la diminution des événements CV par l'aspirine n'atteint que 7 % chez le patient diabétique, alors qu'elle est de 22 % dans la population générale (diabétique et non diabétique) (8). Aucune méta-analyse n'a, à ce jour, été réalisée à partir des études de prévention primaire chez le patient diabétique (5,6). Toutefois, la diminution du risque CV de 15 % observée dans la population générale en préven-

ASPIRIN RESISTANCE IN DIABETIC PATIENTS : LABORATORY ENTITY OR CLINICAL REALITY ?

SUMMARY : Aspirin is considered the gold standard antiplatelet therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular (CV) disease. However, it appears less protective in diabetic patients than in the general population. This difference is attributed to a higher level of aspirin resistance observed in these subjects when *in vitro* tests are performed. The frequency of this problem, its mechanistic aspects and its clinical relevance remain largely unknown. Our analysis of the literature confirms a higher proportion of platelets resistant to aspirin in diabetic than in control individuals. This observation deserves further research because it may be associated with an increased risk of CV events and worse prognosis.

KEYWORDS : Aspirin - Diabetes - Aspirin resistance - Cardiovascular disease - Antiplatelet therapy

tion primaire laisse présager un bénéfice relativement marginal chez les patients diabétiques (7). La diminution de protection observée est peut-être associée à la plus grande prévalence de résistance à l'aspirine mesurée lors de tests *in vitro* chez ces patients, comme cela a été suggéré dans la population générale (9, 10). Cependant, certains contestent la signification clinique réelle de cette résistance (11).

La fréquence exacte de la résistance à l'aspirine n'est pas connue. Les deux raisons principales sont les suivantes : tout d'abord, l'absence de définition précise de ce concept, la résistance à l'aspirine étant tantôt considérée comme une entité clinique, tantôt comme une entité biochimique; ensuite, la grande variété de tests réalisables et réalisés *ex vivo* et *in vitro* afin d'apprécier la fonction plaquettaire (12). Toutefois, la résistance à l'aspirine est un fait qui mérite d'être investigué, car de récentes études montrent qu'une résistance *in vitro* à l'aspirine est associée à un plus grand risque d'événements thrombo-emboliques (9,10). Le diabète pourrait être un facteur prédisposant à la résistance à l'aspirine (et au clopidogrel, d'ailleurs) (13), via des mécanismes multiples analysés dans cet article.

LE CONCEPT DE RÉSISTANCE À L'ASPIRINE

L'aspirine induit une acétylation irréversible de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX)-1, entraînant la suppression de production de thromboxane A₂. Cette acétylation irréversible induit un déficit fonctionnel persistant au niveau de la plaquette qui est incapable de resynthétiser cette enzyme. L'effet est déjà observé avec une

(1) Assistante, (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège,

dose quotidienne de 20 à 30 mg d'acide acétylsalicylique (11). Cette action de l'aspirine dure environ 10 jours, c'est-à-dire la durée de vie de la plaquette, puisque le phénomène est irréversible.

La notion de résistance à l'aspirine correspond à une inhibition incomplète des fonctions plaquettaires alors que le patient reçoit les doses d'aspirine généralement recommandées (14). En pratique, le terme résistance à l'aspirine est largement utilisé; il correspond, selon les cas, à une résistance biochimique, qui peut être étudiée *a priori* par des tests *ex vivo* ou *in vitro*, ou à l'échec clinique d'un traitement par aspirine qui, par définition, ne peut être évaluée qu'*a posteriori* (c'est-à-dire rétrospectivement) (14). La résistance clinique est davantage un concept et se définit par l'apparition d'événements CV alors que le patient est traité par aspirine aux doses préconisées et bon observant de la thérapeutique prescrite. La problématique de l'observance thérapeutique paraît, en effet, déterminante ainsi que l'a montré une étude chez des sujets coronariens après un infarctus du myocarde démontrant que la plupart des patients dits résistants sont en fait mauvais observants (15). Il convient également d'exclure des interférences médicamenteuses, notamment avec l'ibuprofène.

Des facteurs cliniques, cellulaires ou génétiques sont incriminés pour expliquer la survenue de la résistance à l'aspirine (16), comme nous le détaillerons dans la discussion relative aux patients diabétiques.

