

REVUES GÉNÉRALES

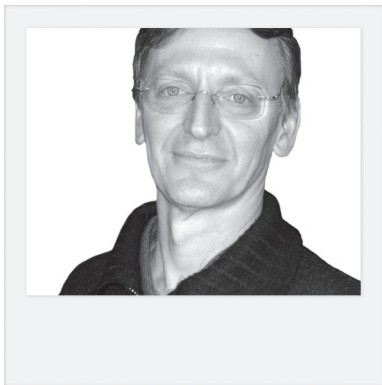
Risque cardiovasculaire

L'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

RÉSUMÉ : L'aspirine et/ou le clopidogrel doi(ven)t être proposé(s) en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire chez les patients ayant eu un événement cardiovasculaire aigu et/ou une angioplastie coronaire avec ou sans stent.

En dehors de la prévention cardiovasculaire secondaire, le rapport bénéfice-risque de l'aspirine n'est pas suffisamment clarifié pour permettre son utilisation, y compris chez les diabétiques.

Des études sont en cours pour évaluer contre placebo le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques (études ASCEND et ACCEPT-D). Dans l'attente de leurs résultats, le bénéfice clinique net d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire, y compris chez les diabétiques, est à considérer comme non connu et non validé.



→ F. DIEVART
Clinique Villette,
DUNKERQUE.

Les événements cardiovasculaires ischémiques aigus (syndromes coronaires aigus, une part importante des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, occlusions artérielles périphériques...) sont la conséquence de la formation et/ou de la migration d'un thrombus. La reconnaissance de ce mécanisme a conduit à évaluer des stratégies permettant de réduire le risque de formation du thrombus.

Parmi ces stratégies, l'aspirine a été largement évaluée. Son rapport bénéfice-risque favorable en prévention cardiovasculaire secondaire a été établi par de nombreux essais thérapeutiques et plusieurs méta-analyses.

En prévention cardiovasculaire primaire, le bénéfice clinique net de l'aspirine n'est pas parfaitement établi. Son utilisation est ainsi à l'origine d'une controverse [1, 2] et, en France, ne donne pas droit au remboursement par la Sécurité sociale en prévention cardiovasculaire primaire, y compris chez les diabétiques.

L'évaluation de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

1. Les études

L'effet clinique de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire a été évalué dans 6 grands essais thérapeutiques contrôlés ayant servi de support à de nombreuses méta-analyses et à des recommandations de pratique. Ces 6 études sont les *British Doctors' Trial*, *Physicians' Health Study* (PHS), *Thrombosis Prevention Trial* (TPT), *Hypertension Optimal Treatment study* (HOT), *Primary Prevention Project* (PPP) et la *Women's Health Study* (WHS). Ces 6 essais ont inclus 47 293 patients traités par aspirine et 45 580 patients n'ayant pas eu d'aspirine (**tableau 1**) [3-6].

Depuis la publication de ces études et de leurs méta-analyses, quelques nouveaux essais thérapeutiques ont augmenté la quantité d'information disponible sur l'aspirine en prévention primaire, notamment chez le diabétique (étude

REVUES GÉNÉRALES

Risque cardiovasculaire

Etudes	British doctors	PHS	TPT	HOT	PPT	WHS
Dates d'inclusion	Nov 1978-nov 1979	Aout 1981-avril 1984	Fév 1989-mai 1994	Oct 1992-mai 1994	Juin 1993-avril 1998	Sept 1992-mai 1995
Pays	GB	USA	GB	Europe, Amérique du nord et du sud, Asie	Italie	USA
Année de publication	1988	1988	1998	1998	2001	2005
Nombre de patients	5 139	22 071	5 085	18 790	4 495	39 876
Durée moyenne (ans)	5,6	5,0	6,7	3,8	3,7	10,0
Population cible	Médecins, hommes	Médecins, hommes	Hommes avec des facteurs de risque CV	Hommes ou femmes avec une PAD entre 100 et 115 mmHG	Hommes ou femmes avec au moins 1 facteur de risque CV	Professionnels de santé, femmes
Age à l'inclusion (ans)	19-90	45-73	45-69	50-80	45-94	≥ 45
Dose d'aspirine	500 mg/j	325 mg 1j/2	75 mg/j	75 mg/j	100 mg/j	100 mg 1j/2
Plan factoriel	Non	Bêta-carotène	AVK	Pression artérielle cible	Vitamine E	Vitamine E
Groupe placebo contrôle	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

