

## ■ Revues générales

# Reste-t-il une place pour l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique ?

**RÉSUMÉ :** Le recours systématique à l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique n'est pas recommandé car son bénéfice sur le risque d'événements ischémiques neuro-cardiovasculaires (réduction relative de 20 %) est largement contrebalancé par un risque relatif d'hémorragies graves d'environ 30 %.

Les recommandations européennes et américaines ont récemment convergé pour envisager l'aspirine dans des sous-groupes sélectionnés de diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire, en l'absence de risque hémorragique. L'identification de ces sous-groupes n'est pas optimale avec l'utilisation des scores de risque actuellement disponibles (type Framingham ou SCORE de l'ESC). L'utilisation du score calcique coronaire paraît prometteuse pour identifier les diabétiques pouvant bénéficier de l'aspirine en prévention primaire, mais doit être validée dans de grandes études observationnelles ou par des essais randomisés dédiés.



**J.-L. GEORGES**

Service de Cardiologie, Centre  
Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY.

L'intérêt de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires (CV) liées à l'athérosclérose dans la population générale a longtemps été débattu, mais le consensus s'est fait contre son utilisation systématique. Chez les patients diabétiques, la question reste d'actualité. Les recommandations évoluent et de nouveaux outils de stratification pronostique pourraient rebattre une nouvelle fois les cartes.

### Des recommandations longtemps différentes aux États-Unis et en Europe

L'aspirine en prévention primaire chez le diabétique est une thématique pour laquelle les recommandations américaines et européennes ont longtemps divergé. Depuis 2016 (et jusqu'en 2020),

les recommandations de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne de prévention et réadaptation cardiaque [1] étaient sans ambiguïté : elles ne reconnaissaient aucune indication à l'aspirine chez les diabétiques en l'absence de maladie CV documentée (recommandation de classe III, **tableau I**).

Les recommandations américaines de la même époque [2], produites conjointement par l'American Heart Association (AHA) et l'American Diabetes Association, se basaient essentiellement sur le risque de décès CV à 5 ou 10 ans, selon le score de Framingham. L'aspirine pouvait être proposée aux patients sans antécédents hémorragiques à risque CV élevé ou très élevé. Cette recommandation de classe IIa incluait les diabétiques dont le risque de maladie CV liée à l'athérosclérose était supérieur à 5 % à 10 ans.

## Revue générale

### Les trois grands essais randomisés de 2018

Les choses ont changé à partir de 2018, avec la publication rapprochée de trois grands essais randomisés (près de 50 000 sujets au total) qui ont montré un rapport bénéfice/risque peu ou pas favorable de l'aspirine à 100 mg/j comparative-ment à un placebo en prévention primaire.

>>> Le premier de ces essais (ARRIVE) [3] a inclus 12 546 hommes de plus de 55 ans ou femmes de plus de 60 ans, ayant deux facteurs de risque ou plus (mais pas de diabète, qui était un critère d'exclusion !) et jugés à risque CV intermédiaire, entre 10 et 20 % à 10 ans. Cette étude n'a pas montré de différence pour les événements ischémiques majeurs, et un taux de saignement gastro-intestinal deux fois supérieur dans le groupe aspirine (1,0 % vs 0,5 %).

>>> Le deuxième essai (ASPREE) [4] a inclus 19 114 personnes âgées de plus de 70 ans, dont 10 % de diabétiques. Au

terme du suivi de 4,5 ans, aucune différence sur les événements ischémiques n'a été mise en évidence.

>>> Le troisième essai (ASCEND, 15 480 patients) [5] nous intéresse beaucoup plus ici car il n'a inclus que des patients diabétiques de plus de 40 ans suivis plus de 7 ans. Cette fois, l'aspirine a significativement réduit le critère primaire (composite de décès, infarctus du myocarde, accidents vasculaires ischémiques constitués ou transitoires), de 20 % en valeur relative (réduction du risque relatif) et de 1,1 % en valeur absolue (risque absolu de 8,5 % sous aspirine vs 9,6 % sous placebo). Mais au prix d'une augmentation significative des hémorragies majeures de 30 % en relatif, et de 0,9 % en absolu (4,1 % sous aspirine vs 3,2 % sous placebo). Malgré la taille de l'effectif, la robustesse du résultat de l'aspirine sur les événements ischémiques avait été contestée, car si on excluait les accidents ischémiques transitoires (AIT) la différence entre les

groupes aspirine et placebo pour le critère principal n'était plus significative. Et les AIT avaient été ajoutés au critère principal en cours d'étude pour en augmenter la puissance... De plus, aucune diminution de la mortalité totale n'avait été observée.

