

■ Billet du mois

Aspirine en prévention primaire : trop, c'est trop !

Trois études pour mettre fin à 40 ans d'errance au pays des croyances

“Un homme à préjugés est un homme armé de vieilles opinions
qu'il oppose sans examen à des vérités nouvelles”.

~ Étienne de Jouy, *Le Dictionnaire des gens du grand monde*, 1818.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Lors des sessions scientifiques 2018 de la Société européenne de cardiologie, les résultats de deux essais thérapeutiques contrôlés évaluant l'aspirine en prévention cardiovasculaire (CV) primaire ont été présentés : les études ARRIVE et ASCEND. Ces deux essais confirment que l'aspirine n'a pas de place en prévention CV primaire, y compris chez le diabétique. Plus encore, quelques jours plus tard, dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), les résultats de l'étude ASPREE évaluant l'aspirine en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 70 ans ont fait l'objet de trois publications qui devraient enfin sonner le glas d'une utopie. Première publication, l'aspirine ne retarde pas la survenue d'un handicap chez les sujets âgés ; deuxième publication : l'aspirine ne diminue pas le risque d'événements CV mais augmente significativement le risque d'hémorragies graves, et, cerise sur le gâteau, troisième publication, l'aspirine augmente significativement la mortalité totale et notamment la mortalité par cancer.

Pourtant, malgré une absence de bénéfice global dans l'étude ARRIVE, la première conclusion utilisée par son investigateur principal dans sa diapositive de synthèse a été la suivante : “*Bien qu'aucune réduction globale n'a été observée concernant le critère primaire comprenant plusieurs critères, les résultats de l'étude ARRIVE sont concordants avec ceux de plusieurs autres études tendant à montrer que l'aspirine est capable de diminuer le risque de premier infarctus du myocarde non fatal sans modifier le risque global d'AVC.*” Comprenez qui pourra cette circonvolution langagière, mais il en est ainsi sur le sujet depuis près de 30 ans maintenant, malgré l'absence de bénéfice global, les thuriféraires de l'aspirine continuent à mettre en avant ses bénéfices potentiels. De fait, comme pour plusieurs des études concernant l'aspirine en prévention primaire, la seule conclusion simple à retenir de l'étude ARRIVE devrait être : “*En prévention CV primaire, il n'y a pas eu de modification significative des événements du critère primaire (décès CV, IDM et AVC) avec l'aspirine et il y a une augmentation significative du risque hémorragique.*”

L'exemple de la conclusion apportée par son auteur à l'étude ARRIVE illustre le fait que, depuis 1989, il semble que l'on n'a pas arrêté de “tordre le cou” aux données pour

■ Billet du mois

inciter à prescrire de l'aspirine en prévention primaire. Mais si jusqu'à 2018, il n'avait jamais été mis en évidence de modification significative de la mortalité totale avec l'aspirine en prévention primaire indiquant que le rapport bénéfice/risque de ce traitement était neutre, un tel effet vient pourtant d'être obtenu avec l'étude ASPREE... mais pas dans le sens attendu.

L'objet de ce billet est de rappeler plusieurs des égarements sur le sujet pour rappeler qu'actuellement, l'aspirine n'a pas de place validée en prévention CV primaire. Son ton polémique ne doit pas conduire à penser que son auteur critique les hypothèses et les méthodes scientifiques, il souhaite seulement critiquer les interprétations et extrapolations faites de théories et d'études qui ne sont "qu'indicatives".

■ Préambule

1. L'évaluation de l'effet clinique réel et global d'un traitement

La décision de traiter un patient d'une certaine façon plutôt qu'une autre résulte du degré de croyance qu'a le médecin sur le bienfait de son choix thérapeutique. Cette croyance peut être plus ou moins grande. Elle peut être fondée sur divers arguments : un raisonnement physiopathologique, l'avis des confrères, le respect des recommandations, l'effet clinique constaté lorsque le traitement est prescrit au patient qui, s'il est favorable, n'est pas attribué spontanément à l'évolution de la maladie mais au traitement, confortant la croyance...

Or, le raisonnement physiopathologique est souvent pris en défaut, et ce, de par sa nature, car il ne peut prendre en compte un ensemble de données faisant que l'effet d'un traitement est peu prédictible face au modèle complexe qu'est le corps humain. L'expérience clinique est aussi prise en défaut par plusieurs éléments parasitant l'appréciation de

l'effet spécifique d'un traitement : l'évolution naturelle de la maladie et/ou des symptômes, l'effet patient, l'effet médecin et l'effet placebo. L'avis des confrères et les recommandations ne sont pas la science, qui est une méthode fournissant des faits, ce n'en sont que des interprétations normatives.

Il est donc nécessaire pour connaître l'effet réel d'un traitement d'adopter une méthode scientifique permettant d'éliminer les effets parasites associés à la prescription d'un traitement et c'est le principe des essais thérapeutiques contrôlés. Et en la matière, rappelons que seul son résultat global compte, toutes les analyses complémentaires de sous-critères et de sous-groupes ne doivent être considérées que comme indicatives d'un effet possible et donc uniquement comme génératrices d'hypothèses.