TABEAU I : Caractéristiques principales des 6 études ayant évalué l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

JPAD ayant inclus 2 539 patients [7], chez l'artéritique asymptomatique (étude AAA ayant inclus 3 350 patients [8] et chez le diabétique ayant une artérite asymptomatique (étude POPAPAD ayant inclus 1 270 patients [9]. Ces trois études n'ont pas montré de bénéfice clinique net de l'aspirine dans ces trois types de populations.

2. Les méta-analyses

Les 6 études principales, dont la dernière est parue en 2005, ont conduit à de nombreuses méta-analyses. La première est parue en 2006 [3] et la dernière en 2009 dans le *Lancet* sous l'égide de l'*Antithrombotic Trialists' ATT Collaboration* [6]. Chaque méta-analyse a apporté des informations nouvelles.

La première méta-analyse (**tableau II**) n'avait évalué que le bénéfice clinique relatif de l'aspirine en termes de prévention des événements coronaires [3]. Elle a montré que l'aspirine permet

une réduction significative du risque de 23 % de l'ensemble des événements coronaires, une réduction significative du risque de 25 % des infarctus du myocarde non fatals, et une réduction significative du risque de 15 % des événements cardiovasculaires totaux sans réduction significative du risque d'AVC, de la mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité totale.

Les résultats favorables de cette méta-analyse ont depuis été nuancés par plusieurs autres indiquant que l'effet clinique de l'aspirine est :

- potentiellement différent chez l'homme et chez la femme, avec une réduction du risque d'infarctus du myocarde (de 32 % en valeur relative) mais pas du risque d'AVC chez l'homme et une réduction du risque d'AVC (de 17 % en valeur relative) mais pas du risque d'infarctus du myocarde chez la femme [4],
- contre-balancé par le risque d'hémorragies majeures, voire fatales, induites par le traitement. Ainsi, en 2009, la

méta-analyse de ces six essais, parue dans le *Lancet*, a conclu qu'en “*prévention primaire sans antécédent de maladie cardiovasculaire, l'aspirine a un bénéfice clinique net incertain car la réduction des événements occlusifs est contre-balancée par l'augmentation des hémorragies majeures*” [6].

3. Les recommandations

Ces résultats ont conduit à des recommandations assez différentes selon les sociétés savantes et de ce fait controversées [2]. Une des plus récentes recommandations a tenté de faire une synthèse des données disponibles en proposant un schéma assez complexe de décision [10]. En effet, en 2009, aux USA, l'*U.S. Preventive Services Task Force* proposait de prescrire de l'aspirine en prévention primaire après avoir évalué pour chaque patient la balance bénéfice-risque du traitement en prenant en compte l'âge, le sexe, le risque cardiovasculaire absolu, le type d'événements ischémiques

Critère	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p	Valeur de p pour l'hétérogénéité
Tous événements coronaires	0,772	0,70-0,86	0,001	0,011
IDM non fatals	0,755	0,67-0,85	0,001	0,004
Événements CV totaux	0,852	0,79-0,92	0,001	0,250
AVC	0,945	0,84-1,06	0,336	0,116
Mortalité CV	0,893	0,2-1,10	0,293	0,603
Mortalité toute cause	0,935	0,87-1,00	0,071	0,893

TABEAU II : Résultats de la méta-analyse de 6 essais de prévention primaire cardiovasculaire ayant évalué l'aspirine.

