

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES^{MD} Cardiométaboliques

Tel que présenté lors des conférences scientifiques à l'Hôpital St Michael dans le cadre de la Cardiométabolic Risk Initiative du SMH

Le rôle du traitement antiplaquettaire dans les maladies coronariennes chroniques et aiguës chez les patients diabétiques

Par John J. Graham, MBChB, MRCP(R.-U.)

Le diabète sucré est un facteur de risque puissant de maladies cardiovasculaires (MCV) prématurées et de leurs complications. La prévalence des maladies coronariennes est approximativement 2 à 4 fois plus élevée chez les sujets atteints de diabète sucré. Parmi les patients souffrant d'une maladie coronarienne, ceux atteints de diabète sucré présentent un taux de mortalité significativement plus élevé que les sujets non diabétiques atteints d'une maladie coronarienne stable et ayant souffert d'un syndrome coronarien aigu (SCA). Malgré ce risque plus élevé, les patients atteints de diabète sucré reçoivent un traitement recommandé dans les lignes directrices qui est moins qu'optimal, tant pour la protection vasculaire que pour la prise en charge des événements coronariens aigus. L'incidence et la sévérité plus élevées des maladies coronariennes reflètent l'action pathophysiologique aux facettes multiples de l'hyperglycémie et de l'insulinorésistance (IR) sur les artères, l'endothélium et les constituants du sang (en particulier les plaquettes) ainsi que le myocarde. L'activité plaquettaire est anormalement élevée dans le diabète sucré et dans les états hyperglycémiques aigus. En outre, chez ces patients, la réponse au traitement antiplaquettaire conventionnel est réduite. Le traitement antiplaquettaire est la pierre angulaire de la prévention primaire et de la prévention secondaire dans les maladies coronariennes, bien que dans la prévention primaire, il existe peu de données démontrant un bénéfice. Dans ce numéro de *Conférences cardiométaboliques*, nous examinons les fondements pathophysiologiques de la dysfonction plaquettaire chez les patients atteints de diabète sucré et les données à l'appui du traitement antiplaquettaire dans un contexte aigu et chronique. Enfin, nous présentons des informations sur un nouvel agent antiplaquettaire et sur une étude dans ce domaine qui sera publiée prochainement.

La prévalence du diabète sucré a manifestement augmenté au cours des deux dernières décennies. L'Organisation mondiale de la santé a prédit que sa prévalence augmentera de 39 % entre 2000 et 2030¹. Cependant, au Canada, la prévalence du diabète sucré a augmenté de 69 % entre 1995 et 2005, la hausse la plus importante ayant été observée dans les groupes d'âge plus jeunes². Le diabète est associé à une incidence 2 à 4 fois plus élevée de maladies coronariennes comparativement aux sujets non diabétiques^{3,4}. On a pris conscience récemment du fait que les facteurs de risque CV n'étaient pas suffisamment pris en charge et que le diabète sucré contribuait de plus en plus au fardeau global des maladies coronariennes^{5,6}.

Le risque CV accru associé au diabète sucré est dû à une accumulation de facteurs de risque athéroscléreux, associés à une IR, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2). L'IR est un continuum qui varie de la dysglycémie (diminution de la tolérance au glucose et anomalie de la glycémie à jeun) au DT2 franc. Le DT1 est caractérisé par une quantité insuffisante d'insuline et une hyperglycémie, l'IR devenant apparente uniquement au stade tardif de la maladie. L'IR en elle-même a des effets étendus sur la fonction cellulaire, incluant un état prothrombotique qui contribue au risque accru d'athérombose⁷.

Dysfonction endothéliale : L'endothélium vasculaire joue un rôle régulateur important dans l'homéostasie vasculaire. Il interagit avec les cellules et les protéines circulantes et influe sur l'adhésion plaquettaire et leucocytaire ainsi que sur la voie de la coagulation⁸. La sécrétion paracrine de médiateurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline contribue à la régulation du tonus vasculaire. L'altération de la fonction endothéliale joue un rôle essentiel dans le développement de l'athérosclérose. Une dysfonction endothéliale apparaît chez les sujets présentant une IR, un DT2 et chez la parenté au premier degré de patients atteints de DT2.