Un essai thérapeutique contrôlé est donc une méthode scientifique, c'est-à-dire un moyen d'évaluer la valeur d'une hypothèse, mais son résultat global peut aussi ne pas être fiable, c'est-à-dire ne pas affirmer ce qu'est l'effet réel du traitement. Ainsi, dire, par convention, qu'un résultat est significatif quand la valeur de p est inférieure à 0,05 (ou 5 %) signifie qu'un résultat significatif a quand même 5 % de probabilité de ne pas être conforme à la réalité. Le résultat d'un essai thérapeutique n'affirme pas qu'un traitement est efficace, il diminue l'incertitude concernant la connaissance de son effet réel et ce résultat doit cependant être à considérer comme devant s'appliquer à un patient individuel qui, sur le plan scientifique, n'est qu'un patient moyen d'une cohorte ayant certaines caractéristiques.

La science n'est qu'une méthode permettant d'évaluer la valeur d'une hypothèse et les résultats qu'elle fournit doivent contribuer à influencer la croyance préalable que l'on a dans la valeur d'une hypothèse : c'est le principe d'une analyse bayésienne. Si une méthode scienti-

fique ne valide pas avec un certain degré de fiabilité l'hypothèse évaluée, un être doué de raison doit théoriquement diminuer le niveau de croyance dans cette hypothèse. Or, la raison est souvent prise en défaut par les biais cognitifs comme le biais de confirmation d'hypothèse par exemple, ce qui va conduire certains à trouver une explication lorsqu'une hypothèse n'est pas démontrée afin de continuer à croire et faire croire en la valeur de celle-ci. C'est typiquement le cas de l'aspirine en prévention primaire. Et nous allons le voir.

2. Les trois études d'août-septembre 2018

Les trois études parues et dont l'objectif était d'évaluer l'apport clinique de l'aspirine en prévention CV primaire ont chacune une certaine puissance, du fait tout à la fois des tailles des populations enrôlées, du nombre des événements évalués et des durées de suivi.

>>> Dans l'étude ARRIVE, ce sont 12 546 patients qui ont été suivis en moyenne 5 ans, durée pendant laquelle sont survenus un premier événement du critère primaire chez 550 patients ainsi que 109 hémorragies digestives ou intracrâniennes et 321 décès. Cette étude avait comme objectif principal d'enrôler des patients à risque CV élevé. Le résultat de l'étude est simple : il n'y a pas de modification significative des événements CV (HR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,13 ; $p = 0,60$) mais il y a une augmentation significative des hémorragies (HR : 2,11 ; IC 95 % : 1,36-3,28 ; $p = 0,0007$), sans modification significative de la mortalité totale (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,84-1,45 ; $p = 0,4796$).

>>> Dans l'étude ASCEND, ce sont 15 480 patients qui ont été suivis en moyenne 7,4 ans, durée pendant laquelle sont survenus un premier événement du critère primaire chez 1 401 patients ainsi que 559 hémorragies majeures, 1 784 cancers et 1 540 décès. Cette étude avait comme objectif principal d'enrôler

exclusivement des patients diabétiques. Son résultat est simple aussi : il y a une réduction significative des événements CV (658 soit 8,5 % vs 743 soit 9,6 % ; RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,79-0,97 ; p = 0,01) et une augmentation significative des hémorragies majeures (314 soit 4,1 % vs 245 soit 3,2 % ; RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,09-1,52 ; p = 0,003) sans modification significative de la mortalité totale (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04). En faisant la somme des événements CV et des hémorragies majeures, il y a donc eu 972 événements dans le groupe sous aspirine et 988 dans le groupe placebo, et il n'y a donc pas de bénéfice clinique net, ce qui peut aussi être exprimé comme suit : la diminution absolue de 1,1 % des événements CV sous aspirine est contrebalancée par une augmentation absolue de 0,9 % des hémorragies majeures.

>>> Dans l'étude ASPREE, ce sont 19 114 patients qui ont été suivis en moyenne 4,7 ans, durée pendant laquelle sont survenus 922 événements CV, 626 hémorragies majeures et 1 052 décès dont 522 par cancer. L'objectif de cette étude était d'enrôler des patients vivant en collectivité, âgés d'au moins 70 ans, voire de plus de 65 ans dans certains pays. Le résultat de l'étude est là encore simple : il n'y a pas de réduction significative des événements CV (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,83-1,08), il y a une augmentation significative des hémorragies majeures (HR : 1,38 IC 95 % : 1,18-1,62 ; p < 0,001) et il y a une augmentation significative de la mortalité totale (HR : 1,14 ; IC 95 % : 1,01-1,29), notamment de la mortalité par cancer (HR : 1,31 ; IC 95 % : 1,10-1,59).