évitables et le risque hémorragique du patient. Ces recommandations sont arrivées à une synthèse dont le résumé est :
 – d'encourager la prescription d'aspirine chez les hommes de 45 à 79 ans quand le bénéfice potentiel de réduction du risque d'infarctus est supérieur au risque potentiel d'augmentation d'hémorragie intestinale,
 – d'encourager la prescription d'aspirine chez les femmes de 55 à 79 ans quand le bénéfice potentiel de réduction des AVC ischémiques est supérieur au risque potentiel d'augmentation d'hémorragie intestinale,
 – de ne pas proposer d'aspirine au-delà de l'âge de 80 ans car l'évaluation de cette molécule dans cette classe d'âge est insuffisante,
 – de ne pas proposer d'aspirine chez les femmes de moins de 55 ans et chez les hommes de moins de 45 ans.

Les populations cibles potentielles de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire

1. Les modèles

Le bénéfice clinique net de l'aspirine est affirmé en prévention cardiovasculaire secondaire, c'est-à-dire chez les patients ayant une maladie athéromateuse symptomatique. Cet effet a été quantifié par les méta-analyses successives du groupe d'Oxford, dont la dernière est parue en

2002 [11]. Cette méta-analyse a permis de juger du nombre d'événements ischémiques évités et du nombre d'hémorragies induites selon la situation clinique mais n'était toutefois pas spécifique à l'aspirine, et a inclus des études ayant évalué divers anti-agrégants plaquettaires. Elle concluait qu'en prévention secondaire, le nombre de nouveaux événements ischémiques évités est nettement supérieur au nombre d'événements hémorragiques graves induits lors de l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire. Ainsi, le bénéfice clinique net (nombre d'événements ischémiques évités duquel est soustrait le nombre d'événements hémorragiques induits) est, pour 1 000 patients traités pendant deux ans, de 36 en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

Dès lors que ce bénéfice s'applique à des patients de haut risque cardiovasculaire, parce qu'en prévention secondaire, il a été supposé qu'il pouvait être reproductible chez des patients de risque cardiovasculaire équivalent, mais en prévention primaire, voire chez des patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique. Ce modèle théorique est celui du continuum des maladies cardiovasculaires allant du patient à bas risque, car sans facteur de risque cardiovasculaire, jusqu'au patient de prévention secondaire. Il est ainsi fait l'hypothèse qu'à la frontière entre prévention primaire et secondaire existe un groupe de patients,

parfois qualifié de patients en prévention primo-secondaire, dont le niveau de risque est similaire, et ce du fait de l'importance de leurs facteurs de risque et/ou de la présence d'un diabète et/ou de la présence de lésions athéromateuses asymptomatiques, détectées par des examens d'imagerie.

Il a été envisagé que ces patients devaient avoir un bénéfice clinique net à recevoir de l'aspirine selon l'hypothèse que le bénéfice relatif de l'aspirine est constant et que son risque relatif l'est aussi. Ainsi, plus le risque ischémique absolu d'un patient augmente, plus le bénéfice absolu du traitement l'emportera sur le risque absolu d'événements hémorragiques. Ainsi, par exemple, la prescription d'aspirine a été recommandée par plusieurs sociétés expertes pour la prise en charge du diabète [12, 13] et est de pratique courante chez les patients ayant des lésions d'athérome asymptomatiques.

2. L'épreuve des faits

● Les patients à risque cardiovasculaire élevé

Rien n'a prouvé que plus le risque cardiovasculaire d'un patient en prévention primaire est élevé, plus la probabilité d'un bénéfice de l'aspirine existe. En premier lieu, le bénéfice relatif de l'aspirine n'augmente pas avec le niveau de risque comme l'a montré l'analyse en sous-groupe conduite dans l'étude WHS en fonction de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire (**tableau III**) [14]. Vis-à-vis du risque d'AVC, dans cette population féminine, la réduction relative du risque est identique quel que soit le niveau de risque, et n'est jamais significative et, curieusement, chez les patientes de plus haut risque, il semble y avoir une augmentation du risque d'infarctus avec l'aspirine, cet effet n'étant pas significatif toutefois.