Altération de l'hémostase : Le diabète sucré est associé à une gamme d'anomalies hémostatiques qui augmente le risque prothrombotique, c'est-à-dire un taux accru de facteurs de coagulation tels



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Lawrence A. Leiter, M.D., FRCPC, FACP
Rédacteur adjoint,
Conférences scientifiques cardiométaboliques
Directeur scientifique, CMRI
Professeur de médecine et de sciences nutritionnelles
Division d'endocrinologie et de métabolisme
St. Michael's Hospital
Université de Toronto

David H. Fitchett, MB, BChir, MRCP, M.D.,
FRCPC, FACC
Rédacteur adjoint,
Conférences scientifiques cardiométaboliques
Membre du comité exécutif, CMRI
Professeur agrégé de médecine
Division de cardiologie
St. Michael's Hospital
Université de Toronto

Richard E. Gilbert, MD, PhD, FRCPC, FRAusCP
Membre du comité exécutif, CMRI
Professeur de médecine
Division d'endocrinologie et de métabolisme
St. Michael's Hospital
Université de Toronto

Milan K. Gupta, M.D., FRCPC
Membre du comité exécutif, CMRI
Professeur clinicien adjoint
McMaster University
Chercheur – Division de chirurgie
cardiovasculaire et thoracique
St. Michael's Hospital

Philip A. McFarlane, M.D., Ph.D., FRCPC
Membre du comité exécutif, CMRI
Professeur adjoint de médecine
Division de néphrologie
St. Michael's Hospital
Université de Toronto

Subodh Verma, M.D., Ph.D., FRCSC
Membre du comité exécutif, CMRI
Professeur agrégé de chirurgie
Chaire de recherche du Canada sur l'athérosclérose
Division de chirurgie cardiaque
St. Michael's Hospital
Université de Toronto

St. Michael's Hospital
Cardiométabolic Risk Initiative
330, rue Bond
Queen Wing, Bureau 7081
Toronto (Ontario) M5B 1W8
Fax : (416) 864-5941

Le contenu rédactionnel de *Conférences scientifiques* – *Cardiométaboliques* est déterminé exclusivement par le Comité Exécutif de St. Michael's Hospital Cardiométabolic Risk Initiative, Université de Toronto

Disponible sur Internet à : www.cardiometaboliqueconferences.ca

que le facteur VII et le fibrinogène, ainsi qu'une altération de la fibrinolyse due à un taux élevé d'inhibiteur de la fibrinolyse endogène, l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)⁹. Il existe une relation familiale entre l'IR et la prothrombose, avec des anomalies similaires chez la parenté au premier degré non diabétique de patients atteints de DT2^{10,11}. L'hyperglycémie aiguë et le diabète sucré d'apparition nouvelle sont associés à un risque thrombotique accru chez les patients présentant un SCA. Undas et ses collaborateurs¹² ont démontré récemment une moins grande perméabilité au caillot et une lyse des caillots prolongée chez des patients hyperglycémiques présentant un SCA, avec ou sans antécédents de diabète sucré.

Fonction plaquettaire : La régulation de la fonction plaquettaire est réalisée grâce à un équilibre entre les facteurs proagrégants et antiagrégants. Les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, incluant la prostacycline (PGI₂) et le NO, sont produits par l'endothélium vasculaire intact et contribuent à un débit sanguin normal dans les artères saines¹³. Étant donné que l'insuline atténue l'effet de certains agents proagrégants, incluant le collagène et l'adénosine diphosphate (ADP)¹⁴, l'hyperinsulinémie devrait avoir un effet bénéfique sur la thrombose. Cependant, l'IR est associée à une perte de ce bénéfice ainsi qu'à une réponse réduite des plaquettes au NO et à la PGI₂^{15,16}. Vinik et ses collaborateurs ont démontré que les plaquettes adhèrent davantage à l'endothélium vasculaire chez les sujets atteints de diabète sucré comparativement aux témoins non diabétiques, une constatation qui concorde avec la dysfonction endothéliale notée dans le diabète¹⁷. L'hyperglycémie *per se* est également connue pour avoir des effets délétères sur la fonction plaquettaire. En 1988, Oswald et ses collaborateurs ont démontré que l'hyperglycémie, indépendamment d'un diagnostic antérieur de diabète sucré, était associée à une activation plaquettaire accrue chez des patients présentant un infarctus du myocarde (IM) aigu¹⁸. Le milieu inflammatoire de l'IM aigu pourrait être responsable de l'activation plaquettaire. Cependant, l'hyperglycémie aiguë entraîne également une agrégation plaquettaire accrue chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable¹⁹. Dans cette étude, le degré d'activation plaquettaire était corrélé au niveau d'hyperglycémie. L'activation plaquettaire avait augmenté chez les patients atteints et non atteints de diabète sucré, bien qu'une augmentation plus importante ait été observée chez les patients atteints de diabète sucré.