LA RÉSISTANCE À L'ASPIRINE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

MÉTHODE DE RECHERCHE

Afin d'estimer la prévalence de la résistance à l'aspirine chez les patients diabétiques, nous avons réalisé une recherche sur Medline de 1950-2007, en utilisant les termes «aspirin resistance and diabetes». Quatorze articles sur 96 correspondaient au sujet recherché et 6 d'entre eux concernaient l'étude de la prévalence de la résistance à l'aspirine dans la population diabétique. Afin de ne pas omettre certaines études, nous avons élargi la recherche à l'aide des termes «aspirin and diabetes platelets», ce qui nous a permis d'ajouter 4 articles aux 6 précédemment trouvés. Les résultats de cette recherche sont détaillés ci-dessous.

DESCRIPTION DES ÉTUDES

Les 10 études testant la résistance à l'aspirine *ex vivo* ou *in vitro* sont récentes, publiées entre 2004 et 2007 (17-26). Elles se différencient en termes de modalités du traitement par aspirine, du nombre de patients inclus, des objectifs du travail, des méthodes d'exploration de l'agrégation plaquettaire et, enfin, des critères utilisés pour définir la résistance biologique à l'aspirine.

Dans 7 études, l'aspirine a été utilisée seule par voie orale à des doses variant entre 81 et 325 mg par jour (17-23); dans une étude, elle a été testée *in vitro*, incubée avec les plaquettes, à la dose de 10 ou 30 μ M dans le but d'éviter toute interaction pharmacocinétique (24). Dans 2 études, l'aspirine a été associée à la prise de clopidogrel (25-26).

Le nombre de patients étudiés dans ces études est relativement restreint, la plus petite étude comprenant 10 sujets diabétiques et 10 sujets contrôles (19), la plus grande étude en comportant 203, tous diabétiques soit de type 1 (n=92), soit de type 2 (n=111) (23).

Les objectifs primaires peuvent être très différents selon les études : certaines analysent essentiellement la prévalence, en relation avec un événement CV (19), ou en fonction de caractéristiques individuelles particulières (24) ou encore par comparaison à la population non diabétique (20, 23); d'autres s'intéressent aux modalités du traitement antiagrégant (dose d'aspirine, addition de clopidogrel) (21, 25); d'autres encore visent à apprécier les effets du traitement antidiabétique (26) ou de la qualité du contrôle glycémique (17); d'autres, enfin, considèrent plutôt les raisons de cette résistance d'un point de vue plus biochimique (18, 22).

Les tests utilisés afin d'évaluer la fonction plaquettaire sont différents en fonction des études, certaines n'utilisant qu'une seule sorte de test, d'autres en combinant plusieurs. Le test le plus utilisé est le PFA-100[™] CT CEPI, choisi dans 7 études. Il est censé reproduire la survenue d'une agrégation plaquettaire *in vivo* (17, 18, 20-22, 24, 26), mais reste très imparfait, notamment car il est sujet à de nombreuses interférences (27, 28). Il consiste en l'induction d'une agrégation plaquettaire sous l'influence de collagène et d'épinéphrine contenus à l'intérieur d'une cartouche. En général, l'aspirine est considérée comme efficace, et, donc, le patient sensible à l'aspirine, si le temps écoulé («closure time», CT) avant l'agrégation plaquettaire est supérieur à 300 secondes. Le patient est considéré comme non-répondeur si le CT est inférieur

à 150 secondes. La plupart des études réalisées avec une prise orale d'aspirine ont respecté ces critères de classification (17, 18, 20-22, 26).