Ces trois études complètent la somme de données dont nous disposons sur l'aspirine et dont la synthèse ne permettait déjà pas d'envisager de façon claire et pragmatique une utilisation de l'aspirine en prévention CV primaire. Cependant, malgré cette conclusion simple, renforcée par les résultats de ces trois nouvelles études, que d'hypothèses et de modèles n'a-t-on pas

élaborés pour promouvoir l'utilisation de l'aspirine en prévention CV primaire dans de nombreuses recommandations, à l'exception toutefois des recommandations de la Société européenne de cardiologie qui, depuis 2016, indiquent que l'aspirine ne doit pas être utilisée en prévention CV primaire (III, B) du fait d'un excès de risque hémorragique. Dans les lignes qui suivent nous allons présenter quelques-uns des modèles, théories et hypothèses sur lesquels était censée reposer une prescription d'aspirine en prévention primaire.

Il faut identifier les patients à haut risque ischémique car ce sont ceux qui tirent bénéfice de l'aspirine

Au terme de plusieurs analyses complémentaires d'essais thérapeutiques divers évaluant l'aspirine en prévention CV primaire, il a été convenu que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine était modeste voire nul, la diminution du risque ischémique pouvant être contrebalancée par l'augmentation du risque hémorragique. Mais, pas de problème, les thuriféraires de l'aspirine ont la réponse à cette déconvenue : il suffit de ne proposer l'aspirine qu'aux patients à fort risque ischémique, et éventuellement à faible risque hémorragique. Mais ne nous leurrons pas, ce modèle n'est que théorique et non démontré, voire loin de là, et quelques exemples vont le démontrer.

1. L'aspirine doit être proposée lorsque le risque CV est élevé

Les résultats de l'étude WHS (*Women's Health Study*) ont été publiés en 2005 et elle avait inclus 39 876 femmes randomisées pour recevoir soit de l'aspirine, soit du placebo avec un suivi moyen de 10 ans. La conclusion, telle qu'elle est écrite dans la publication du NEJM, est la suivante : “ Dans ce grand essai de prévention primaire chez des femmes, l'aspirine réduit le risque d'AVC sans

modifier le risque d'infarctus du myocarde ou de décès cardiovasculaire, conduisant à un effet non significatif eu égard au critère primaire. ” On notera encore une fois la circonvolution langagière, même dans le NEJM, qui consiste à mettre en premier un résultat sur un critère secondaire et en en faisant un effet significatif, alors que l'effet sur le critère primaire, non significatif, est relégué en fin de phrase. Une bonne expression des résultats aurait pu être “ *en prévention primaire chez la femme, l'aspirine ne réduit pas significativement le risque de décès CV, d'IDM et d'AVC* ”, phrase à laquelle il aurait pu éventuellement être ajouté : “ *des analyses exploratoires complémentaires suggèrent que l'aspirine diminue le risque d'AVC, mais augmente le risque d'IDM chez les fumeuses.* ”

Cependant, cette étude a servi pour certains à conforter le modèle conduisant à recommander de prescrire l'aspirine chez les patients à plus haut risque CV car il y avait un effet jugé “ significatif ” du traitement chez les femmes de plus de 65 ans incluses dans cet essai.

Or, une autre analyse pouvait aussi être faite de cet essai : plus le risque CV est élevé, moins le bénéfice potentiel de l'aspirine paraît possible et l'aspirine pourrait augmenter le risque d'événements CV chez certaines femmes. Pour mémoire, au terme de l'essai, et alors que 999 événements du critère primaire ont été comptabilisés (décès CV, IDM, AVC), il n'y pas eu de différence significative d'incidence de ces événements entre les groupes (RR : 0,91 ; IC 95 % : 0,80-1,03 ; p = 0,13), l'étude est donc comme il est communément dit “ négative ”. Ce qui n'a pas empêché qu'un message soit fourni en conclusion de la présentation de l'étude et relayé dans de nombreux supports : “ *L'aspirine réduit le risque d'AVC chez les femmes et l'aspirine est bénéfique chez les femmes de plus de 65 ans.* ” La première conclusion est celle résultant d'une analyse de 12 critères secondaires différents et la seconde résulte

Billet du mois

de l'analyse de 21 sous-groupes dans lesquels ont été évalués 4 critères différents (soit un résultat obtenu au terme de 84 sous-analyses) : autant dire qu'en analysant autant de critères secondaires et de sous-groupes on est quasiment assuré d'en trouver au moins un dans lequel il sera enregistré un effet bénéfique "significatif" et au moins un dans lequel il sera enregistré un effet néfaste "significatif" et c'est ainsi, par exemple, qu'il pourrait aussi être conclu que l'aspirine augmente le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes fumeuses (RR : 1,50; IC 95 % : 1,06-2,13 ; p = 0,02). En parallèle, si les auteurs de l'étude avaient évalué l'effet de l'aspirine sur les événements CV dans 21 sous-groupes, ils n'avaient toutefois pas évalué le risque hémorragique dans ces divers sous-groupes, rendant leur analyse de faible portée clinique outre le fait d'être de très faible portée probante.