Traitement antiplaquettaire chez les patients atteints de diabète sucré – souffrant ou non d'une maladie coronarienne

Acide acétylsalicylique (AAS) : Les bienfaits escomptés de l'AAS chez les sujets ne souffrant pas de diabète sucré et atteints d'une maladie coronarienne stable sont bien établis. La *Physicians Health Study*²⁰ comprenait des données portant sur > 22 000 médecins de sexe masculin répartis au hasard à l'AAS 325 mg, un jour sur deux, ou à un placebo. L'utilisation de l'AAS a été associée à une réduction du risque relatif (RRR) d'apparition d'un IM de 44 % ($p < 0,00001$) chez tous les patients et à une RRR d'apparition d'un premier IM de 70 % dans le sous-groupe atteint d'angine stable chronique (mais sans antécédents d'IM, d'AVC ou d'accident ischémique transitoire [AIT]), ($p = 0,003$). Après ajustement en fonction d'autres facteurs de risque CV, la RRR dans le groupe souffrant d'angine stable était de 87 % ($p = 0,006$).

Chez les patients atteints de diabète sucré, souffrant ou non d'une maladie coronarienne, l'AAS pourrait avoir un effet moins bénéfique que chez les sujets non diabétiques. Dans l'étude *Physicians Health Study*, on n'a pas noté de réduction statistiquement significative des événements chez 533 sujets atteints de diabète sucré (11/275 dans le groupe recevant l'AAS vs 26/258 dans le groupe placebo, $p = 0,22$). Le groupe *Antithrombotic Trialists' Collaboration*²¹ a réalisé une méta-analyse de 195 études avec répartition aléatoire sur le traitement antiplaquettaire jusqu'en 1997 qui a révélé une réduction de 22 % du risque d'événements CV majeurs parmi tous les sujets exposés à un risque élevé. Par opposition, dans les 9 études qui incluaient 5000 sujets atteints de diabète sucré, l'AAS n'a procuré aucun bienfait.

Les auteurs d'une revue plus récente de l'utilisation de l'AAS en prévention primaire ont analysé 4 études – 3 études cliniques et 1 étude observationnelle – regroupant > 4700 patients²². Dans les études avec répartition aléatoire, une gamme d'observations ont été faites, de l'absence de bienfait (*The Early Treatment Diabetic Retinopathy study*²³) et d'une réduction de l'incidence des AVC et de la mortalité (*The European Stroke Prevention Study*²⁴), à une réduction significative des décès d'origine CV, des AVC et des IM (*The Primary Prevention Project*²⁵). Lorsque l'on a effectué une analyse de sous-groupe chez les sujets atteints de diabète sucré, les bienfaits avaient disparu ou étaient devenus non significatifs, une observation attribuée à la présence d'une maladie vasculaire à un stade plus avancé chez les sujets atteints de diabète sucré ou au petit nombre d'analyses de sous-groupe.

Par opposition, une étude de registre ouverte a évalué les données à long terme d'un registre portant sur des sujets soumis à une sélection préliminaire pour participer à l'étude *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP). Cette étude semblait indiquer que l'utilisation de l'AAS était associée à une réduction significative de la mortalité cardiaque (10,9 % vs 15,9 %, $p < 0,001$) et de la mortalité toutes causes (18,4 % vs 26,2 %, $p < 0,001$)²⁶.

Belch et ses collaborateurs²⁷ ont publié récemment une étude avec répartition aléatoire comparant les effets de l'AAS et des antioxydants comme agent de prévention vasculaire primaire chez des sujets atteints de diabète sucré, mais ne souffrant pas de maladie coronarienne manifeste. Ils n'ont constaté aucune différence entre le groupe recevant l'AAS et le groupe placebo (probabilité 0,98, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,76-1,26), bien que l'étude n'ait probablement pas eu une puissance suffisante en raison de la petite taille de l'échantillon (environ 640 patients). L'étude JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*) a été présentée à la réunion scientifique de l'American Heart Association (session sur les toutes dernières études cliniques, 9 novembre 2007). Cette étude menée auprès de 2539 sujets atteints de DT2 et ne présentant pas de signes de maladie vasculaire n'a montré aucune réduction du paramètre primaire CV combiné après un traitement avec l'AAS 80-100 mg par jour pendant 4,4 ans. L'AAS a réduit les événements coronariens et cérébro-vasculaires mortels et a eu un effet bénéfique chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Bien que les saignements GI aient été plus fréquents avec l'AAS, on n'a pas noté une augmentation du taux d'hémorragie intracérébrale.

Pour résumer les données, les patients atteints de diabète sucré, souffrant ou non d'une maladie coronarienne, obtiennent un bienfait moindre du traitement avec l'AAS que les sujets non diabétiques. Cela se reflète dans l'abaissement

récemment du niveau de preuve pour la recommandation de l'AAS comme protection vasculaire par l'Association canadienne du diabète du grade A en 2003 au grade D, consensus en 2008²⁸.

