

Le traitement antiplaquettaire chez les diabétiques

MARIA KRAW, M.D.

Les maladies cardiovasculaires demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les diabétiques. Les patients atteints du diabète de type 2 présentent un risque de deux à quatre fois plus élevé de maladie cardiovasculaire avant même l'apparition de l'hyperglycémie à jeun. Les patients atteints du diabète, mais n'ayant pas souffert antérieurement d'un infarctus du myocarde (IM), présentent un risque d'IM aussi élevé que les patients non diabétiques ayant souffert antérieurement d'un IM¹. En outre, la mortalité après un IM et un accident cérébro-vasculaire est deux et trois fois plus élevée, respectivement, chez les patients diabétiques. Environ 65 % des décès chez les diabétiques sont dus à une maladie cardiovasculaire^{2,3}.

En plus des facteurs de risque traditionnels tels que la tabagisme, l'hypertension, l'hyperglycémie et la dyslipidémie, l'athérosclérose accélérée observée chez les patients diabétiques peut être causée par un état d'hypercoagulation. Les patients atteints du diabète présentent des signes de dysfonction endothéliale, une vulnérabilité accrue à la thrombose, une fibrinolyse réduite et une agrégation plaquettaire accrue⁴. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la dysfonction plaquettaire observée dans le diabète, la pharmacologie des agents antiplaquettaires et les données à l'appui de l'utilisation des agents antiplaquettaires dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints du diabète, et nous concluons par des recommandations sur l'usage de ces agents chez les patients diabétiques.

La dysfonction plaquettaire chez les diabétiques

Les événements cardiovasculaires surviennent souvent après la rupture de la plaque d'athérome à laquelle s'ajoute la thrombose. La rupture de la plaque expose les composants thrombogènes, tels que le collagène, le facteur von Willebrand, les lipides, les macrophages et les facteurs tissulaires. Les plaquettes sont activées après leur adhésion au collagène et au facteur von Willebrand et recrutent d'autres plaquettes en synthétisant la thromboxane A₂ (TXA₂) et en libérant l'adénosine diphosphate (ADP). L'activation des plaquettes provoque ensuite une modification conformationnelle du complexe glycoprotéinique IIb/IIIa qui se lie au fibrinogène, entraînant la liaison croisée des plaquettes adjacentes.

Les patients diabétiques présentent diverses altérations de la fonction des plaquettes pouvant les prédisposer à une activation plaquettaire accrue et à la thrombose. Ces altérations sont les suivantes :

- Une augmentation d'un facteur de deux du renouvellement des plaquettes due à une réduction de la durée de la survie des plaquettes et un taux d'entrée accru des nouvelles plaquettes dans la circulation⁵
- L'augmentation de l'agrégation plaquettaire, principalement en raison de la synthèse accrue de la TXA₂⁶
- L'inhibition réduite de l'agrégation plaquettaire par les inhibiteurs de la TXA₂⁷



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

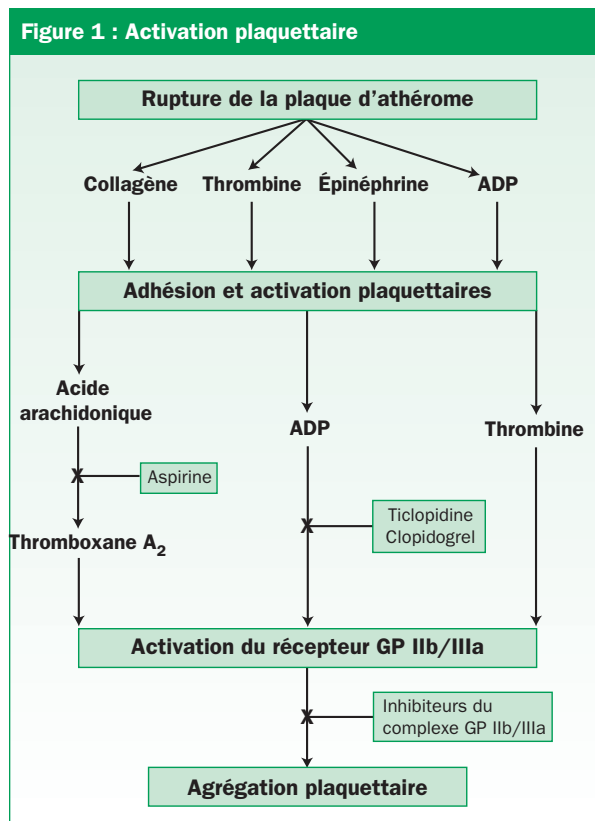
GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

Disponible sur Internet
www.endocrinologieconferences.ca

Figure 1 : Activation plaquettaire



La rupture de la plaque entraîne la libération de facteurs thrombogènes qui adhèrent aux plaquettes et activent la synthèse par les plaquettes de l'adénosine diphosphate (ADP) et de la thromboxane A₂ (TXA₂). Cela entraîne l'exposition du récepteur GP IIb/IIIa qui se lie au fibrinogène, entraînant l'agrégation plaquettaire. L'aspirine bloque la synthèse de la TXA₂, alors que la ticlopidine et le clopidogrel bloquent le récepteur ADP des plaquettes. Les inhibiteurs du récepteur GP IIb/IIIa bloquent la voie commune finale de l'agrégation plaquettaire.