Mais l'élément le plus troublant et paradoxal ayant conduit à utiliser cette étude pour justifier la prescription de l'aspirine chez les patients à risque CV le plus élevé est contenu dans l'analyse en sous-groupe citée et ayant évalué le risque relatif d'événements CV majeurs chez les patientes en fonction de leur risque CV absolu tel qu'évalué par la grille de Framingham. Dans cette analyse, si le risque d'événements CV à 10 ans est inférieur à 5 %, le risque relatif d'événements CV sous aspirine est de 0,86 (IC 95 % : 0,69-1,07), si le risque absolu est compris entre 5 et 9,9 %, le risque relatif est alors de 0,96 (IC 95 % : 0,74-1,27) et si le risque absolu est au moins égal à 10 %, le risque relatif d'événements CV est alors de 1,06 (IC 95 % : 0,74-1,52). En d'autres termes, cette analyse suggère que le bénéfice potentiel de l'aspirine pourrait être d'autant moins net que le risque absolu augmente, voire que l'aspirine pourrait avoir un effet néfaste en cas de risque CV absolu élevé.

2. Un modèle de continuum douteux

Pour justifier la prescription d'aspirine en cas de haut risque CV, notamment

dans les recommandations produites en Amérique du Nord, il a souvent été utilisé un modèle théorique reposant sur plusieurs approximations et des éléments purement hypothétiques.

>>> La première approximation est représentée dans la **figure 1** : elle suppose qu'il existe un *continuum* du risque depuis le faible risque en prévention primaire jusqu'à la prévention secondaire, c'est-à-dire qu'il existe une seule maladie à différents stades allant du patient sans maladie jusqu'au patient malade. Ce *continuum* n'est pas démontré et reste une donnée intuitive car purement conceptuelle. Pour tracer une droite indiquant une augmentation progressive du risque et, corrélativement, du bénéfice de l'aspirine, les auteurs relient des études de prévention primaire à celles de prévention secondaire en fonction du risque d'IDM ou de décès coronariens en abscisse et du nombre d'événements prévenus pour 1 000 patients traités en ordonnée. La droite étant construite à partir des données obtenues dans les essais cliniques symbolisés par leurs initiales dans la figure. On remarquera alors que les études PHS, HOT et PPP sont relativement regroupées en bas à gauche, puis que la droite passe entre

deux études ayant un niveau de risque d'IDM et de décès coronaire très proche (les études TPT et BDT) mais un effet en matière d'événements prévenus très éloigné, ce qui devrait conduire à reconsidérer le modèle. Mais, pour construire la droite, l'astuce est d'incorporer à la figure des études de prévention secondaire qui, elles, sont toutes groupées dans le haut et à la droite de la figure.

>>> La deuxième approximation est assez surprenante : si le modèle suppose qu'il y a un *continuum* du risque CV et donc du bénéfice CV potentiel du traitement, il suppose surtout que le risque hémorragique induit par le traitement serait stable tout au long de ce *continuum* (le risque hémorragique est représenté par la droite horizontale partant du 12 des ordonnées) mais cela a l'avantage souhaité de "montrer" (à défaut de démontrer) que plus le risque CV est élevé, plus le bénéfice CV grandit et finit par dépasser le risque hémorragique induit puisque celui-ci est stable.

À partir de cette construction, les auteurs peuvent donc conclure (cf. les recommandations nord-américaines de 2002) [1] que, quel que soit le risque CV absolu de base, l'aspirine induit 0 à

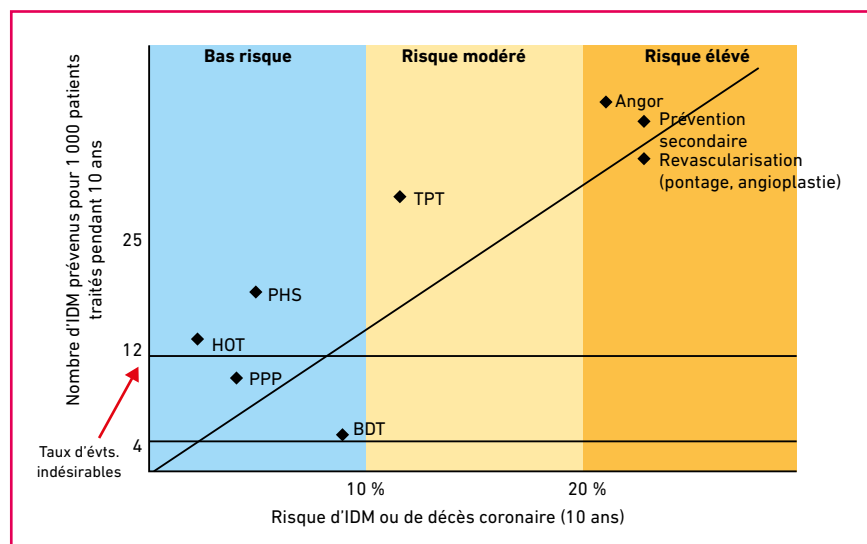


Fig. 1 : Le *continuum* de la maladie coronaire. L'aspirine devrait être indiquée chez tous les patients pour lesquels le bénéfice dépasse le risque.