Clopidogrel : Le clopidogrel se lie irréversiblement au récepteur plaquettaire de l'ADP P2Y₁₂. L'activation du récepteur P2Y₁₂ favorise l'activation et l'agrégation plaquettaires au niveau de la réticulation de la fibrine entre les récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa. L'étude CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Risk of Ischemic Events*) a comparé le clopidogrel à l'AAS pour la prévention des événements ischémiques récidivants chez des patients souffrant de maladie vasculaire établie (AVC récent, IM ou maladie vasculaire périphérique établie). Chez les 3866 sujets atteints de diabète sucré, on a noté une RRR de 12 % de la survenue du paramètre primaire composé incluant la mort d'origine vasculaire, l'AVC de toutes causes, l'IM ou la réhospitalisation pour ischémie ou hémorragie ($p = 0,042$), ce qui est un résultat similaire au bienfait observé dans l'ensemble du groupe. Cependant, le bénéfice absolu du clopidogrel comparativement à l'AAS a été amplifié en raison du taux accru d'événements chez les sujets atteints de diabète sucré. Par conséquent, seuls 48 patients ont nécessité un traitement pour prévenir 1 événement, ce qui représente un bénéfice presque deux fois supérieur à celui observé dans l'ensemble du groupe à l'étude.

Par opposition, l'ajout du clopidogrel à l'AAS chez des sujets atteints de diabète sucré, souffrant ou non d'une maladie vasculaire, n'a pas été bénéfique dans l'étude CHARISMA (*Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events*)³⁰. L'utilisation de l'AAS chez des patients atteints de diabète sucré devrait probablement être limitée aux sujets atteints d'une maladie coronarienne ou d'une MCV. Le clopidogrel peut être utilisé comme autre option thérapeutique chez les patients qui ne tolèrent pas l'AAS ou qui présentent des événements vasculaires lorsqu'ils sont sous AAS. Il n'existe pas de données à l'appui d'un traitement avec deux agents antiplaquettaires chez des patients atteints de diabète sucré en l'absence de SCA ou de stent intracoronarien.

Syndromes coronariens aigus

Les sujets atteints de diabète sucré sont atteints d'un IM en moyenne 15 ans plus tôt que les sujets non diabétiques³¹. Le diabète sucré est un prédicteur indépendant d'une issue défavorable chez un sujet présentant un SCA, et leur taux de mortalité précoce et tardive est 50 % plus élevé que chez les sujets non diabétiques^{32,33}. L'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique et l'IM récidivant sont plus fréquents chez les sujets atteints de diabète sucré.

Étant donné que le milieu diabétique favorise l'athérosclérose et la thrombose, les agents antiplaquettaires et anti-thrombotiques jouent un rôle important dans la prise en charge des patients présentant un SCA. Cependant, il n'y a pas d'études prospectives examinant le traitement des SCA uniquement chez des patients atteints de diabète sucré. Par conséquent, la pratique actuelle est guidée par les résultats des analyses de sous-groupes portant sur des cohortes diabétiques participant à des études multicentriques à grande échelle. Les bienfaits du traitement avec l'AAS dans la prise en charge des patients présentant un SCA ont été établis il y a plus de 20 ans. L'étude ISIS-2³⁴, qui comprenait 17 600 patients souffrant d'un IM, a démontré qu'un traitement avec l'AAS pendant un mois

a entraîné une RRR significative de la mortalité de 23 % et une RRR de la récurrence d'IM de 50 %. La méta-analyse du groupe *Antithrombotic Trialists' Collaboration* a démontré que le traitement avec l'AAS a réduit la mortalité de 30 % chez les patients atteints d'un IM³⁵. Des études antérieures avaient démontré que l'AAS réduit de moitié les événements chez des patients présentant une angine instable^{36,37}.

Le clopidogrel a réduit les événements cardiaques ischémiques chez des patients atteints d'un SCA sans sus-décalage du segment ST (SSST) et chez ceux atteints d'un SCA avec SST lorsqu'ils avaient reçu antérieurement une thrombolyse. L'étude CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*)³⁸ a évalué l'ajout du clopidogrel à l'AAS chez des patients présentant un SCA-SSST. Le clopidogrel a entraîné une réduction de 20 % du paramètre primaire (un paramètre composé incluant la mort, l'IM ou l'AVC), due principalement à une réduction de 23 % de l'incidence de l'IM, avec une tendance à une réduction de la mortalité d'origine CV. Un bénéfice semblable a été observé dans le sous-groupe atteint de diabète sucré. Pour les patients atteints d'un SCA-SST, deux études – *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT)* et *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI-28)* – ont indiqué que l'ajout de clopidogrel au traitement avec l'AAS chez des patients subissant une thrombolyse a eu des effets bénéfiques. Cependant, l'analyse d'un sous-groupe de patients atteints de diabète sucré n'a pas été effectuée.