RÉSULTATS

Dans les études utilisant la technique mentionnée ci-dessus, un CT supérieur à 300 secondes n'a pas été atteint (témoignant donc d'une résistance à l'aspirine) chez 71 % (17), 86 % (18), 20 % (20), et 33 % (21) des patients diabétiques traités avec une dose d'aspirine allant de 81 à 150 mg par jour. Seules, les deux études de Watala et al. permettent une comparaison directe avec une population témoin non diabétique, population dans laquelle la prévalence de résistance est nettement inférieure, soit 31 % (*versus* 71 % chez les diabétiques) (17) et 21 % (*versus* 86 % chez les diabétiques) (18). Dans l'étude de Gresner et al., le problème est envisagé dans l'autre sens; en effet, ces auteurs ont recherché le pourcentage de personnes chez lesquelles le CT restait inférieur à 150 secondes après la prise de 150 mg d'aspirine (22). Les résultats montrent 65 % de résistance parmi les patients diabétiques contre 23 % dans la population contrôle. Dans l'étude d'Angiolillo et al. (26), les résultats parmi les patients diabétiques traités à la fois par aspirine et clopidogrel montrent un taux de non-réponse chez 58 % des patients diabétiques (surtout ceux insulinorequérants) contre 34 % dans la population contrôle. Enfin, le groupe de Takahashi, qui a effectué une analyse en incubant *in vitro* les plaquettes avec de l'aspirine, a utilisé un CT différent, avec un seuil de sensibilité à l'aspirine fixé à 250 secondes (24). Parmi les 168 sujets étudiés, les patients diabétiques représentaient 17,5 % des sujets «non-répondeurs» et seulement 4,7 % des sujets répondeurs.

A partir de ces résultats, nous concluons que la résistance estimée par le test PFA-100™ CT CEPI est très variable, mais qu'elle est plus fréquente en présence d'un diabète : en effet, elle est comprise entre 20 et 86 % chez les patients diabétiques, traités par prise orale de 81 à 150 mg d'aspirine, alors qu'elle varie entre 21 et 31% dans la population contrôle.

RÔLE DE L'HYPERGLYCÉMIE ET DES TROUBLES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉS AU DIABÈTE

Il est intéressant de rechercher l'impact de l'hyperglycémie chronique et de la présence de facteurs métaboliques associés (faisant notamment partie du syndrome métabolique) sur ce phénomène de résistance à l'aspirine dans la population diabétique. Les résultats de ces études montrent que la résistance à l'aspirine est associée à un moins bon contrôle métabolique, représenté par

des taux d'HbA_{1c} plus élevé, des valeurs de cholestérol HDL plus basses et de cholestérol total et LDL supérieures (17, 22, 24).

Les deux études recherchant un mécanisme impliqué dans la résistance à l'aspirine montrent que celle-ci est corrélée au niveau de glycémie (18, 22). L'une a démontré l'existence d'une compétition entre les mécanismes de glycation et d'acétylation des résidus protéiques (18). Comme l'hyperglycémie augmente le nombre de résidus glyqués, cette augmentation s'accompagne d'une diminution du nombre de résidus acétylés normalement produits par l'aspirine. Comme ces deux mécanismes sont en compétition l'un avec l'autre, une augmentation de la dose d'aspirine permettrait d'augmenter le nombre de protéines acétylées à condition que la glycémie reste stable. L'autre étude a démontré que le métabolisme de l'aspirine, et donc sa vitesse de décroissance plasmatique, était plus rapide chez les patients diabétiques, probablement via une augmentation d'activité des estérases (22). Ces deux mécanismes modifient probablement l'activité et l'efficacité anti-agrégante de l'aspirine, jouant peut-être un rôle dans les mécanismes responsables de la perte de sensibilité observée chez les patients diabétiques.

L'association entre insulinothérapie et résistance aux anti-agrégants (aspirine et surtout clopidogrel), rapportée par Angiolillo et al., doit être analysée avec circonspection (26). En effet, si un taux plus élevé de résistance était associé à l'insulinothérapie, il était également en relation avec un moins bon contrôle métabolique. La conclusion présentée par les auteurs nous paraît dès lors un peu hâtive, d'autant plus que l'insulinémie n'avait pas été mesurée dans cette étude (29).

DISCUSSION

PRÉVALENCE DE LA RÉSISTANCE À L'ASPIRINE

Peu d'études ont analysé spécifiquement la prévalence de la résistance à l'aspirine chez le patient diabétique. Les études actuellement disponibles rapportent des résultats difficilement comparables. Cette difficulté de comparaison est liée, d'une part, à l'absence de définition précise concernant la notion de résistance à l'aspirine et, d'autre part, à l'utilisation de nombreux tests d'évaluation de la fonction plaquettaire, aucune technique n'étant parfaitement standardisée (11, 12, 28). L'absence de standardisation et l'utilisation d'agonistes différents expliquent la variabilité de prévalence observée parmi et au sein des différentes populations de patients étudiés.