Il est cependant postulé que si le bénéfice relatif n'augmente pas avec le niveau

REVUES GÉNÉRALES

Risque cardiovasculaire

Nombre de facteurs de risque	Incidence annuelle des AVC dans le groupe placebo	Incidence annuelle des événements coronariens dans le groupe placebo	Effets de l'aspirine sur le risque d'infarctus du myocarde		Effets de l'aspirine sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux	
			Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
0 facteur de risque (n = 16 399)	0,064 %	0,035	0,90 (0,53-1,53)	0,70	0,86 (0,58-1,28)	0,46
1 facteur de risque (n = 13 291)	0,12 %	0,091	0,94 (0,65-1,34)	0,73	0,88 (0,64-1,20)	0,42
2 facteurs de risque (n = 6 860)	0,23 %	0,16	0,94 (0,64-1,36)	0,73	0,70 (0,50-0,98)	0,04
≥ 3 facteurs de risque (n = 2 428)	0,37 %	0,32	1,30 (0,86-1,98)	0,21	0,83 (0,54-1,28)	0,40

TABEAU III : Effets de l'aspirine sur le risque d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux dans l'étude WHS dans une analyse en sous-groupe en fonction du nombre de facteurs de risque à l'inclusion et de l'incidence annuelle des AVC et des infarctus du myocarde (incidence calculée en postulant que le nombre de patientes dans le groupe placebo était égal à la moitié des patientes comprises dans chaque sous-groupe considéré).

de risque, à bénéfice relatif constant, le bénéfice absolu augmentera avec le niveau de risque absolu. En effet, si un traitement diminue, en valeur relative, le risque d'infarctus du myocarde de 10 % et augmente de 50 %, en valeur relative, le risque d'hémorragie grave, si le risque absolu d'hémorragie grave est constant et est de 1 % à 10 ans et si le risque cardiovasculaire absolu est de 20 % à 10 ans, traiter 1 000 personnes pendant 10 ans évitera 20 infarctus du myocarde au prix de 5 hémorragies graves (bénéfice clinique net: 15 événements majeurs évités) et, si le risque cardiovasculaire absolu est de 1 % à 10 ans, traiter 1 000 personnes pendant 10 ans évitera 1 infarctus du myocarde et induira 5 hémorragies graves.

Ce modèle comporte deux limites importantes :

— la première est que le bénéfice de l'aspirine n'est pas parfaitement affirmé en prévention primaire, notamment en termes de type d'événements évités selon le type de patient [4], le modèle du bénéfice reste théorique justifiant alors de recourir à des algorithmes de prévision non validés et différents pour l'homme et la femme [10]. Ainsi, chez le diabétique, si le risque cardiovasculaire

absolu est élevé, l'existence d'une résistance à l'aspirine plus fréquente chez ces patients rend compte que le bénéfice n'est potentiellement pas modélisable sur ce schéma simple,

— la seconde limite est que les critères de haut risque ischémique sont souvent les mêmes que ceux de haut risque hémorragique. Le risque hémorragique n'est donc pas une valeur constante et pourrait être proportionnel au risque ischémique. C'est ce que montre une analyse complémentaire de la méta-analyse du *Lancet* de 2009 (**tableau IV**) [6].

L'exemple du tabac illustre à lui seul les deux limites de ce raisonnement. En effet, la méta-analyse du *Lancet* a montré que le tabac est associé à une augmentation du risque d'événement ischémique coronaire et cérébral ET du risque d'hémorragie intra- et extracrânienne, ne permettant donc pas de juger du bénéfice clinique net prévisible chez un fumeur. Mais, plus encore, dans ce travail, l'analyse en sous-groupe des six études de prévention primaire n'a montré aucun bénéfice cardiovasculaire de l'aspirine chez les fumeurs (1 035 événements

Variable	Événements coronaires majeurs	AVC ischémique probable	AVC hémorragique	Hémorragie extra-crânienne majeure
Age, pour chaque augmentation d'une décennie	1,84	2,46	1,59	2,15
Homme	2,43	1,44	1,11	1,99
Diabète	2,66	2,06	1,74	1,55
Tabagisme en cours	2,05	2,00	2,18	1,56
Pression artérielle moyenne, pour chaque augmentation de 20 mmHg	1,73	2,00	2,18	1,32

TABEAU IV : Risque relatif d'événements ischémiques et hémorragiques pour diverses variables chez des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire dans les essais ayant évalué l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

enregistrés chez les fumeurs des groupes aspirine et contrôle ; risque relatif : 1,00 ; IC 95 % : 0,84-1,18). Le modèle théorique s'efface-t-il dès qu'il y a tabagisme actif ? Et ce quel que soit le niveau de risque, avec ou sans diabète ?