Sur la base de ces études clés, une bithérapie antiplaquettaire par voie orale avec l'AAS et le clopidogrel est maintenant le traitement standard chez presque tous les patients (y compris ceux atteints de diabète sucré) présentant un SCA, qui est recommandé dans les lignes directrices fondées sur des données probantes en Europe et en Amérique du Nord.

Inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine plaquettaire : Les inhibiteurs des récepteurs de la glycoprotéine plaquettaire (GP) IIb/IIIa – l'abciximab, le tirofiban et l'efitibatide – ont été étudiés dans des études avec répartition aléatoire menées auprès de patients atteints d'un SCA et chez ceux subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP). Roffi et coll.⁴¹ ont effectué une méta-analyse de 6 études à grande échelle sur des inhibiteurs de la GP plaquettaire IIb/IIIa dans le SCA, en se penchant tout particulièrement sur leur utilisation chez des patients atteints de diabète sucré. Parmi les 6458 patients atteints de diabète sucré, l'utilisation d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa a entraîné une réduction de la mortalité à 30 jours, de 6,2 % à 4,6 % (probabilité 0,74 ; IC à 95 %, 0,59-0,92 ; $p = 0,007$). On notera que l'on n'a observé aucun bénéfice dans la population non diabétique. Le bénéfice le plus important a été observé chez les 1279 patients diabétiques atteints d'un SCA qui ont subi une ICP au cours de l'hospitalisation indice. Dans ce groupe (20 % de la population diabétique), l'utilisation d'un inhibiteur de la GP IIb/IIIa a été associée à une réduction de la mortalité de 4,0 % à 1,2 % (probabilité 0,30 ; IC à 95 %, 0,14-0,69 ; $p = 0,002$). Ces analyses ont mené à l'utilisation généralisée des inhibiteurs de la GP IIb/IIIa chez les patients atteints de diabète sucré et d'un SCA récent subissant une ICP précoce.

Résistance aux agents antiplaquettaires

La résistance à un agent antiplaquettaire peut être définie comme la résistance « en laboratoire » ou « clinique ». La résistance en laboratoire est définie comme l'incapacité du

médicament à inhiber la fonction plaquettaire (p. ex. l'agrégation) dans des tests *in vitro*, alors que la résistance clinique est l'incapacité du médicament à prévenir les épisodes athérotrombotiques chez des patients à qui l'on a prescrit le médicament. On a récemment démontré que la résistance en laboratoire aux effets des agents antiplaquettaires a été associée à une augmentation des événements athérotrombotiques⁴². Le diabète est associé à une résistance à l'AAS et cet effet est plus prononcé chez les sujets atteints de DT2^{43,44}. Le mécanisme de résistance à l'AAS peut être dû à la synthèse du thromboxane insensible à l'AAS qui est catalysé par les radicaux libres et augmenté par le tabagisme, le diabète et l'hyperlipidémie. Un autre mécanisme chez les patients atteints de diabète sucré peut être la glycation des récepteurs plaquettaires qui réduit la sensibilité des récepteurs à l'acétylation par l'AAS.

L'incidence de la résistance à l'AAS varie dans une grande mesure et selon la définition de la résistance, se situe entre 1,7 % et 35 %⁴⁵⁻⁴⁸. Une méta-analyse récente sur la résistance à l'AAS a démontré un taux de 28 % et il est intéressant de noter qu'elle semblait indiquer que le taux n'était pas accru chez les patients atteints de diabète sucré⁴⁹. Pourtant, étant donné les écarts très importants notés dans l'incidence de la résistance à l'AAS et l'absence d'études comparatives appropriées, il est difficile d'interpréter cette méta-analyse.

On a observé une réponse réduite au clopidogrel chez des patients atteints de diabète sucré^{50,51}. En outre, chez les patients atteints de diabète sucré traités avec de l'insuline, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP est plus importante que chez ceux ne recevant pas d'insuline^{52,53}. La résistance au clopidogrel a été étudiée dans l'étude OPTIMUS (*Optimizing Anti-platelet Therapy in Diabetes Mellitus*)⁵⁴ chez des patients atteints de diabète sucré et de maladies coronariennes, recevant des doses stables d'AAS et de clopidogrel. L'étude a évalué l'effet du clopidogrel sur l'agrégation plaquettaire *in vitro* à l'ADP (20 mol/L). Une résistance au clopidogrel a été observée chez 63,1 % des patients, un taux qui a été réduit à 52,3 % en doublant la dose de clopidogrel (150 mg/jour ; $p = 0,002$). Dans une série de patients subissant une intervention par stent en raison d'un événement cérébrovasculaire, une résistance à l'AAS a été notée chez seulement 3 % des patients, alors que pour le clopidogrel, une résistance a été détectée chez 52 % d'entre eux. L'âge avancé et le diabète sucré étaient inversement corrélés au degré d'inhibition plaquettaire⁵⁵.