Deux autres études randomisées ouvertes conduites à la même époque ont concerné l'aspirine chez le diabétique :

– l'étude JPAD trial (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) publiée en 2017 [6] n'a pas montré, chez 5 200 patients japonais diabétiques de type 2 suivis plus de 10 ans, de différence entre aspirine et placebo pour un critère ischémique large combinant décès, infarctus, AVC mais aussi artériopathie périphérique (risque relatif [RR] : 1,14 ; IC 95 % : 0,91-1,42) ;

– l'étude ACCEPT-D (*Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular event prevention trial in diabetes*) est de design un peu différent puisqu'elle compare l'association simvastatine et aspirine à la simvastatine seule chez 5 170 diabé-

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                              |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------|
| Recommandations de l'ESC/EACRP 2016 [1]                                                                  | Management of diabetes                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                            | Class                                                        | Level |
|                                                                                                          | Antiplatelet therapy (e. g. with aspirin) is not recommended for people with DM who do not have CVD.                                                                                                                             |                                                                                                                                                |                                                                                                            | III                                                          | A     |
|                                                                                                          | European Heart Journal, 2016;37:2315-2381- doi. 10.1093/eurheartj/ehw106                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                              |       |
| Recommandations de l'ESC/EASD 2019 [9]                                                                   | Recommendations for the use of antiplatelet therapy in primary prevention in patients with diabetes                                                                                                                              |                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                              |       |
|                                                                                                          | Recommendations                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                |                                                                                                            | Class                                                        | Level |
|                                                                                                          | In patients with DM at high/very high risk, aspirin (75-100 mg/day) may be considered in primary prevention in the absence of clear contraindications                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                            | IIb                                                          | A     |
|                                                                                                          | In patients with DM at moderate CV risk, aspirin for primary prevention is not recommended                                                                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                            | III                                                          | B     |
| Recommandations de l'AHA/ADA 2015, US preventive task force 2016, puis actualisation ACC/AHA 2019 [2, 8] |                                                                                                                                                                                                                                  | AHA/American Diabetes Association 2015                                                                                                         | US Preventive Services Task Force 2016 update                                                              | ACC/AHA 2019 update                                          |       |
|                                                                                                          | Low-dose aspirin                                                                                                                                                                                                                 | 75-162 mg                                                                                                                                      | ≤ 100 mg                                                                                                   | 75-100 mg                                                    |       |
|                                                                                                          | Age                                                                                                                                                                                                                              | N/A                                                                                                                                            | 50-59 years                                                                                                | 40-70 years                                                  |       |
|                                                                                                          | Risk population                                                                                                                                                                                                                  | Reasonable to use if:<br>● 10-year CVD risk ≥ 10%<br>● Without bleeding risk<br>● Diabetes with intermediate risk (10 year CVD risk 5% to 10%) | Initiate if:<br>● 10-year CVD risk 10%<br>● Without bleeding risk and life expectancy of at least 10 years | ● Might be considered in select adults* at higher ASCVD risk |       |
|                                                                                                          | Recommendation                                                                                                                                                                                                                   | Class IIa<br>Level of evidence B                                                                                                               | Level of evidence B                                                                                        | Class IIb<br>Level of evidence A                             |       |
|                                                                                                          | Sources: Arnett DK, et al. J Am Coll Cardiol, 2019; doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.009. Fox CS, et al. Circulation, 2015; doi: 10.1161/cir.0000000000000230. Guirguis-Blake JM, et al. Ann Intern Med, 2016; doi: 10.7323/M15-2113. |                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                              |       |
|                                                                                                          | * Those with risk-enhancing factors, inability to control other ASCVD risk factors and/or elevation in coronary artery calcium score.                                                                                            |                                                                                                                                                |                                                                                                            |                                                              |       |

Tableau 1 : Aspirine en prévention primaire chez les diabétiques. Évolution 2015-2020 des recommandations européennes et américaines.

tiques de type 1 ou 2 de plus 50 ans. Ses résultats n'ont pas encore été publiés, plus de 13 ans après son annonce [7].