- Une corrélation entre la glycémie plasmatique à jeun et la synthèse de la TXA₂⁷
- La modification de la fluidité de la membrane plaquettaire due à la glycation non enzymatique
- La liaison accrue du fibrinogène aux récepteurs des plaquettes⁸
- Le stockage et la libération accrus par les plaquettes de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-I), un inhibiteur endogène de la fibrinolyse⁹.

Agents antiplaquettaire

Divers agents antiplaquettaire mis au point ciblent les différentes étapes de l'activation plaquettaire (figure 1). L'aspirine inactive de façon permanente la prostaglandine G/H synthase, qui est responsable de la synthèse de la thromboxane, un facteur d'agrégation plaquettaire important. L'aspirine est rapidement absorbée dans l'estomac et l'intestin grêle, son taux plasmatique maximal est atteint 30 à 40 minutes après son ingestion. Ce délai peut être aussi long que 3 à 4 heures avec les préparations entéro-solubles. Une dose aussi faible que 100 mg d'aspirine inhibe presque complètement la synthèse de la TXA₂ dans les plaquettes humaines normales

et du fait que les plaquettes anucléées sont incapables de synthétiser la nouvelle enzyme, cette inhibition persiste pendant toute la durée de vie des plaquettes (de 8 à 12 jours en moyenne chez les sujets normaux).

Les agents tels que la ticlopidine et le clopidogrel inhibent irréversiblement le récepteur de l'ADP sur les plaquettes, bloquant l'activation des plaquettes dépendante de l'ADP. L'utilisation de la ticlopidine est limitée par la dépression médullaire, la diarrhée et les éruptions cutanées. Un suivi fréquent de la numération globulaire est nécessaire en raison du risque accru de neutropénie réversible sévère et de purpura thrombocytopénique thrombotique. Cependant, comme l'aspirine, ces médicaments n'inhibent qu'un mécanisme de l'activation des plaquettes, laissant libres plusieurs autres voies par lesquelles l'agrégation plaquettaire intraluminaire peut se produire.

Les antagonistes du récepteur glycoprotéinique (GP) IIb/IIIa des plaquettes, tels que l'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban, entravent la voie commune finale de l'agrégation plaquettaire – l'exposition du récepteur GP IIb/IIIa sur les plaquettes. Ces agents, qui sont de petites molécules peptidiques ou non peptidiques, se lient au récepteur et bloquent la liaison au fibrinogène.

Études des agents antiplaquettaire pour réduire les maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques

Étant donné la dysfonction plaquettaire observée chez les diabétiques, diverses études de prévention primaire, de prévention mixte primaire et secondaire et de prévention secondaire ont évalué si le traitement par l'aspirine réduit le risque accru de maladie cardiovasculaire (tableau 1). L'aspirine est l'agent antiplaquettaire le plus fréquemment étudié, bien que des études récentes aient utilisé des médicaments tels que les inhibiteurs de l'ADP et des récepteurs GP IIb/IIIa ou un traitement d'association avec l'aspirine et le dipyridamole. Il existe des études menées exclusivement auprès de patients atteints du diabète, mais la plupart des données proviennent d'études menées auprès de sous-groupes de sujets diabétiques.

Prévention primaire avec l'aspirine

La *U.S. Physicians Health Study*¹⁰ a suivi 22 071 médecins de sexe masculin, randomisés pour recevoir 325 mg d'aspirine tous les deux jours ou un placebo, pendant environ 5 ans. 1,2 % des hommes traités avec l'aspirine ont souffert d'un IM comparativement à 2,2 % chez les hommes recevant le placebo (risque relatif ([RR] 0,56, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,45-0,70, p < 0,00001). On a noté un risque accru non significatif d'accident cérébro-vasculaire (RR 1,22; IC à 95 %, 0,93-1,60, p = 0,15) en raison principalement d'une augmentation

Tableau 1 : Effet des agents antiplaquettaires sur la prévalence des paramètres vasculaires dans des études de prévention primaire et secondaire

Étude	Sujet diabétique, N	Agent antiplaquettaire vs placebo	Paramètre	Rapport des événements % de patients présentant des événements		Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur p
				Groupe de traitement actif	Groupe placebo		
Physicians Health Study ¹⁰	533	AAS 325 mg tous les deux jours	Infarctus du myocarde	4,0	10,1	0,39	*
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ¹²	3711	AAS 650 mg par jour	Infarctus du myocarde	13,0	15,3	0,83 (0,66-1,04 [†])	0,04
			Accident cérébro-vasculaire	5,0	4,2	1,17 (0,79-1,73 [†])	0,32
			Mortalité cardiovasculaire	13,1	14,8	0,87 (0,70-1,10 [†])	0,12
Hypertension Optimal Treatment ^{14†}	1501	AAS 75 mg par jour	Infarctus du myocarde	2,3	3,6	0,64 (0,49-0,85)	0,002
			Accident cérébro-vasculaire	4,1	4,2	0,98 (0,78-1,24)	0,88
			Mortalité cardiovasculaire	3,7	3,9	0,95 (0,75-1,20)	0,65
Antiplatelet Trialists Collaboration ¹⁵	1200	§	Événements vasculaires**	18,5	22,3	0,75	0,002
Antithrombotic Trialists Collaboration ¹⁶	4961	§	Événements vasculaires**	15,7	16,7	††	NS

* Non signalé

† Intervalle de confiance à 99 %

‡ Bien que signalé séparément, l'effet bénéfique dans le sous-groupe de sujets diabétiques était le même que celui noté dans toute la population de l'étude HOT (n = 18790).