La résistance antiplaquettaire n'est pas sans conséquence. Eikelboom et ses collaborateurs⁵⁶ ont mesuré le taux de 11-déhydro-thromboxane B2 urinaire (un marqueur de l'activité plaquettaire) chez des patients ayant participé à l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention*) qui recevaient de l'AAS. Comparativement aux patients dans le quartile le plus bas, les patients dans le quartile le plus élevé du taux de 11-déhydro-thromboxane B2 présentaient un risque 1,8 fois plus élevé d'IM, d'AVC ou de mort d'origine CV ($p = 0,009$). Chen et ses collaborateurs⁵⁷ ont évalué la résistance à l'AAS comme un facteur de risque de myonécrose chez des patients sélectionnés subissant une ICP. On a observé une résistance à l'AAS chez 29 % des patients, qui était

Tableau 1 : Probabilité de survenue du paramètre primaire et d'autres paramètres chez les patients diabétiques et non diabétiques dans l'étude TRITON-TIMI 38⁶⁵

Paramètre	Non diabétique Probabilité (IC à 95%)	Diabétique Probabilité (IC à 95%)	Valeur P
Mort CV, IM non mortel ou AVC*	0,86 (0,76–0,98)	0,70 (0,58–0,85)	0,09
IM	0,82 (0,72–0,95)	0,60 (0,48–0,76)	0,02
Hémorragie majeure	1,43 (1,07–1,91)	1,06 (0,66–1,69)	0,29
Hémorragie majeure ou mineure	1,32 (1,08–1,61)	1,30 (0,92–1,82)	0,93
Décès de toutes causes ou IM non mortel, AVC ou hémorragie majeure	0,92 (0,82–1,03)	0,74 (0,62–0,89)	0,05

* paramètre primaire composé

IM = infarctus du myocarde;

IC = intervalle de confiance; CV = cardiovasculaire

associée à un taux accru d'augmentation péri-opératoire de la troponine sérique (51,7 % vs 24,6 %, $p = 0,006$).

Matetzky et ses collaborateurs⁴² ont recruté 60 patients qui ont reçu le clopidogrel lors leur ICP primaire pour un IM avec sus-décalage du segment ST (IM SST). Ils ont comparé le quartile le plus élevé de la réponse au clopidogrel (mesurée par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP) au quartile le plus bas. Chez les patients ayant montré la réponse la moins prononcée au clopidogrel, la probabilité de souffrir d'un événement CV au cours des 6 mois suivants étaient 25 % plus élevée comparativement à ceux dans les 3 autres quartiles ($p = 0,007$). De même, chez des patients subissant une ICP élective pour une angine stable, Muller et ses collaborateurs⁵⁸ ont décrit des taux de résistance au clopidogrel de 5 à 11 %. Dans cette étude menée auprès de 105 patients, 2 patients sur 5 qui ont été décrits comme des non-répondeurs ont souffert de thrombose subaiguë du stent. Le nombre relativement faible de patients inclus dans ces études ne permet pas d'analyser l'impact du diabète sucré.

La prise en charge optimale de la résistance antiplaquettaire n'a pas encore été définie. Actuellement, la mesure systématique de l'agrégation plaquettaire et la détermination de la réponse aux agents antiplaquettaires n'est pas recommandée. Cependant, des doses accrues de médicament et l'instauration d'un traitement de façon plus précoce pourraient permettre de surmonter en partie la résistance au traitement. Duzenli et ses collaborateurs⁵⁹ ont démontré que l'augmentation de la dose d'AAS de 100 mg à 300 mg par jour a réduit l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez des patients identifiés antérieurement comme des non-répondeurs. Pourtant, le groupe Anti-Thrombotic Trialists' Collaboration^{21,35} a suggéré qu'une dose accrue d'AAS n'était pas associée à de meilleurs résultats et 2 autres études ont suggéré que cette stratégie entraîne un taux d'hémorragie plus élevé^{38,60}.

Des doses plus élevées de clopidogrel que celles actuellement utilisées ont entraîné un bénéfice clinique chez des patients n'ayant jamais reçu de clopidogrel

antérieurement. L'étude ARMYDA-2 (*Anti-Platelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*)⁶¹ a révélé que les événements indésirables étaient moins nombreux avec la dose de clopidogrel de 600 mg comparativement à la dose d'attaque habituelle de 300 mg. Cette constatation a été confirmée dans l'étude ALBION (*Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis*) et l'étude ISAR-CHOICE (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect*)^{62,62}. Ces études ont également révélé l'apparition et l'obtention plus rapide d'une inhibition plaquettaire maximale avec une dose d'attaque plus élevée (900 mg) de clopidogrel.