### L'évolution convergente des recommandations américaines et européennes

Les résultats assez concordants des essais randomisés ont contribué à modifier les recommandations de l'AHA, dont l'actualisation en 2019 [8] s'est rapprochée des recommandations européennes en diminuant le niveau de recommandation de l'aspirine en prévention primaire pour les patients à haut risque (IIb) et en supprimant la mention spécifique des patients diabétiques (**tableau I**).

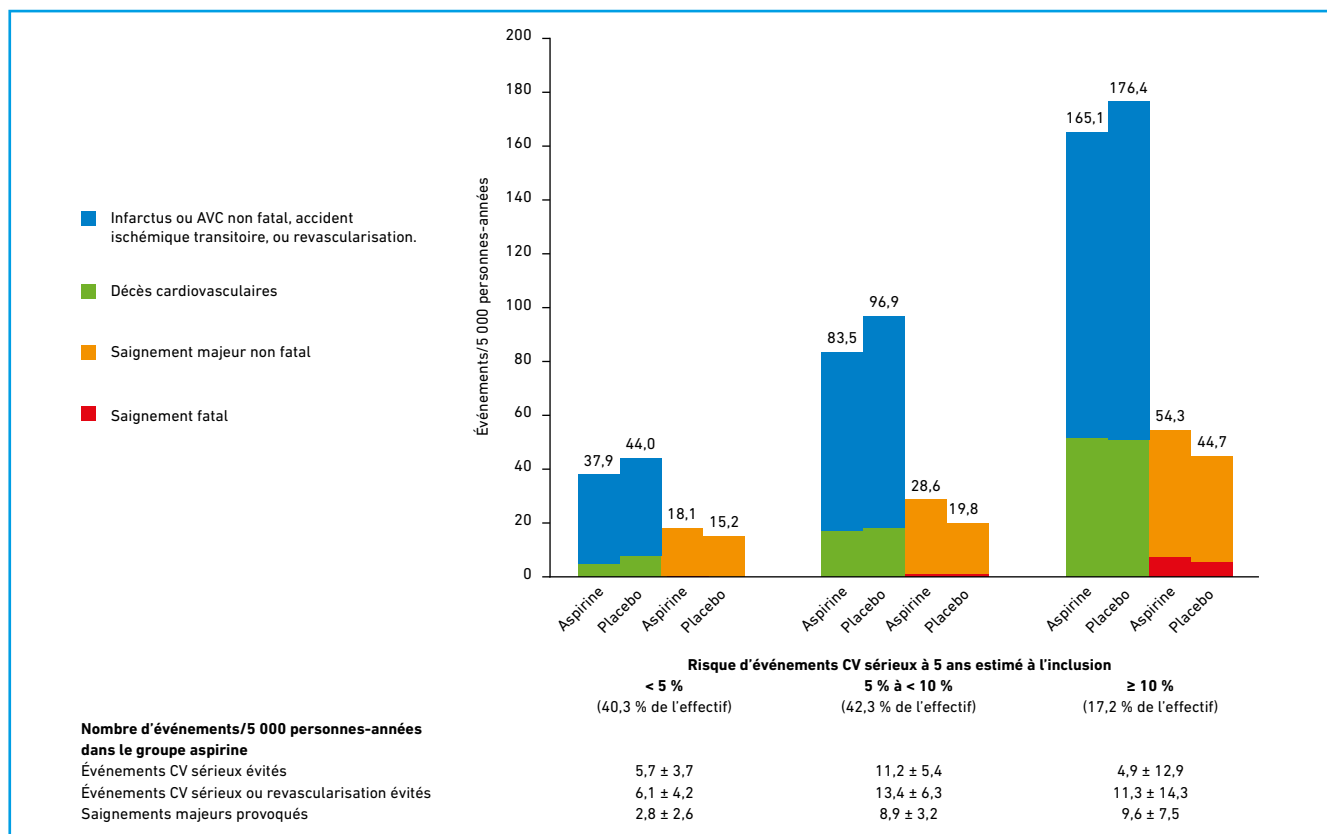
En parallèle, les recommandations conjointes des sociétés européennes de