2 AVC hémorragiques et 2 à 4 hémorragies gastro-intestinales majeures (soit 2 à 6 événements indésirables graves), mais prévient 1 à 4 événements coronariens si le risque CV absolu est de 2 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque non favorable), prévient 4 à 12 événements coronariens si le risque CV absolu est de 6 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque à l'équilibre) et prévient 6 à 20 événements coronariens si le risque CV absolu est de 10 % à 10 ans (rapport bénéfice/risque favorable). Il serait donc globalement bénéfique de traiter par aspirine les patients dont le risque CV absolu atteint 10 % à 10 ans.

On aura compris qu'il s'agit d'une construction plus scientifique que scientifique. Qui, d'ailleurs, n'est pas sans poser problème en pratique, car comment identifier les patients à haut risque ? Et c'est à cet écueil qu'ont été confrontés les auteurs de l'étude ARRIVE.

3. Le problème clinique posé par l'étude ARRIVE

Lorsqu'ils présentaient dans des congrès les raisons ayant conduit à débiter l'étude ARRIVE, ses auteurs précisait qu'ils avaient comme ambition d'inclure des patients à risque CV élevé (**fig. 2**) pour démontrer que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine est favorable dans cette situation clinique. Ils ont donc proposé des critères d'inclusion (notamment en matière d'âge et de facteurs de risque) supposés garantir que la population incluse est à haut risque CV.

Hélas, malgré ce choix volontaire, aucun bénéfice clinique n'a été démontré et une des premières raisons invoquées par les auteurs pour expliquer ce résultat non conforme a été que le risque de la population incluse n'était finalement pas très élevé puisque n'est survenu qu'un tiers des événements envisagés.

Acceptons cette explication pour ce qu'elle vaut, mais complétons-la par cette notion simple : si des méthodologistes, des chercheurs cliniciens et des

statisticiens mettent au point un protocole d'étude pour inclure spécifiquement des patients à haut risque CV et que, finalement, les patients inclus ne sont pas à haut risque CV, comment peut-on demander à de simples cliniciens de proposer l'aspirine aux patients à plus haut risque CV alors que des experts ne savent même pas identifier ces patients ?

Mais il y a encore plus troublant, et ce, relativement au modèle proposant de traiter les patients à plus haut risque CV : c'est une analyse complémentaire faite à partir de l'étude ASCEND. Dans cette analyse, les auteurs ont évalué le nombre absolu d'événements hémorragiques induits par l'aspirine et le nombre absolu d'événements ischémiques évités en

fonction du niveau de risque CV absolu des patients répartis en 3 sous-groupes : patients à bas risque absolu (inférieur à 5 %), à risque intermédiaire (entre 5 et 10 %) et à risque élevé (supérieur à 10 %). Et que constate-t-on (**fig. 3**) ?

D'abord que le risque hémorragique absolu augmente proportionnellement au risque ischémique absolu. Ensuite que, si un bénéfice clinique net peut être envisagé, c'est plutôt chez les patients à faible risque CV absolu qu'il semble se manifester puisqu'alors l'aspirine prévient 6 (± 4) événements ischémiques majeurs mais induit 3 (± 3) événements hémorragiques majeurs, alors que chez les patients à très haut risque ischémique, la réduction absolue du risque

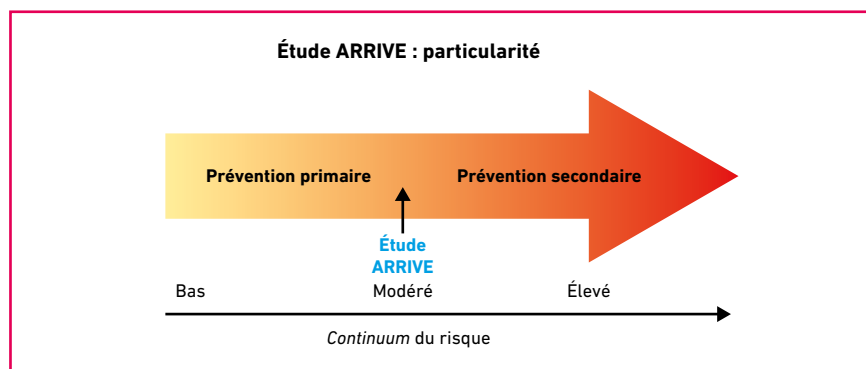


Fig. 2 : Lors de la présentation des raisons de débiter l'étude ARRIVE, ses auteurs précisait avec cette image qu'ils souhaitent évaluer l'aspirine chez les patients ayant le risque CV le plus élevé parmi les patients en prévention CV primaire.

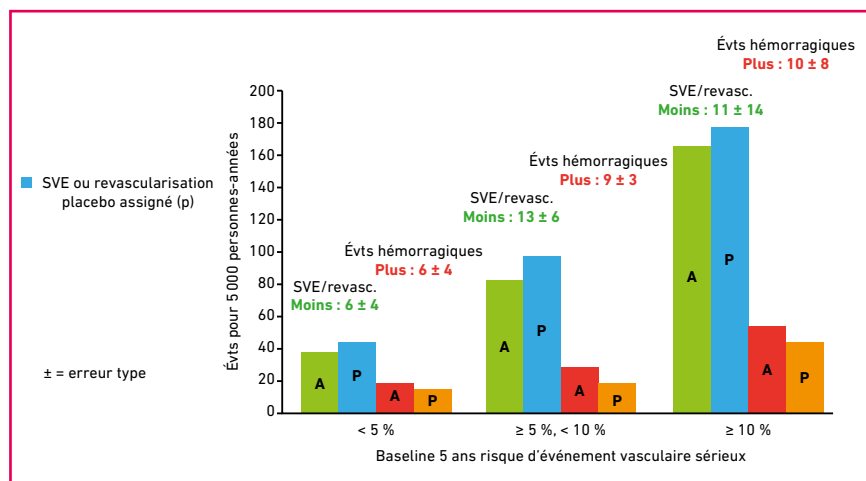


Fig. 3 : Étude ASCEND : faut-il traiter les bas risques ?