Le concept de résistance plaquettaire et de ses séquelles est relativement récent. À mesure que les médecins prennent de plus en plus conscience du problème, ils chercheront de plus en plus à identifier les sujets qui présentent ou développeront une résistance antiplaquettaire et à ajuster le traitement en conséquence.

Nouveaux agents antiplaquettaires

La bithérapie antiplaquettaire avec le clopidogrel et l'AAS est actuellement le traitement antiplaquettaire standard pour la plupart des patients en post-SCA et après l'implantation de stents intracoronariens. Cependant, la résistance au clopidogrel est fréquente et l'inhibition antiplaquettaire maximale n'est obtenue qu'après de nombreuses heures. De nouveaux agents antiplaquettaires surmontant ces limites seront bientôt disponibles.

Le prasugrel est une thiényridine de troisième génération qui inhibe le récepteur de l'ADP P2Y₁₂ plaquettaire et qui est facilement absorbée et nécessite un moins grand nombre d'étapes métaboliques pour produire son métabolite actif comparativement au clopidogrel. Par conséquent, l'inhibition plaquettaire survient plus rapidement. Elle est plus importante et entraîne une moins grande variabilité interpatient que le clopidogrel⁶⁴. Dans l'étude TRITON-TIMI (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – TIMI*) 38, le prasugrel ou le clopidogrel ont été administrés à des patients dans le laboratoire de cathétérisme cardiaque juste avant l'implantation de stents intracoronariens. Le traitement avec le prasugrel a entraîné une diminution de 19 % de l'incidence des décès d'origine CV, de l'IM non mortel ou de l'AVC non mortel (tableau 1). Cependant, la survenue d'une hémorragie sévère était plus fréquente chez les patients traités avec le prasugrel. Dans le sous-groupe diabétique de l'étude TRITON-TIMI 38 (3146 patients, dont 776 recevant de l'insuline), le prasugrel a été associé à une réduction de 30 % du paramètre primaire composé représenté par les décès, l'IM non mortel, l'AVC non mortel et l'hémorragie majeur TIMI non mortel), qui est passé de 17 % à 12,2 % (probabilité, 0,70 ; $p < 0,001$). Le bénéfice était encore plus prononcé dans la cohorte recevant l'insuline (14,3 % vs 22,2 %, probabilité, 0,63). Chez les patients atteints de diabète sucré, le bénéfice accru a été obtenu sans augmentation du taux d'hémorragie.

L'analyse de la cohorte diabétique de l'étude TRITON a contribué à sensibiliser davantage les médecins au fait que le diabète sucré est davantage qu'un facteur de risque additionnel de complications thrombotiques et d'ICP moins bien réussie. C'est une

maladie qui nécessite des stratégies thérapeutiques spécifiques qui incluent une inhibition plaquettaire plus agressive⁶⁶.

Étude prospective présentant un intérêt

ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) est une étude prospective multicentrique avec répartition aléatoire et contrôlée avec placebo comparant l'AAS (et les acides gras oméga-3) et un placebo chez des patients atteints de diabète sucré (DT1 ou DT2) sans maladie artérielle établie. Le recrutement a commencé en 2004 et on prévoit que 10 000 patients seront finalement recrutés. Nous espérons que les résultats de cette étude permettront de fournir une réponse définitive quant au rôle de l'AAS chez les patients diabétiques qui ne sont pas atteints de maladie vasculaire connue.

Résumé

Les patients atteints de diabète sucré ont un mauvais pronostic après la survenue d'événements coronariens aigus et ne se rétablissent pas aussi bien après une revascularisation coronarienne comparativement aux patients non diabétiques. Le diabète sucré est associé à un état prothrombotique. Pourtant, il existe peu de données à l'appui de l'utilisation systématique d'un traitement antiplaquettaire pour la prévention primaire des événements vasculaires chez les patients atteints de diabète sucré, mais ne présentant pas de maladie vasculaire établie. En revanche, le traitement antiplaquettaire a des effets bénéfiques majeurs chez les patients atteints de diabète sucré et ayant présenté récemment un événement coronarien aigu. Chez ces patients, un traitement agressif avec plusieurs agents antiplaquettaires, en particulier lorsqu'ils sont associés à une stratégie invasive précoce, entraîne une réduction importante de la morbidité et de la mortalité.

L'intérêt récent démontré pour la résistance aux médicaments antiplaquettaires, en particulier chez les patients atteints de diabète sucré, a contribué à ce que l'on reconnaisse la nécessité d'ajuster le traitement en fonction du risque. Cela pourrait entraîner des bénéfices à long terme chez ces patients à haut risque en s'assurant qu'ils reçoivent un traitement suffisamment agressif, approprié et précoce.