cardiologie et de diabétologie (ESC/EASD) de 2019 [9] ont refait une petite place à l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique à haut risque ou à très haut risque (recommandation de classe IIb) (**tableau I**), sous réserve d'un protecteur gastrique. La seule référence qui vient à l'appui de ce changement de recommandation est l'étude ASCEND [5], que nous avons présentée plus haut. Cependant, les résultats de l'analyse stratifiée sur le niveau de risque *a priori* (*predicted risk*) dans ASCEND sont loin d'être évidents (**fig. 1**). La population étudiée a été séparée en trois groupes de risque croissant (< 5 %, 5 % à < 10 %, et ≥ 10 % d'événements vasculaires attendus à 5 ans).

Le bénéfice de l'aspirine sur la réduction des événements ischémiques a certes été deux fois plus important sous aspi-

rine dans le groupe à risque modéré (5 à < 10 %) que dans le groupe à bas risque (< 5 %), mais il était de même amplitude dans les groupes à haut et bas risque ! Ce n'est qu'en incluant les revascularisations dans le critère de jugement qu'une efficacité supérieure de l'aspirine a été démontrée de façon homogène pour les groupes à risque modéré et haut (le choix de ce critère secondaire était préséptifié). De plus, le risque d'hémorragies majeures sous aspirine a lui aussi été plus important dans les groupes à risque modéré et haut comparativement au groupe à bas risque, ce qui réduit le rapport bénéfice/risque ou le "bénéfice net" chez les diabétiques à haut risque.

Dernier élément un peu troublant : les auteurs de l'étude définissent leurs groupes comme à risque "bas", "modéré" et "élevé", alors qu'à partir



**Fig. 1 :** Effet absolu de l'aspirine (colonnes de gauche) versus placebo (colonnes de droite) sur les événements cardiovasculaires majeurs et les saignements majeurs dans l'étude ASCEND, en fonction de trois groupes de risque cardiovasculaire estimé à 5 ans à l'inclusion (risque faible < 5 %, risque modéré 5 à < 10 %, risque élevé ≥ 10 %). Nombre d'événements pour 5 000 personnes-années, le symbole ± indique la moyenne, ± l'écart type. D'après [5].

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Dans la population générale, il est démontré qu'il n'y a pas de bénéfice de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose.
- Chez les patients diabétiques, l'aspirine réduit significativement de 20 % les événements ischémiques au prix d'un excès d'hémorragies graves de 30 %.
- La prescription systématique d'aspirine n'est donc pas recommandée chez tous les diabétiques.
- L'aspirine peut être envisagée dans des sous-groupes de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, estimé par les scores de risque (Framingham ou RISK de l'ESC).
- Le score coronaire calcique pourrait guider la prescription d'aspirine et de statines chez le diabétique asymptomatique, mais cette stratégie n'est pas encore validée.

des données de la même publication, les auteurs des recommandations utilisent les termes de "risque élevé ou très élevé" pour envisager l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique. Ce glissement de vocabulaire interroge... Mais, dans tous les cas, les données d'ASCEND ne montrent pas de lien proportionnel évident entre le niveau du risque basal des patients diabétiques et le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire.

#### Peut-on identifier un sous-groupe de patients diabétiques à très haut risque pouvant bénéficier de l'aspirine en prévention primaire ?

À la lumière des résultats des grands essais randomisés et d'une méta-analyse portant sur plus de 900 000 personnes (non limitée aux sujets diabétiques) [10], on sait maintenant que l'aspirine à 100 mg par jour réduit de 20 % le risque d'événements ischémiques majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire ischémique, décès cardiovasculaire) au prix d'un surcroît d'hémorragies d'environ 40 %. Cette balance bénéfice/risque ne

justifie par une prévention systématique par aspirine dans la population générale, dans les groupes à risque CV intermédiaire, et même chez tous les patients diabétiques qui sont pourtant globalement à risque CV intermédiaire ou élevé. Seul un sous-groupe de patients diabétiques à haut risque pourrait bénéficier de l'aspirine en prévention primaire.