Les résultats des différentes études suggèrent une prévalence plus élevée de résistance aux antiagrégants chez le patient diabétique (17, 18, 22, 24, 26). La moindre protection CV apportée par l'aspirine chez les personnes diabétiques est peut-être en relation avec cette prévalence plus élevée (7, 8). En effet, dans la population générale, la résistance à l'aspirine mise en évidence lors de tests *ex vivo* ou *in vitro* semble être associée à un risque plus élevé de maladies thrombo-emboliques (9, 10). Si cette association se confirme chez le patient diabétique, diverses techniques de dépistage pourraient être utilisées afin d'identifier les patients non répondeurs et d'adapter leur traitement en conséquence. Cependant, tant qu'à présent, il n'est pas recommandé d'effectuer des tests d'agrégation plaquettaire *ex vivo* ou *in vitro* ni pour décider de l'instauration d'un traitement antiagrégant plaquettaire, ni pour en définir les modalités en termes de dose ou de combinaison médicamenteuse (11).

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE INVOQUÉS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Plusieurs mécanismes propres au patient diabétique pourraient expliquer la survenue de la résistance à l'aspirine. Ce patient présente, en effet, un état basal procoagulant, un turnover accéléré de plaquettes, un métabolisme accéléré de l'aspirine, une compétition entre glycation et acétylation des résidus protéiques et la survenue plus fréquente de stress adrénérgiques inducteurs d'activation plaquettaire (16).

Le patient diabétique pourrait également présenter une modification des voies de signalisation cellulaire. Ces modifications peuvent survenir au niveau des récepteurs membranaires ou au niveau intracellulaire, via un mécanisme de glycation; elles peuvent également résulter d'un processus impliquant les facteurs inflammatoires ou les radicaux libres présents en plus grand nombre chez ce type de patients. Certaines voies responsables de l'agrégation et de l'activation plaquettaire, indépendante de la COX-1 ou de la production de thromboxane, pourraient être surexprimées chez le patient diabétique. Les voies d'activation accessoires, jouant habituellement un rôle mineur (glycoprotéine, COX-2, ...), semblent davantage exprimées chez les patients présentant une résistance aux anti-agrégants.

Enfin, le phénotype «patient diabétique» pourrait être associé à la présence de polymorphismes particuliers responsables de modifications du métabolisme plaquettaire ou de modifications de réponse au traitement. Toutefois, le rôle joué par ces différentes mutations, touchant aussi bien les

récepteurs membranaires que les voies enzymatiques intra-cellulaires, reste controversé (30). A ce jour, aucune mutation «biochimiquement significative» n'a été mise en évidence spécifiquement chez le patient diabétique.

PISTES ENVISAGÉES POUR VAINCRE CETTE RÉSISTANCE À L'ASPIRINE

Compte tenu de l'association étroite entre diabète sucré et maladies CV (31), les recherches tentent de trouver un moyen capable de vaincre ou de diminuer cette résistance. L'administration de plus hautes doses d'aspirine (21) ou son association à un autre antiagrégant (32, 33) dans le but d'obtenir un effet synergique sont des pistes explorées. Aucune de ces deux pistes ne permet, toutefois, d'obtenir l'effet escompté. En effet, dans une étude, l'augmentation de la dose d'aspirine de 100 à 300 mg a seulement permis de recruter 33 % de patients répondeurs supplémentaires, c'est-à-dire des patients présentant un «time closure» supérieur à 300 s au test CT CEPI (21). Comme cette étude a été réalisée sur base d'un test *ex vivo*, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité clinique de cette procédure. Une étude récente a montré que toutes les doses d'aspirine (de 81 à 325 mg/jour) se révèlent efficaces pour bloquer efficacement la COX-1 (12). Cependant, un effet dose-dépendant observé avec certaines techniques d'évaluation (dont le PAF-100) pourrait provenir d'interférences sur des mécanismes non tributaires de la COX-1, susceptibles de conduire à une certaine résistance à l'aspirine (12).