§ Agent antiplaquettaire vs placebo

** IM non mortel, ACV non mortel, mort d'origine vasculaire

†† Bien que non signalé numériquement, l'intervalle de confiance à 99 % empiète sur la valeur de 1,0 dans la représentation de la figure.

des accidents cérébro-vasculaires hémorragiques (RR 2,14; IC à 95 %, 0,96-4,77, p = 0,06). On n'a noté aucun changement dans la mortalité cardiovasculaire totale. L'analyse d'un sous-groupe de 533 hommes diabétiques a montré que le RR d'IM était de 0,39 chez ceux assignés au traitement par l'aspirine, 4,0 % de ceux assignés à l'aspirine ayant souffert d'un IM comparativement à 10 % pour ceux assignés au placebo.

Il n'existe pas d'études publiées randomisées et contrôlées sur l'aspirine dans la prévention primaire des événements vasculaires chez les femmes. La *Nurses Health Study*¹¹ était une étude de cohorte prospective menée auprès de 87 678 infirmières âgées de 34 à 65 ans, dont 11 878 étaient atteintes du diabète. Parmi les femmes prenant 1 à 6 aspirines par semaine comparativement à celles n'en prenant pas, le RR d'IM ajusté en fonction de l'âge était de 0,68 (p = 0,005). Après ajustement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire, le RR était de 0,75 (p = 0,04). Il n'y avait pas de modification ni de réduction apparente du risque d'accident cérébro-vasculaire parmi les femmes prenant > 6 aspirines par semaine. Les résultats de la *Women's Health Study* en cours, qui compare 100 mg d'aspirine tous les deux jours à un placebo chez 40 000 professionnels de la santé de sexe féminin aux É.-U., permettront d'évaluer cette question dans un essai randomisé et contrôlé.

Études de prévention primaire et secondaire

L'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)¹² était une étude de prévention à la fois primaire et secondaire dans laquelle de l'aspirine était administrée

à 3 711 hommes et femmes, âgés de 18 à 70 ans, atteints du diabète et de rétinopathie diabétique. Les participants ont été randomisés à un traitement à l'aide de 650 mg d'aspirine par jour ou à un placebo. Environ 30 % des sujets souffraient du diabète de type 1, 31 % souffraient du diabète de type 2 et 39 % appartenaient à la catégorie « mixte » lorsqu'on ne pouvait pas déterminer le type de diabète avec certitude. La population de l'étude présentait un risque élevé d'IM étant donné son taux élevé de cholestérol et d'HbA_{1c} et la longue période pendant laquelle elle avait souffert du diabète. Environ 49 % présentaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Pendant toute la période de suivi (suivi moyen de 5 ans), 13,0 % des patients du groupe traité avec l'aspirine (RR 0,83; IC à 99 %, 0,66-1,04; p = 0,04) et 15,3 % des patients du groupe placebo ont souffert d'un IM mortel ou non mortel. Un plus grand nombre de patients assignés à l'aspirine ont souffert d'un accident cérébro-vasculaire mortel ou non mortel (5,0 % vs 4,2 %; RR 1,17; IC à 99 %, 0,79-1,73; p = 0,32). On n'a pas noté de différence dans la mortalité cardiovasculaire (13,1 % et 14,8 %; RR 0,87; IC à 99 %, 0,70-1,10; p = 0,12), les amputations, la nécessité d'une dialyse ou la transplantation rénale parmi les deux groupes de traitement. Les différences entre le groupe recevant l'aspirine et celui recevant le placebo étaient similaires parmi les hommes et les femmes et parmi les trois groupes de classification du diabète.

Dans ce groupe à haut risque atteint de rétinopathie diabétique, dont 26 % présentaient des changements prolifératifs, l'étude a également examiné l'effet de la photo-coagulation sur les événements oculaires. Les participants

ont subi une série d'examen et de stéréophotographies de la rétine. Bien que le traitement par l'aspirine n'ait pas prévenu l'apparition de la rétinopathie proliférative à haut risque, on n'a pas noté de risque accru d'hémorragie du corps vitré¹³.

L'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)¹⁴ visait à évaluer la tension artérielle diastolique cible optimale (≤ 90 , ≤ 85 ou ≤ 80 mm Hg) et l'avantage potentiel d'une faible dose d'aspirine (75 mg/j vs placebo) chez des sujets hypertendus à haut risque. L'étude a effectué le suivi d'hommes et de femmes âgés de 50 à 80 ans (moyenne de 61,5 ans), dont 8,7 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. L'étude s'est poursuivie pendant 3,8 ans en moyenne. L'étude comprenait un sous-groupe de 1501 patients diabétiques sur un total de 18 790 patients.