Il est donc possible que dans les sous-groupes de patients ayant le risque cardiovasculaire le plus élevé, un bénéfice potentiel du traitement soit annulé par un surrisque hémorragique effectif, rendant la balance bénéfice-risque non favorable. Il est aussi possible que chez certains patients (les fumeurs ?) il n'y ait pas de bénéfice de l'aspirine... dès lors, quel algorithme construire pour juger de la balance bénéfice-risque ?

● Les diabétiques en prévention cardiovasculaire primaire

Dans ce débat, le cas du diabétique de type 2 est particulièrement controversé. A partir de l'analyse sélective d'une seule étude et du modèle théorique cité plus haut, plusieurs recommandations de sociétés expertes ont proposé l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique de type 2.

L'analyse isolée de l'étude HOT a en effet suggéré que l'aspirine pourrait être bénéfique en prévention primaire chez les diabétiques. Dans cette étude, dans laquelle 18 790 patients avaient été inclus, l'analyse de l'effet du traitement dans le sous-groupe des 1 501 diabétiques (soit 8 % des patients) a en effet montré une réduction de 51 % des événements cardiovasculaires (contre une réduction du risque de 19 % pour l'ensemble de la population) et aucune augmentation du risque d'AVC hémorragique.

Dans les recommandations françaises de 2006 [12] pour la prise en charge du diabète, il a donc été écrit : *“L'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B) en asso-*

ciation au traitement hypolipémiant”. Elle est notamment recommandée chez les diabétiques jugée en situation d'équivalence de prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque).

Dans les recommandations nord-américaines de l'*American Diabetes Association* (ADA) de 2007 [13], il est proposé d'utiliser l'aspirine (entre 75 et 162 mg/j) chez :

- les diabétiques de type 2 ayant une risque cardiovasculaire élevé, incluant ceux ayant plus de 40 ans, ou qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire associés (antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie ou albuminurie),
- les diabétiques de type 1 à risque cardiovasculaire élevé, c'est-à-dire ceux ayant plus de 40 ans et ceux qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire (antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie ou albuminurie).

Pour l'ADA, il est aussi proposé que l'aspirine puisse être envisagée chez les patients âgés de 30 à 40 ans, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans ce texte, il est indiqué que les autres antiagrégants plaquettaires peuvent être une alternative raisonnable chez les patients à haut risque ayant une allergie à l'aspirine, une tendance hémorragique, recevant des anticoagulants, une hémorragie gastro-intestinale récente, et une pathologie hépatique active et qui ne sont pas des candidats au traitement par aspirine.

Plusieurs articles parus entre 2008 et 2010 ont critiqué ces diverses recommandations et plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses parues ces mêmes années les ont remises en

question, incitant à réfléchir sur leur pertinence. Ainsi, les études parues de 2008 à 2010 n'ont pas montré de bénéfice d'un antiagrégant plaquettaire, en l'occurrence l'aspirine, dans plusieurs situations cliniques de prévention primaire chez les diabétiques en prévention primaire, y compris chez ceux considérés comme à plus haut risque cardiovasculaire :

- l'étude JPAD ayant inclus 2 539 diabétiques en prévention primaire n'a pas mis en évidence de réduction du risque d'événements cardiovasculaires sous aspirine ($p = 0,16$) au terme de 4,4 ans de suivi moyen [7],
- l'étude POPAPAD ayant inclus 1 270 diabétiques ayant une artérite asymptomatique n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'aspirine ($p = 0,98$) au terme d'un suivi moyen de 6,7 ans [9],
- plus intrigant encore, dans une méta-analyse évaluant l'effet de l'aspirine chez 5 269 patients ayant une artérite inclus dans 18 essais thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif en termes de réduction des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux [15],
- enfin, dans la méta-analyse du *Lancet* parue en 2009 [6], l'effet de l'aspirine sur les événements ischémiques, dans les sous-groupes des diabétiques de l'ensemble des 6 études de référence, n'est pas significatif (370 événements colligés ; risque relatif : 0,88 ; IC 95 % : 0,67-1,15).