Quoi qu'il en soit, une étude clinique réalisée chez des patients avec artériopathie périphérique, dont trois quarts étaient diabétiques de type 2, a montré une réduction remarquable des événements vasculaires majeurs avec une monothérapie comprenant une dose classique de 100 mg d'aspirine par jour (34). De plus, l'étude CHARISMA dans laquelle du clopidogrel a été associé à de l'aspirine (75-162 mg/jour) n'avait montré aucune amélioration de la mortalité CV chez le patient diabétique, bien que l'inhibition de l'agrégabilité plaquettaire soit supérieure sous cette bithérapie (32).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Si le concept de résistance à l'aspirine fait l'objet de beaucoup de débats, il n'empêche que globalement l'aspirine se montre efficace pour réduire l'incidence des maladies cardio-vasculaires, y compris dans la population diabétique (35). Dès lors, pratiquement toutes les sociétés internationales, qu'elles soient diabétologiques ou cardiologiques, recommandent une large utilisation de l'aspirine chez les patients diabétiques (4, 31, 36). Les deux

questions principales à résoudre en pratique clinique sont les suivantes: 1) quels patients diabétiques doivent bénéficier d'un traitement anti-agrégant ou, inversement, à quels patients diabétiques peut-on ne pas prescrire un traitement par aspirine ? et 2) quelle dose d'aspirine recommander, en tenant compte de la balance efficacité/sécurité dans cette population ?

En ce qui concerne le patient diabétique cible, les avis divergent quelque peu selon les recommandations considérées (35). Toutes s'accordent sur le fait que la prescription d'aspirine doit être systématique (sauf en cas de contre-indication) chez le patient à risque vasculaire accru. La plupart des patients diabétiques de type 2 correspondent à ce profil. Pour l'American Diabetes Association (ADA), associée à l'American Heart Association (AHA) (4), tout patient diabétique au-delà de 40 ans (de type 2 ou de type 1) devrait bénéficier d'un traitement par aspirine, *a fortiori* s'il présente un autre facteur de risque. Pour l'European Society for the Study of Diabetes (EASD) en collaboration avec la European Society of Cardiology (ESC) (31), les indications sont les mêmes que chez un sujet non diabétique, c'est-à-dire essentiellement chez les patients en prévention secondaire ou les patients en prévention primaire à condition que leur risque vasculaire soit élevé. C'est le cas chez la plupart des patients diabétiques de type 2, à tout le moins s'ils ont un autre facteur de risque associé. Cette proposition est reprise dans les recommandations de l'International Diabetes Federation (IDF) (36) auxquelles nous proposons de nous rallier tant qu'à présent. Dès lors, seuls les patients diabétiques à faible risque, d'autant plus qu'ils sont âgés de moins de 40 ans, ne paraissent pas, en l'état actuel des connaissances, devoir être traités par aspirine.

En ce qui concerne la dose d'aspirine préconisée, l'efficacité a été démontrée pour des doses comprises entre 75 et 162 mg par jour. Ce sont d'ailleurs les doses recommandées récemment par l'ADA/AHA (4). Néanmoins, plusieurs études ont montré que le risque hémorragique augmente progressivement avec la dose au-delà de 100 mg/jour, sans réel accroissement de l'efficacité (1). C'est pourquoi, l'IDF (36) et l'EASD, conjointement avec l'ESC (31), recommandent la dose optimale de 75-100 mg par jour. Jusqu'à preuve du contraire, c'est cette dose que nous préconisons en pratique clinique dans la population diabétique. Par ailleurs, tout doit être mis en œuvre pour corriger le déséquilibre métabolique.

CONCLUSION

Le patient diabétique est considéré comme un patient à plus haut risque de «résistance clinique» à l'aspirine depuis la publication des études de prévention primaire et secondaire des maladies CV. La prévalence exacte de la «résistance biologique» à l'aspirine chez le sujet diabétique n'est cependant pas connue; elle concerne, selon les études, entre 20 et 86 % des patients. Cette variabilité s'explique probablement par l'hétérogénéité des populations testées, des protocoles utilisés et des objectifs poursuivis. Dans l'état actuel, il n'est pas recommandé de tester la résistance biologique à l'aspirine en pratique clinique.