Dans le groupe traité avec l'aspirine, on a noté une réduction des événements cardiovasculaires regroupés de 15 % ($p = 0,03$) et une réduction de 36 % des IM ($p = 0,02$). Bien qu'il n'y ait pas de différence dans l'incidence des accidents cérébro-vasculaires, la mortalité cardiovasculaire ou les hémorragies mortelles parmi les deux groupes de traitement, les hémorragies majeures non mortelles (risque relatif 1,8, $p < 0,001$) et les hémorragies mineures (risque relatif 1,8) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe traité avec l'aspirine. Des données spécifiques sur le sous-groupe de patients diabétiques n'ont pas été incluses, mais les résultats étaient similaires à ceux de la population de l'étude dans l'ensemble.

Études de prévention secondaire

Le traitement antiplaquettaire a été étudié à grande échelle dans la prévention secondaire de l'accident cérébro-vasculaire, de l'IM et des maladies vasculaires périphériques. En 1994, l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*¹⁵ a signalé une méta-analyse de 145 études prospectives sur le traitement antiplaquettaire qui ont été publiées avant 1990 et comprenaient environ 7 0000 patients à haut risque (antécédents d'IM, d'accident cérébro-vasculaire ou d'ischémie cérébrale transitoire ou antécédents cardiovasculaires). Les auteurs ont montré une réduction de 25 % des événements vasculaires (IM non mortel, accident cérébro-vasculaire non mortel ou mort d'origine vasculaire) dans ce groupe. Dans le sous-groupe diabétique d'environ 1200 sujets, le taux des événements avait baissé de 22,3 % à 18,3 % dans le groupe placebo comparativement au groupe traité avec l'aspirine, une réduction comparable à celle observée chez les sujets non diabétiques (16,4 % vs 12,8 %, $p < 0,00001$). Ainsi, le traitement de 1000 patients diabétiques à haut risque avec un agent antiplaquettaire permettrait de prévenir 38 ± 12 événements ($p < 0,02$).

L'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹⁶ (nouvelle appellation) a récemment signalé une méta-analyse répétée de 195 études randomisées sur le traitement

antiplaquettaire publiées jusqu'à 1997. Parmi les 135 000 patients à haut risque assignés à un traitement antiplaquettaire, 10,7 % ont présenté des événements vasculaires graves comparativement à 13,2 % chez ceux recevant le placebo, une réduction proportionnelle de 22 % (± 2 %). Parmi les 4951 sujets diabétiques (3,7 % de la population totale) provenant de 9 études différentes, les événements vasculaires graves ont été réduits de 16,7 % dans le groupe placebo à 15,7 % dans le groupe recevant un agent antiplaquettaire, une réduction proportionnelle non significative de 7 % (± 8 %). L'addition des données de l'étude ETDRS¹³ à l'analyse a probablement réduit la signification statistique observée dans la méta-analyse antérieure de 1994. Les auteurs ont conclu que le traitement antiplaquettaire peut avoir un effet positif chez les patients diabétiques qui présentent un risque accru de premier événement vasculaire, tels que ceux atteints de protéinurie. Ils ont également souligné qu'il ne fallait pas faire abstraction des bienfaits de l'aspirine chez les patients diabétiques sur la base de l'analyse d'un sous-groupe, en particulier en raison du risque cardiovasculaire accru chez ces patients.

Traitement antiplaquettaire d'association

Les études sur le traitement antiplaquettaire d'association dans la prévention secondaire de l'accident cérébro-vasculaire et des maladies vasculaires périphériques chez les patients diabétiques n'ont pas démontré une réduction importante des événements. Ces études associaient l'aspirine à un autre agent antiplaquettaire, le dipyridamole (DP), un inhibiteur de la phosphodiesterase. La *European Stroke Prevention Study*¹⁷ a randomisé 1861 patients atteints de lésions cérébrales ischémiques antérieures à une association de 75 mg de DP et de 330 mg d'aspirine, 3 fois par jour, ou à un placebo. Dans l'ensemble, l'étude a révélé une diminution de 38 % des accidents cérébro-vasculaires avec le traitement d'association comparativement au placebo. Dans le sous-groupe diabétique (216 patients) recevant l'association DP-aspirine, on a noté une réduction de 39 % du paramètre primaire (mort et accident cérébro-vasculaire) et une réduction de 48 % du risque d'accident cérébro-vasculaire, comparativement à une réduction de 23 % et de 32 %, respectivement, dans le sous-groupe non diabétique (1645 patients). Bien que le risque d'événements ait été plus élevé dans le groupe de sujets diabétiques que dans le groupe de sujets non diabétiques, la réduction du risque observée dans le groupe de sujets diabétiques n'était pas statistiquement significative.