Ainsi, il n'y a pas de preuve solide que l'aspirine apporte un bénéfice clinique net dans les situations dites de risque cardiovasculaire élevé, incluses dans le concept de continuum, et cela est valable en prévention primaire chez le diabétique, même s'il a une artérite. Par ailleurs, toutes ces études n'ont pas permis d'apprécier parfaitement le risque hémorragique induit par l'aspirine chez les diabétiques, ne permettant pas d'apprécier la balance bénéfice-risque dans cette situation clinique.

REVUES GÉNÉRALES

Risque cardiovasculaire

● Les patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique, voire les artéritiques symptomatiques

Il n'y a, à ce jour, pas d'essai thérapeutique contrôlé ayant démontré un bénéfice clinique net de l'aspirine chez des patients ayant une lésion athéromateuse asymptomatique. La prescription large d'aspirine chez ce type de patient repose donc sur la conviction d'un bénéfice et un faisceau d'arguments, mais sans preuve du bénéfice.

Plus encore, plusieurs études indiquent qu'il pourrait ne pas y avoir de bénéfice clinique de l'aspirine chez les patients ayant une artérite des membres inférieurs, même symptomatique. Ainsi, l'étude AAA ayant inclus 3 350 patients ayant une artérite asymptomatique des membres inférieurs n'a pas mis en évidence de bénéfice de l'aspirine au terme d'un suivi moyen de 8,2 ans [8]. Surtout, une méta-analyse des effets cliniques de l'aspirine, parue en 2009 et conduite spécifiquement à partir des études ayant inclus des artéritiques (n = 5 269) a montré que chez les patients ayant une artérite des membres inférieurs, l'aspirine (seule ou éventuellement associée au dipyridamole) n'a pas d'effet signi-

ficatif de prévention cardiovasculaire (520 patients ayant eu un événement; risque relatif: 0,88; IC 95 % : 0,76-1,04). Il a toutefois été mis en évidence une réduction significative du risque d'AVC non fatal (risque relatif: 0,66; IC 95 % : 0,47-0,94) mais sans effet significatif sur la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les hémorragies majeures [15].

Synthèse

Concernant la place de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire, et notamment chez les patients à très haut risque et/ou les diabétiques de type 2, deux analyses sont possibles.

L'une est optimiste. Elle fait l'hypothèse que, s'il n'y a pas encore de bénéfice clinique net démontré de l'aspirine en prévention primaire, cela ne veut pas obligatoirement dire que ce bénéfice n'existe pas, notamment chez les diabétiques et les patients à haut risque. Les études ont peut-être manqué de puissance pour évaluer correctement le rapport bénéfice-risque de l'aspirine. En témoigne le fait que des essais thérapeutiques sont en cours pour mieux évaluer ce traite-

ment (**tableau V**): les études ASCEND devant inclure 10 000 diabétiques [16], ACCEPT-D devant inclure 5 170 diabétiques [17], ASPREE devant inclure 19 000 patients âgés de plus de 70 ans [18] et ARRIVE devant inclure 12 000 patients.

L'autre vision est plutôt pessimiste. Elle repose sur plusieurs observations :

- le concept de continuum n'est pas validé,
- le diabétique a une résistance à l'aspirine qui la rend peu ou pas efficace. Cela a conduit à envisager d'utiliser des posologies plus élevées d'aspirine chez les diabétiques pour vaincre cette résistance,
- plusieurs critères de haut risque ischémique sont les mêmes que ceux de haut risque hémorragique et le bénéfice clinique net de l'aspirine ne peut donc pas s'exprimer chez les patients à haut risque. Plus encore, il est possible que l'augmentation des posologies qui permettrait d'obtenir un bénéfice clinique majeure le risque hémorragique.