John J. Graham, BSc(Hons), MBChB, MRCP(UK) est médecin au sein de la Division de cardiologie, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario.

Références :

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-1053.
2. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*. 2007;369(9563):750-756.
3. Feskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(11):1327-1334.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso 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(4):229-234.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et coll. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-189.
6. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et coll. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(12):1544-1550.
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607.
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2):115-126.
9. Juhani-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardissonne JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients – relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost*. 1989;61(3):370-373.

10. Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ. 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(9):2171-2176.
11. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. PAI-1 concentrations in first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes: metabolic and genetic associations. *Thromb Haemost*. 1997;77(2):357-361.
12. Undas A, Wiek I, Stépin E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1590-1595.
13. Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension*. 1988;12(6):530-548.
14. Hajek AS, Joist JH, Baker RK, Jarett L, Daughaday WH. Demonstration and partial characterization of insulin receptors in human platelets. *J Clin Invest*. 1979;63(5):1060-1065.
15. Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):35-40.
16. Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, et coll. Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):167-172.
17. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476-1485.
18. Oswald GA, Smith CC, Delamotho AP, Betteridge DJ, Yudkin JS. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988;59(6):663-671.
19. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et coll. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):475-479.
20. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-135.
21. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
22. Sirois C, Poirier P, Moisan J, Grégoire JP. The benefit of aspirin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Int J Cardiol*. 2008;129(2):172-179.
23. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*. 1992;268(10):1292-1300.
24. Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P, Smetts P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke*. 1992;23(6):851-854.
25. Sacco M, Pellegrini E, Roncaglioni MC, Avanzini E, Tognoni G, Nicolucci A. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3264-3272.
26. Harpaz D, Gottlieb S, Graff E, Boyko V, Kishon Y, Behar S. Effects of aspirin treatment on insulin in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med*. 1998;105(6):494-499.
27. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et coll; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
28. Association canadienne du diabète. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(suppl 1).
29. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):625-628.
30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et coll; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-1717.
31. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
32. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et coll. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-775.
33. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et coll. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-1019.
34. 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;2(8607):349-360.
35. 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. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
36. Cairns JA, Gent M, Singer J, et coll. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-1375.
37. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et coll. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309(7):396-403.
38. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
39. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et coll; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607-1621.
40. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et coll; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-1189.
41. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et coll. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(23):2767-2771.
42. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et coll. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171-3175.
43. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97(4):567-570.
44. Wang TH, Heatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J*. 2006;27(6):647-654.
45. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et coll. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997;78(3):1003-1007.
46. Muir AR, Patterson C, McMullin ME, McKeown PP. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease. *Heart*. 2008 12 août. [Publication électronique avant l'impression]
47. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ*. 2004;328(7438):477-479.
48. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, et coll. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res*. 2002;108(2-3):115-119.
49. Krasopoulos G, et coll. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-198.
50. Angiolillo DJ. Tackling the diabetic platelet: is high clopidogrel dosing the answer? *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2563-2565.
51. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et coll. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*. 2006;55(3):780-784.
52. Watala C. Blood platelet reactivity and its pharmacological modulation in (people with) diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2005;11(18):2331-2365.
53. Watala C, Boncler M, Gresner P. Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2005;57(Suppl):42-58.
54. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et coll. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007;115(6):708-716.
55. Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, Flaherty CA, Lopes DK. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(2):281-285.
56. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(14):1650-1655.
57. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1122-1126.
58. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schönig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89(5):783-787.
59. Duzenli MA, Ozdemir K, Aygul N, Soyulu A, Tokac M. Comparison of increased aspirin dose versus combined aspirin plus clopidogrel therapy in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease and impaired antiplatelet response to low-dose aspirin. *Am J Cardiol*. 2008;102(4):396-400.
60. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, et coll; Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion Trial Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist tirofiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation*. 2003;108(4):399-406.
61. Patti G, Colonna C, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciacio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111(16):2099-2106.
62. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et coll; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):931-938.
63. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112(19):2946-2950.
64. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(4):357-374.
65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et coll; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
66. Sabatine MS, Braunwald E. Will diabetes save the platelet blockers? *Circulation*. 2001;104(23):2759-2761.

Déclaration : Le Dr^e Graham déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Conférences Scientifiques Cardiométaboliques* 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 *Conférences Scientifiques Cardiométaboliques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr^e George Honos, Montréal.

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

sanofi-aventis

© 2008 The Canadian Cardiometabolic Risk Initiative, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans *Les Conférences scientifiquesSM – Cardiométaboliques* ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans cette publication doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Canadian Cardiometabolic Risk Initiative, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Les Conférences scientifiquesSM – Cardiométaboliques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.