L'étude *Veterans Administration Cooperative*¹⁸ a examiné l'effet de l'aspirine à une dose de 325 mg et du DP à une dose de 75 mg, comparativement à un placebo, 3 fois par jour, dans un groupe de 231 hommes souffrant du diabète de type 2 qui avaient subi une amputation récente

en raison de gangrène ou qui souffraient de gangrène active. On n'a pas noté de différence significative dans le paramètre primaire (mort pour cause de maladie vasculaire athéroscléreuse ou amputation du membre opposé en raison de gangrène) ou dans les paramètres secondaires (mortalité totale, toutes les amputations ou IM). Une analyse de sous-groupe a démontré une différence statistique dans les accidents cérébro-vasculaires et l'ischémie cérébrale transitoire (8,2 % dans le groupe de traitement actif vs 19,0 % dans le groupe placebo, $p = 0,02$).

Dérivés de la thiényridine

Les propriétés d'inhibition des plaquettes des dérivés de la thiényridine ont été étudiées dans la prévention secondaire des maladies microvasculaires et macrovasculaires. L'étude TIMAD¹⁹ (Ticlopidine MicroAngiopathy of Diabetes) a évalué l'utilisation de la ticlopidine (100 mg par jour) sur la progression de la rétinopathie diabétique non proliférative chez 425 patients suivis pendant 3 ans. Bien que les patients aient été exclus s'ils souffraient d'une maladie cardiovasculaire nécessitant un traitement antiagrégant, des données spécifiques sur les résultats macrovasculaires n'ont pas été signalées. Dans le groupe traité par la ticlopidine, la progression de la rétinopathie était moins grave ($p = 0,04$) et parmi ceux atteints du diabète de type 1, on a noté une réduction de la progression annuelle des microanévrismes ($p = 0,03$). Des effets néfastes, comprenant la neutropénie, la diarrhée et les éruptions cutanées, étaient associés au traitement par la ticlopidine.

L'étude CAPRIE²⁰ (*Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk for Ischemic Events*) a évalué l'efficacité relative du clopidogrel (75 mg) comparativement à l'aspirine (325 mg) une fois par jour dans une population de 19 185 patients atteints d'une maladie vasculaire athéroscléreuse, dont 20 % souffraient du diabète. Le risque annuel d'accident ischémique cérébral, d'IM ou de mort d'origine vasculaire a diminué dans le groupe traité avec le clopidogrel (5,32 %) comparativement à l'aspirine (5,83 %) (RRR 8,7, IC à 95 %, 0,3-16,5; $p = 0,043$). Les effets indésirables, tels que les éruptions cutanées, la diarrhée, l'hémorragie majeure et la neutropénie, étaient similaires dans les deux groupes. Étant donné qu'il n'existe aucune donnée sur le sous-groupe diabétique, on n'a pas établi clairement si le traitement a eu le même effet bénéfique chez les patients diabétiques.

Inhibiteurs du complexe glycoprotéinique IIb/IIIa

Plusieurs études utilisant l'abciximab, un anticorps monoclonal chimérique contre le complexe glycoprotéinique GP IIb/IIIa, ont été menées chez des patients atteints du diabète, en particulier après une revascularisa-

tion percutanée, une intervention associée à de mauvais résultats chez les patients diabétiques²¹. Dans l'étude EPILOG (*Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by Glycoprotein receptor blockade*) où 23 % des 2792 patients souffraient du diabète, l'abciximab conjointement à l'héparine après une revascularisation percutanée a réduit le paramètre primaire (mortalité à 30 jours, IM et revascularisation urgente) à 6,2 % comparativement à 11,5 % chez ceux traités avec l'héparine seule (risque relatif 0,48; IC à 95 %, 0,35-0,65; $p < 0,001$). Cependant, la revascularisation du vaisseau cible était réduite chez les sujets non diabétiques, mais non chez les sujets diabétiques²². L'étude EPISTENT a évalué un sous-groupe de 491 patients diabétiques et a constaté une réduction importante à 6 mois du taux de décès/d'IM/de patients nécessitant une revascularisation chirurgicale (25,2 % vs 13,0 %; $p = 0,005$) chez ceux randomisés à l'implantation d'un stent conjointement à l'administration d'abciximab comparativement à ceux recevant un stent uniquement²³. Actuellement, ces agents sont administrés par voie parentérale uniquement pour le traitement des syndromes coronariens aigus ou après une revascularisation percutanée en raison du coût et des risques de complications hémorragiques accrues.

Prévalence de l'utilisation régulière de l'aspirine parmi les patients diabétiques

Entre 1988 et 1994, la troisième *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)²⁴ a étudié l'utilisation de l'aspirine chez 1503 adultes atteints de diabète autodéclaré. On estime que 27 % souffraient d'une maladie cardiovasculaire, alors que 71 % présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (antécédents familiaux de crise cardiaque, obésité, hypertension, tabagisme, albuminurie ou dyslipidémie). L'utilisation régulière d'aspirine (≤ 15 fois au cours du mois précédent) n'a été signalée que chez 37 % de ceux atteints d'une maladie cardiovasculaire et chez seulement 13 % de ceux présentant un ou plusieurs facteurs de risque. Ainsi, parmi les 98 % des sujets diabétiques qui étaient des candidats potentiels au traitement par l'aspirine, seulement 20 % ont pris régulièrement de l'aspirine, un pourcentage qui souligne la nécessité de l'éducation du patient et du médecin dans ce domaine.