Le fait que le bénéfice clinique net de l'aspirine ne soit pas démontré en prévention primaire et notamment chez le diabétique, que le risque de ce traitement ne soit pas correctement quantifié, que

Etudes	Pays	Début	Nbre de patients	Type de patients	Dose d'aspirine	Suivi prévu	Critère évalué
ACCEPT D	Italie	Octobre 2007	5 170	Diabétiques de type 1 ou 2 recevant une statine et âgés de plus de 50 ans	100 mg	5 ans	Événements CV
ARRIVE	Allemagne, Italie, Espagne, Grande-Bretagne, USA	Septembre 2007	12 000	Hommes de plus de 50 ans avec 2 à 3 FdR CV et femmes de plus de 60 ans avec au moins 3 FdR CV	100 mg/j	5 ans	Événements CV
ASCEND	Grande-Bretagne	Mars 2005	10 000	Diabétiques de type 1 ou 2 âgés de plus de 40 ans	100 mg/j	5 ans	Événements CV
ASPREE	USA	Janvier 2010	19 000	Age supérieur à 70 ans	100 mg/j	5 ans	Événements CV, cancers, démence

ACCEPT-D: Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes.

ARRIVE: Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events.

ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes.

ASPREE: Aspirin in Reducing Events in the Elderly.

TABEAU V : Etudes en cours évaluant l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire.

des études spécifiquement conduites en prévention primaire, notamment chez les diabétiques, soient en cours, justifie que l'aspirine ne soit pas proposée en prévention primaire, y compris chez les diabétiques.

Bibliographie

1. CLELAND JGF. For Debate: Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ*, 2002; 324: 103-105.
2. NICOLUCCI A, DE BERARDIS G, SACCO M *et al.* AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1925-1927.
3. BARTOLUCCI AA, HOWARD G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol*, 2006; 98: 746-750.
4. BERGER JS, RONCAGLIONI MC, AVANZINI F *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006; 295: 306-313.
5. WOLFF T, MILLER T, KO S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 405-410.
6. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849-1860.
7. OGAWA H, NAKAYAMA M, MORIMOTO T *et al.* Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300: 2134-41. Erratum in: *JAMA*, 2009; 301: 1882.
8. FOWKES FGR, PRICE JF, STEWART MCW *et al.* Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. *JAMA*, 2010; 303: 841-848.
9. BELCH J, MACCUISH A, CAMPBELL I *et al.* 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.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 396-404.
11. 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.
12. HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Diabète et métabolisme 2007, 1S1-103.
13. BUSE JB, GINSBERG HN, BAKRIS GL *et al.* American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2007; 115: 114-126.
14. RIDKER PM, COOK NR, LEE IM *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1293-1304.
15. BERGER JS, KRANTZ MJ, KITTELSON JM *et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009; 301: 1909-19.
16. ASCEND Clinical Trial Unit. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) study. 2008. Disponible sur: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/>
17. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials*, 2007; 8: 21.
18. NELSON MR, REID C. M, BEILIN LJ *et al.* Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) Study Group. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly: Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). *Drugs Aging*, 2003; 20: 897-903.

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

POINTS FORTS

- ➞ En 2011, il n'y a pas d'arguments solides garantissant que le rapport bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires est favorable, et ce quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, y compris chez les diabétiques et les sujets ayant une lésion athéromateuse asymptomatique.
- ➞ Si des recommandations proposent l'aspirine en prévention primaire chez certains types de patients, il n'y a pas de preuve d'un rapport bénéfice-risque favorable, ou elles utilisent des algorithmes de prédiction du rapport bénéfice-risque dont la validité n'est pas garantie et elles sont donc controversées.
- ➞ En France, l'aspirine n'est pas autorisée au remboursement par la Sécurité sociale en prévention cardiovasculaire primaire.