De nombreux arguments suggèrent qu'un mauvais contrôle métabolique aggrave le risque de résistance à l'aspirine. La première étape consiste donc à corriger l'hyperglycémie chronique et les autres facteurs de risque associés. Différentes solutions pourraient être envisagées pour vaincre la résistance à l'aspirine. Certains ont proposé d'associer du clopidogrel afin d'obtenir un effet synergique. Cette association ne semble malheureusement pas apporter la protection clinique attendue. Une autre solution proposée consiste en l'augmentation de la dose d'aspirine. Si cette proposition semble partiellement efficace dans les tests *in vitro*, aucune preuve n'est actuellement disponible quant à son efficacité en pratique clinique et le risque d'hémorragie associé au traitement apparaît accru.

La poursuite des investigations dans ce domaine est nécessaire au vu du moins bon pronostic CV apparent et du plus haut risque de récurrence présenté par les patients chez lesquels une résistance à l'aspirine est découverte lors des tests *in vitro*. Cette problématique semble particulièrement importante dans la population des patients diabétiques.

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**, 2373-2383.
2. Hermans C, Brohet Ch. — La thérapeutique antiplaquettaire. In : Athérosclérose Athérombose (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006, 212-229.
3. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H. — Comment je préviens ... les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «Polypill» ? *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 527-533.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. — American Heart Association, American Diabetes Association. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People with Diabetes Mellitus : a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 162-172.

5. Ambrosi P, Villani P, Bouvenot G.— Antiplatelet therapy for primary prevention in diabetes. *Diabetes Metab*, 2006, **32**, 2S51-2S55.
6. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G.— AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*, 2007; June 29.
7. Legrand DA, Scheen AJ.— L'aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 682-690.
8. 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.
9. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al.— A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**, 961-965.
10. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al.— Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002, **105**, 1650-1655.
11. Patrono C, Rocca B.— Drug insight: aspirin resistance – fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, **4**, 42-50.
12. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al.— Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function. Results from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Circulation*, 2007, **115**, 3156-3164.
13. Scheen AJ, Legrand DA.— Aspirin and clopidogrel resistance in patients with diabetes mellitus (Letter). *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2900.
14. Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW.— Aspirin resistance. *Thrombosis Research*, 2007, doi : 10.1016/j.thromres.2006.08.014.
15. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al.— Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Med*, 2005, **95**, 973-975.
16. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ.— Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 647-654.
17. 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**, 101-113.
18. 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**, 148-158.
19. Albert SG, Hasnain BI, Ritter DG, et al.— Aspirin sensitivity of platelet aggregation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, **70**, 195-199.
20. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, et al.— Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*, 2005, **42**, 99-103.
21. 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**, 465-470.
22. Gresner P, Dolnik M, Waczulikova I, et al.— Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: a role of plasma esterases. *Biochim Biophys Acta*, 2006, **1760**, 207-215.
23. 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**, 567-570.
24. 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*, 2007, **119**, 517-524.
25. 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**, 2430-2435.
26. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C et al.— Insulin therapy is associated with platelets dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *Am J Cardiol*, 2006, **48**, 298-304.
27. Cattaneo M.— Aspirin and clopidogrel. Efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**, 1980-1987.
28. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, et al.— A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 1702-1708.
29. Scheen AJ, Legrand DA.— Platelet dysfunction associated with insulin therapy in patients with type 2 diabetes: please do not throw the baby out with the bathwater! (Letter). *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 628.
30. Bray PF.— Platelet glycoprotein polymorphism as risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol*, 2000, **7**, 284-289.
31. Task Force on Diabetes and cardiovascular Diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European Society for the Study of Diabetes (EASD). — Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases : executive summary. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
32. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators.— Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1706-1717.
33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al, CREDO Investigators.— Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 2411-2420.
34. Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group.— Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease : randomized, double-blind trial. *J Int Med*, 2007, **261**, 276-284.
35. Colwell JA.— Is aspirin effective in diabetic patients ? Yes. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 2612-2614.
36. IDF Clinical Guidelines Task Force.— Global guidelines for type 2 diabetes : recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic Med*, 2006, **23**, 579-593.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. D. Legrand, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.