Recommandations générales

Prévention secondaire

Le traitement par l'aspirine doit être utilisé pour la prévention secondaire chez les hommes et les femmes diabétiques présentant des signes de maladie cardiovasculaire. Cela inclut ceux ayant des antécédents d'IM, ayant subi un pontage coronarien, un accident cérébro-vasculaire,

un accident ischémique transitoire, souffrant d'une maladie vasculaire périphérique, de claudication et/ou d'angine.

Prévention primaire

L'utilisation d'aspirine chez les patients diabétiques ne présentant pas de signes de maladie cardiovasculaire doit être fondée sur le risque global de maladie cardiovasculaire. Chez ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire établis, tels que ceux indiqués ci-dessous, on doit traiter adéquatement les facteurs de risque sous-jacents.

- Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée
- Tabagisme
- Hypertension
- Obésité
- Albuminurie
- Dyslipidémie (C-LDL > 2,5 mmol/L, rapport cholestérol total/C-HDL > 4, triglycérides > 2 mmol/L).

Étant donné que ces sujets présentent un risque accru, il serait prudent de les traiter avec de l'aspirine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, même en l'absence de données cliniques confirmant le bienfait d'un tel traitement dans ces sous-groupes.

Âge

Bien que la *U.S. Physician's Health Study*¹⁰ ait inclus des hommes âgés de 40 à 70 ans, les effets bénéfiques du traitement par l'aspirine sur la réduction de l'IM n'ont été observés que dans le sous-groupe âgé de plus de 50 ans. L'étude ETDRS¹² a évalué des patients âgés de 18 à 70 ans (83 % > 30 ans), mais on n'a pas établi clairement s'il existait une différence dans les résultats sur la base de l'âge, étant donné qu'une analyse de sous-groupe fondée sur cette variable n'a pas été effectuée. Quoi qu'il en soit, on n'a noté aucune différence statistiquement significative dans les événements cardiovasculaires dans cette étude. Étant donné que le taux d'événements est inconnu et que l'on n'a pas établi clairement les effets bénéfiques du traitement par l'aspirine chez les patients diabétiques âgés de moins de 50 ans, il n'est pas certain que l'avantage d'une réduction potentielle des événements l'emporte sur le risque potentiel de toxicité GI ou d'accident cérébro-vasculaire hémorragique. Par conséquent, la décision d'utiliser ou de ne pas utiliser l'aspirine doit être fondée sur le risque cardiovasculaire global présenté par les patients.

Agents antiplaquettaires

L'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹⁶ n'a montré aucune différence dans le taux d'événements vasculaires dans une comparaison directe de différents traitements antiplaquettaires. La comparaison directe du clopidogrel et de l'aspirine a montré une réduction de 10 % des

Tableau 2 : Comparaison indirecte des doses d'aspirine réduisant les événements vasculaires chez les patients à haut risque dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁸

Doses d'aspirine mg/j	Nbre d'études	Nbre de patients	Réduction du risque, %
500-1500	34	22 451	19±3
160-325	19	26 513	26±3
75-150	12	6 776	32±6
<75	3	3 655	13±8

événements avec le clopidogrel, bien que l'IC à 99 % indique que l'avantage réel peut varier d'une réduction négligeable à une réduction de 20 % des événements¹⁶. L'aspirine est apparemment le meilleur choix, étant donné que c'est le traitement le plus fréquemment étudié et le plus économique. Les patients qui ne peuvent pas tolérer l'aspirine devraient utiliser à la place un autre agent antiplaquettaire tel que le clopidogrel. On ne doit pas utiliser les agents antiplaquettaires chez les patients qui présentent des troubles hémorragiques héréditaires ou acquis, une hémorragie gastrointestinale (GI) récente et une insuffisance rénale ou hépatique grave. On ne doit pas utiliser l'aspirine chez les patients âgés de moins de 21 ans en raison de l'augmentation du taux de syndrome de Reye.

Posologie

L'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* a évalué quelle était la dose optimale d'aspirine pour prévenir les événements vasculaires (tableau 2)¹⁶. Les auteurs n'ont pas noté de différence significative dans la réduction proportionnelle des événements vasculaires parmi les différentes doses d'aspirine. Les doses de 75 à 325 mg/jour étaient aussi efficaces que les doses plus élevées d'aspirine ou un autre agent antiplaquettaire.

La toxicité GI de l'aspirine est apparemment liée à la dose dans la gamme de 30 à 1300 mg/jour²⁵. Dans une étude de cas-témoins, on a constaté que le risque d'hospitalisation pour cause d'ulcère gastroduodéal hémorragique était réduit à des doses prophylactiques quotidiennes moins élevées d'aspirine :

- 75 mg (risque relatif (RR) 2,3 %; IC à 95 %, 1,2-4,4)
- 150 mg (RR 3,2; IC à 95 %, 1,7-6,5)
- 325 mg (RR 3,9; IC à 95 %, 2,5-6,3)²⁵.