I Billet du mois

d'événements ischémiques (11 ± 14) semble être exactement contrebalancée par l'augmentation absolue du risque hémorragique induite (10 ± 8).

Le modèle théorique indiquant qu'il faut prescrire de l'aspirine aux patients à plus haut risque ischémique semble donc complètement erroné et néglige un élément fondamental: en admettant que l'augmentation relative du risque hémorragique soit constante (par exemple, un risque augmenté de 30 %), si le risque absolu d'hémorragie augmente corrélativement au risque absolu ischémique, le risque absolu d'hémorragie induite augmentera d'autant plus, déplaçant vers des valeurs absolues plus élevées les taux d'événements sans aucunement modifier, voire en inversant, le rapport bénéfice/risque.

L'aspirine n'est pas efficace chez les diabétiques car ils ont une résistance à l'aspirine et il faut donc utiliser de fortes doses chez ces patients pour être efficace

Dans de nombreuses recommandations, dont les recommandations françaises pour la prise en charge du diabète, l'aspirine est proposée en prévention CV primaire chez les diabétiques s'ils sont à risque CV élevé. Selon les recommandations de divers pays et/ou sociétés savantes, les critères du risque CV élevé du diabétique ne sont toutefois pas les mêmes. Peu importe, en France, les médecins reçoivent une rémunération spécifique (la ROSP) des Caisses d'assurance maladie lorsqu'ils prescrivent de l'aspirine en prévention CV primaire aux diabétiques à risque alors qu'il n'y a absolument aucune preuve du bénéfice d'un tel traitement et, plus encore, aucune preuve que ce traitement n'est pas délétère chez les diabétiques. Les deux recommandations françaises de prise en charge des diabétiques – celle de 1999 et celle de 2006 – s'appuient d'ailleurs sur des données indirectes, partielles et tronquées pour soutenir le

bien-fondé de la prescription d'aspirine chez le diabétique.

En parallèle, en 2002, une méta-analyse de référence avait montré que l'aspirine n'avait aucun effet clinique bénéfique chez le diabétique mais cette étude n'a pas été prise en compte dans les recommandations françaises. Deux méta-analyses parues respectivement en 2009 et 2011 arrivaient à une même conclusion par des voies différentes: le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique ne peut pas être défini avec précision. Dans la première, ayant inclus 10 117 patients, il n'y avait aucun effet bénéfique de l'aspirine en prévention des événements CV majeurs, dans la seconde, ayant inclus 11 618 patients, il y avait un effet bénéfique modeste (de l'ordre de 10 à 15 % de réduction relative du risque) mais avec une augmentation du risque d'hémorragies majeures (risque multiplié par 2 à 3) sans réduction de mortalité totale.

Pour les médecins ou chercheurs ayant pris acte d'une possible inefficacité de l'aspirine chez les diabétiques, une explication a été mise en avant: les diabétiques ont une résistance à l'aspirine qui est liée à plusieurs mécanismes [2] dont l'un pourrait être un renouvellement de plaquettes plus rapide que chez les non-diabétiques. De ce fait, pour être efficace, il faudrait soit utiliser des doses plus élevées que les 100 mg quotidiens proposés, soit proposer l'aspirine en plusieurs prises par jour, et aussi à dose plus élevée.

Est arrivée ensuite l'étude ASCEND. Son avantage est d'avoir inclus plus de patients que l'ensemble des sous-groupes de patients diabétiques jusqu'alors inclus dans les essais ayant évalué l'aspirine contre placebo.

Et le résultat de l'étude ASCEND apporte enfin une réponse qui remet en place plusieurs conjectures:

– l'aspirine est bien efficace à réduire le risque d'événements CV majeurs chez le patient diabétique et même à faible dose:

donc nul besoin d'augmenter la dose ou de proposer plusieurs prises par jour;

– l'aspirine est tellement efficace qu'elle augmente significativement le risque hémorragique: proposer de l'aspirine sur la croyance en un bénéfice exclusif sans prendre en compte le risque hémorragique induit rend compte de la faiblesse des recommandations sur le sujet;

– de ce fait la balance bénéfice/risque est nulle chez les diabétiques et n'est donc pas en faveur d'une prescription d'aspirine en prévention primaire.