Des études d'observation ont montré que le risque relatif d'hospitalisation due à une hémorragie et/ou à une perforation des voies digestives hautes associées à une faible dose (100-300 mg/jour) d'aspirine (RR 2,3; IC à 95 %, 1,7-3,2) est similaire à celui observé avec d'autres agents antiplaquettaires (RR 2,0; IC à 95 %, 1,4-2,7) ou avec des anticoagulants (RR 2,2; IC à 95 %, 1,4-3,4)²⁷. L'utilisation d'aspirine tamponnée ou entéro-soluble ne

réduit apparemment pas d'une manière importante, le risque d'hémorragie GI, comme le démontre une étude de cas-témoins utilisant des doses moyennes quotidiennes ≤ 325 mg d'aspirine dans laquelle le RR d'hémorragie des voies digestives hautes était de 2,6 pour l'aspirine ordinaire, de 2,7 pour l'aspirine entérosoluble et de 3,1 pour l'aspirine tamponnée²⁸.

L'analyse effectuée par l'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹⁶ a montré un excès absolu d'hémorragie intracrânienne < 1 pour 1000 patients par année chez les patients à haut risque recevant de l'aspirine. La même analyse a montré des risques similaires d'hémorragie intracrânienne majeure avec toutes les doses quotidiennes d'aspirine inférieures à 325 mg (RR 1,7, IC à 95 %, 0,8-3,3).

Bien que l'aspirine entraîne une réduction similaire des événements cardiovasculaires avec tous les schémas posologiques, la toxicité GI est apparemment liée à la dose. Par conséquent, on doit utiliser la dose efficace la plus faible possible (75 à 150 mg/jour). En raison de l'augmentation du renouvellement des plaquettes et de la synthèse de la thromboxane dans le diabète tel que mentionné précédemment, on a suggéré que la prise quotidienne fractionnée d'aspirine était préférable chez les patients diabétiques, bien qu'aucune donnée clinique n'ait confirmée cette hypothèse.

Conclusion

Les patients diabétiques présentent un risque de 2 à 4 fois plus élevé de morbidité et de mortalité dues à une maladie cardiovasculaire. La dysfonction plaquettaire dans le diabète peut contribuer à ce risque accru. L'utilisation d'agents antiplaquettaires, en particulier l'aspirine, a réduit ce risque dans diverses études de prévention primaire et secondaire. Par conséquent, on doit utiliser l'aspirine chez tous les patients diabétiques présentant des signes de maladie cardio-vasculaire, ainsi que chez ceux qui présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires en raison de facteurs de risque d'athérosclérose.

Le Dr Maria Kraw est chargée de cours en endocrinologie et métabolisme à l'Université de Toronto.

Références

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakson M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
- Stamlet J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
- Wingard DL, Barrett-Conner E. Heart disease and diabetes. Dans : National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. 2^e éd. Washington, DC: Government Printing Office 1995:429-48.

- Sobel AB, Watala C. The role of platelets in diabetes-related vascular complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:1-16.
- DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S. Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986;68:886-891.
- Davi F, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322: 1769-74.
- Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1981;97: 87-96.
- Winocour PD, Bryszewska M, Watala C, et al. Reduced membrane fluidity in platelets from diabetic patients. *Diabetes* 1990;39:241-244.
- Jokl R, Klein RL, Lopes-Virella MF, et al. Release of platelet plasminogen activator inhibitor 1 in whole blood is increased in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1150-1155.
- 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.
- Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;266:521-527.
- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
- Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group report no. 20. Effect of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:52-55.
- Hansson L, Zanchetti AL, 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) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-- I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
- Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992;23: 851-854.
- Colwell JA, Bingham SF, Abaira C, et al. Veterans Administration Cooperative Study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene: II. Effect of aspirin and dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care* 1986;9:140-148.
- TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of non-proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577-1583.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
- Kleiman NS, Lincoff AM, Kerciakes DJ, et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade and heparin. Evidence for a complex interaction in multicenter trial. *Circulation* 1998;97:1912-1920.
- Marso SP, Lincoff AM, Ellis DL, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcome for patients with diabetes mellitus. Results of the EPIS-TENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trials) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100:2477-2484.
- Rolka DB, Fargot-Campagna A, Venkat Naraya KM. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001;24:197-201.
- Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-830.
- Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-39.
- Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-1416.

Résumé scientifique présentant un intérêt connexe

Méta-analyse collaborative d'études randomisées sur le traitement antiplaquettaire pour la prévention de la mort, de l'infarctus du myocarde et de l'accident cérébro-vasculaire chez les patients à haut risque

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. *BMJ* 2002;324:71-86

Objectif : Déterminer les effets du traitement antiplaquettaire chez des patients présentant un risque élevé d'événements vasculaires occlusifs.

Plan : Méta-analyses collaboratives (examens systématiques).

Critères d'inclusion : Essai randomisé d'un traitement antiplaquettaire comparativement à un placebo ou d'un traitement antiplaquettaire comparativement à un autre traitement chez des patients à haut risque (maladie vasculaire aiguë ou antérieure ou autre affection prédisposante) dont les résultats ont été publiés avant septembre 1997. Ces essais devaient utiliser une méthode de randomisation qui excluait la connaissance préalable du traitement suivant à assigner et les comparaisons ne devaient pas être confondues, c'est-à-dire les groupes d'étude devaient différer uniquement quant au traitement antiplaquettaire.

Études analysées : 287 études auxquelles participaient 135 000 patients chez qui l'on comparait un traitement antiplaquettaire à un placebo et 77 000 patients chez qui l'on comparait différents traitements antiplaquettaires.

Principale mesure des résultats : Événement vasculaire grave : infarctus du myocarde non mortel, accident cérébro-vasculaire non mortel ou mort d'origine vasculaire.

Résultats : Dans l'ensemble, parmi ces patients à haut risque, la randomisation au traitement antiplaquettaire a réduit le paramètre mixte (tout événement vasculaire grave) d'un quart; l'infarctus du myocarde non mortel a été réduit d'un tiers, l'accident cérébro-vasculaire non mortel d'un quart et la mortalité d'origine vasculaire d'un sixième (sans effets indésirables apparents sur les autres décès). La réduction absolue du risque d'événement vasculaire grave était de 36 (É-T 5) pour 1000 patients traités pendant deux ans parmi les patients ayant subi antérieurement un infarctus aigu du myocarde; de 38 (5) pour 1000 patients traités pendant un mois parmi les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde; de 36 (6) pour 1000 patients traités pendant deux ans parmi ceux ayant subi antérieurement un accident cérébro-vasculaire aigu ou ayant souffert d'ischémie cérébrale transitoire; de 9 (3) pour 1000 patients traités pendant trois semaines parmi ceux ayant subi un accident cérébro-vasculaire aigu; et de 22 (3) pour 1000 patients traités pendant deux ans parmi d'autres patients à haut risque (résultats significatifs séparés pour ceux souffrant d'une angine stable ($p = 0,0005$), d'une maladie artérielle périphérique ($p = 0,004$) et de fibrillation auriculaire ($p = 0,01$)). Dans chacune de ces catégories à haut risque, les avantages absolus l'emportaient considérablement sur les risques absolus d'hémorragie intracrânienne majeure. L'aspirine était le traitement antiplaquettaire le plus fréquemment étudié, et les doses de 75 à 150 mg par jour étaient au moins aussi efficaces que des doses quotidiennes plus élevées. Les effets des doses inférieures à 75 mg par jour étaient moins certains. Le clopidogrel a réduit les événements vasculaires graves de 10 % (4 %) comparativement à l'aspirine, une réduction similaire à la réduction de 12 % (7 %) observée avec son analogue la ticlopidine. L'ajout du dipyridamole à l'aspirine n'a pas entraîné une baisse

supplémentaire des événements vasculaires comparativement à l'aspirine seule. Parmi les patients présentant un risque élevé d'occlusion coronarienne immédiate, l'ajout pendant une courte durée d'un inhibiteur glycoprotéinique IIb/IIIa intraveineux à l'aspirine a permis de prévenir 20 (4) autres événements vasculaires pour 1000 ($p < 0,0001$), mais a causé 23 hémorragies extracrâniennes majeures (mais rarement mortelles) pour 1000.

Conclusion : L'aspirine (ou un autre agent antiplaquettaire par voie orale) a un effet protecteur chez la plupart des patients présentant un risque élevé d'événements vasculaires occlusifs, y compris ceux souffrant d'un infarctus du myocarde aigu ou d'un accident ischémique cérébral, d'angine instable ou stable, ayant subi antérieurement un infarctus du myocarde, un accident cérébro-vasculaire ou un accident ischémique cérébral, souffrant d'une maladie artérielle périphérique ou de fibrillation auriculaire. L'aspirine à faible dose (75 à 150 mg par jour) est un traitement antiplaquettaire efficace à long terme, mais dans les cas aigus une dose de départ initiale d'au moins 150 mg peut être nécessaire. L'ajout d'un deuxième agent antiplaquettaire peut avoir des effets bénéfiques dans certaines circonstances cliniques, mais il est nécessaire d'approfondir les recherches sur cette stratégie.

BMJ 2002;324:71-86.

Réunions scientifiques à venir

17 au 20 novembre 2002

Réunions scientifiques 2002 de l'American Heart Association
Chicago, Illinois

RENSEIGNEMENTS : www.scientificsessions.org
Tél. : 800 650-9839
Fax : 800 521-6017

10 au 12 janvier 2003

50^e cours annuel avancé d'études supérieures de l'American Diabetes Association
New York, New York

RENSEIGNEMENTS : www.diabetes.org
Tél. : 703 549-1500 poste 2453
Courriel : meetings@diabetes.org

30 mars au 2 avril 2003

52^e réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Chicago, Illinois

RENSEIGNEMENTS : www.acc.org/2003ann_meeting/home/home.htm
Tél. : 800 253-4636 ou 301 897-2697

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le D^r Raphaël Bélanger, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

©2002 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'auteur et qui se fondent sur la documentation scientifique existante. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.