Ces éléments conduisent à modifier les conjectures préalables à l'étude ASCEND:

– il est maintenant possible qu'augmenter la dose d'aspirine chez les diabétiques ne majore pas le bénéfice CV mais augmente le risque hémorragique et donc conduise à la rendre délétère;

– il est tout aussi possible qu'augmenter la dose d'aspirine chez les diabétiques majore le bénéfice CV mais augmente aussi, et au prorata, le risque hémorragique et donc, finalement, ne modifie pas le rapport bénéfice/risque: encore moins d'événements ischémiques peut-être, mais encore plus d'événements hémorragiques;

– il est possible que le fait de proposer l'aspirine uniquement chez les diabétiques à plus haut risque CV (en supposant toutefois que l'on sache les identifier, cf. étude ARRIVE) ne modifie pas la balance bénéfice/risque de l'aspirine, puisque les marqueurs de risque ischémique sont aussi des marqueurs de risque hémorragique accru.

Il est donc raisonnable de ne pas proposer d'aspirine en prévention CV primaire chez les patients diabétiques, quelle que soit la dose proposée, quel que soit le niveau de risque CV de ces patients.

Il est peu probable que les résultats de l'étude en cours ACCEP-D, conduite elle aussi chez des diabétiques, modifient ces conclusions car:

– l'étude est conduite en ouvert et non en double aveugle;

– sa puissance sera nettement plus faible que celle de l'étude ASCEND puisqu'elle prévoit d'inclure 5 170 patients et d'être arrêtée lorsque 550 événements seront survenus.

L'aspirine prévient les cancers digestifs

Cela fait une dizaine d'années, à partir de données expérimentales et théoriques [3] et d'études de registre mais surtout depuis 2012 et la parution d'une méta-analyse dans le *Lancet*, avec comme premier auteur Peter Rothwell, qu'il est envisagé que l'aspirine pourrait réduire l'incidence des cancers et notamment des cancers digestifs, des cancers urologiques (en particulier de la prostate), voire du cancer du sein. Attention, dans les modèles envisagés il s'agirait d'un effet spécifique de prévention dû au mécanisme d'action de la molécule et non pas de la révélation plus précoce d'un cancer par une hémorragie induite. La réduction spécifique du risque de cancer n'apparaîtrait qu'après au moins 3 ans de traitement. Une autre méta-analyse de Peter Rothwell parue aussi dans le *Lancet* en 2012 indiquait même que l'aspirine préviendrait la survenue de métastases dans certains cancers.

En 2011, paraissait par ailleurs un essai thérapeutique contrôlé, toujours dans le *Lancet*, ayant évalué contre placebo si une dose de 600 mg par jour d'aspirine pouvait prévenir le cancer colique chez des sujets génétiquement prédisposés à avoir un tel cancer. Cette étude a inclus 861 patients suivis 55,7 mois et la conclusion telle qu'elle est écrite dans le *Lancet*, est la suivante : "600 mg par jour d'aspirine pendant une moyenne de 25 mois réduit substantiellement l'incidence des cancers après 55,7 mois chez les porteurs d'une susceptibilité génétique au cancer colorectal." Pourtant, quelques lignes plus haut, au chapitre "Résultats", il était écrit : "Après un suivi moyen de 55,7 mois, 48 patients ont développé 53 cancers colorectaux

primitifs, 18 chez les 427 patients ayant reçu l'aspirine et 30 chez les 434 patients sous placebo... (HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,35-1,13 ; $p = 0,12$). Ou comment un résultat non significatif dans les faits l'est devenu dans la conclusion... Encore un des effets paradoxaux de l'aspirine.

Et puis arrive l'étude ASCEND qui a spécifiquement et prospectivement évalué l'incidence des cancers, notamment digestifs, survenant après la 3^e année de l'étude et jusqu'à la fin de celle-ci : et là, aucune réduction de l'incidence des cancers tant digestifs que d'autre nature n'est constatée, et ce avec 897 cancers survenus sous aspirine et 887 sous placebo.

Et pire encore, arrive l'étude ASPREE, et là, chez les 19 114 sujets âgés ayant totalisé 522 décès imputables à des cancers, sous aspirine et par rapport au placebo, la mortalité par cancer est augmentée significativement de 31 % (HR : 1,31 ; IC 95 % : 1,10-1,56).

Encore des modèles, des théories qui tombent, et plus encore, une autre incitation à la prescription d'aspirine qui s'effondre puisqu'il était arrivé que l'on entende que "si l'aspirine a un effet cardiovasculaire neutre, au moins elle prévient le cancer"...

Si les résultats des études avec l'aspirine ont parfois été négatifs, c'est parce que la dose n'a pas été adaptée au poids des patients

Il s'agit, ou plutôt, il s'agissait de la dernière pseudo-révolution conceptuelle concernant l'évaluation de l'aspirine en prévention primaire. Peter Rothwell, encore lui, a en effet publié le 4 août 2018, à nouveau dans le *Lancet*, à nouveau une méta-analyse d'essais thérapeutiques, d'allure encore très rigoureuse, qui cette fois a conduit à montrer que l'aspirine diminue le risque d'événements CV chez les patients de moins de 70 kg de poids corporel mais n'a pas d'effet chez ceux de

plus de 70 kg. Aussitôt, les commentaires ont fusé sur les divers sites médicaux, on tenait enfin l'explication de l'apparente divergence de résultats des essais thérapeutiques : dans les essais, la dose d'aspirine n'avait pas été adaptée au poids des patients conduisant à envisager que les essais montrant une potentialité de bénéfice avaient dû enrôler des patients plus maigres et que ceux sans bénéfice apparent avaient dû enrôler majoritairement des patients de poids supérieur à 70 kg, comme cela est plus souvent le cas chez les hommes et chez les diabétiques. Il fallait donc ajuster la dose d'aspirine au poids des patients, et donc utiliser des doses plus élevées chez les patients de plus de 70 kg. Mais petit problème, si au-delà de 70 kg, cette méta-analyse montrait qu'il n'y avait pas de bénéfice CV, elle montrait cependant que l'aspirine augmente le risque hémorragique chez les patients de plus de 70 kg. Et donc, postuler qu'une dose plus élevée puisse être bénéfique reste une hypothèse, si une diminution des événements CV peut apparaître, il est aussi fort probable qu'une dose plus élevée majeure d'avantage encore le risque hémorragique.

Enfin, pour une fois, l'hypothèse aura fait long feu, car moins d'un mois plus tard, patatras, dans l'étude ARRIVE, pas de différence d'effet clinique en fonction de l'indice de masse corporelle, et pis encore, dans l'étude ASCEND, le résultat est exactement l'inverse de celui observé dans la méta-analyse, tendance à l'augmentation des événements CV chez les patients de moins de 70 kg (RR : 1,17 ; IC 95 % : 0,90-1,52) et diminution "significative" des événements CV chez les patients d'au moins 70 kg (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,75-0,92) ! Enfin, dernier clou dans le cercueil de cette hypothèse, si l'on peut dire, dans l'étude ASPREE, chez les patients ayant un IMC supérieur à 30, il y a une augmentation "significative" de la mortalité totale (HR : 1,38 ; IC 95 % : 1,08-1,33) alors que la tendance à l'augmentation de mortalité totale n'est pas significative chez les patients ayant un IMC à moins de 30.

■ Billet du mois

■ En conclusion

La croyance dans les bienfaits de l'aspirine en prévention CV primaire provient d'une intuition reposant sur le modèle athérombotique : elle est donc fondée sur un rationnel mécanistique fortement prégnant. Surtout, elle repose sur la médiatisation large en 1989 d'un résultat pourtant non probant, celui de l'étude *Physician Health Study*. Cette étude conduite chez 22 071 hommes, professionnels de santé, afin d'évaluer l'aspirine contre placebo, a été arrêtée avant son terme lorsqu'il a été constaté une réduction significative des infarctus du myocarde et il a alors été clamé dans la presse grand public que l'aspirine diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les patients n'ayant jamais eu d'infarctus du myocarde. Mais, plusieurs éléments auraient dû conduire à modérer l'enthousiasme suscité par ce résultat sans aucune valeur probante du bénéfice de l'aspirine en prévention CV primaire :

- les infarctus ne constituaient pas le critère primaire de l'étude (déjà...) et l'étude a donc été arrêtée prématurément du fait d'un résultat "significatif" sur un critère secondaire ;
- le risque d'AVC avait tendance à augmenter sous aspirine ;
- il n'y avait pas d'effet significatif de l'aspirine sur le critère primaire (la mortalité CV) ni sur la mortalité totale ;

– si le risque hémorragique était différemment apprécié par rapport à aujourd'hui, il était possible de calculer avec les données publiées que, pour 100 infarctus évités, il y avait alors eu 118 mélénas induits... L'histoire de l'évaluation de l'aspirine partait d'un mauvais pied.

Et 30 ans plus tard, au terme de trois nouvelles importantes études ayant évalué l'aspirine en prévention CV primaire, trois conclusions sont possibles :

- d'après l'étude ARRIVE, l'aspirine ne prévient pas les événements CV majeurs mais augmente significativement les hémorragies majeures sans influencer la mortalité totale ;
- d'après l'étude ASCEND, l'aspirine prévient les événements CV majeurs chez les diabétiques mais ce bénéfice est strictement compensé par une augmentation des hémorragies majeures, sans bénéfice clinique net, sans réduction de la mortalité totale et sans réduction par ailleurs du risque de cancer ;
- d'après l'étude ASPREE, l'aspirine ne prévient pas les événements CV majeurs chez les sujets âgés mais augmente significativement le risque d'hémorragies majeures, augmente significativement la mortalité totale et augmente significativement la mortalité par cancer.

Aucune de ces conclusions n'étant un tant soit peu favorable à l'aspirine,

n'est-il pas temps d'arrêter de créer des modèles, des analyses en sous-groupes et en sous-critères devant encore tenter de justifier la prescription d'un tel traitement ? Sachons confronter nos vieilles opinions aux vérités nouvelles, même si elles dérangent.

BIBLIOGRAPHIE

1. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med*, 2002;136:157-160.
2. COLWELL JA, NESTO RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*, 2003;26:2181-2188.
3. PATRIGNANI P, PATRONO C. Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2016;68:967-976.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.