Malheureusement, les analyses *post-hoc* de différents sous-groupes n'ont pas permis d'identifier des sous-populations de diabétiques à haut ou très haut risque pour lesquels la balance pencherait fortement en faveur de l'aspirine. Dans l'étude ASCEND, on l'a vu, les résultats en fonction du niveau de risque *a priori* ne sont pas probants [5]. L'analyse de méta-régression qui a accompagné la méta-analyse de Nudy *et al.* [10] n'a pas permis non plus de mettre en évidence une variation du rapport bénéfice/risque de l'aspirine en fonction du niveau de risque initial des patients.

Une étude observationnelle anglaise réalisée chez 12 534 patients de plus de 55 ans diabétiques et insuffisants cardiaques mais sans antécédent d'infarctus, de coronaropathie ou d'artériopathie

périphérique, a montré que l'aspirine à 75 mg était associée à une réduction modérée mais significative d'un critère composite décès et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 5 ans [11]. Après ajustement sur un score de propension, le taux d'événements était de 73 pour 1 000 patients-années avec l'aspirine *versus* 86 pour 1 000 patients-années sans aspirine (RR: 0,86; IC 95 % : 0,82-0,91;  $p < 0,001$ ). Les auteurs concluaient qu'il était "raisonnable de proposer l'aspirine chez les diabétiques insuffisants cardiaques sans antécédent d'infarctus et en l'absence de contre-indication", mais peut-on encore parler de prévention primaire dans cette situation très particulière ?

#### Valeur du score calcique coronaire pour instituer l'aspirine en prévention primaire ?

Le score calcique coronaire est un excellent marqueur non invasif du pronostic cardiovasculaire, indépendant des autres facteurs de risque classiques. L'excellente mise au point de M. Sirol dans un précédent numéro de *Réalités Cardologiques* sur la thématique "cœur, vaisseaux et diabète" rappelle le mode de calcul du score calcique coronaire et sa valeur pronostique dans les différentes populations à risque intermédiaire [12]. Il est rappelé que, chez le patient diabétique asymptomatique, un score calcique nul est de bon pronostic, mais que l'incrément de chaque catégorie de score calcique (1-99, 100-399, et  $\geq 400$ ) est associé à un risque relatif de mortalité de 25 à 33 % par rapport à la catégorie inférieure.

Le score calcique coronaire a été intégré dans les recommandations de l'ESC/EASD [9] pour estimer le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique (recommandation de classe IIb, "le score calcique peut être considéré comme modificateur du risque cardiovasculaire"). Toute la question est de savoir s'il

est légitime d'instaurer un traitement préventif de la maladie CV, par statine et/ou aspirine, chez les patients diabétiques qui ont un score calcique  $\geq 400$ , témoignant d'une charge athéromateuse calcifiée importante, voire chez ceux dont le score est compris entre 100 et 399 et donc avec une charge considérée comme modérée.

Plusieurs études issues de registres en population générale, non limitées aux diabétiques, laissent penser que le score calcique pourrait servir à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement en prévention primaire. Mais une des dernières, issue de la Dallas Heart Study [9], montre que le score calcique est également associé au risque hémorragique ! Un peu comme ce qu'on observe avec les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED, qui augmentent parallèlement, certains facteurs prédisposant à la fois aux thromboses et aux hémorragies... L'étude de la Dallas Heart Study [13] indique que, chez des sujets à faible risque hémorragique et dont le score calcique est  $\geq 100$ , le bénéfice de l'aspirine excède ses risques uniquement pour les personnes dont le risque de maladie CV à 10 ans est élevé (entre 5 et 20 %), mais pas pour celles qui ont un risque faible (< 5 %). Chez les sujets à haut risque hémorragique et avec score calcique  $\geq 100$ , il n'y a aucun bénéfice de l'aspirine.

Outre la difficulté liée au risque de saignement, il faut aussi rappeler que le score calcique ne doit pas s'interpréter de façon absolue mais en fonction de l'âge des patients [12]. Les futures études devront en outre préciser si l'aspirine a un effet bénéfique chez les patients à haut risque, diabétiques ou non, déjà traités par statines en prévention primaire. Bien que le score calcique paraisse un outil prometteur pour identifier des diabétiques à très haut risque CV et guider le traitement préventif par aspirine et/ou statine, il n'est donc pas encore possible de l'utiliser, et il faudra attendre de nouvelles données observationnelles ou issues d'essais randomisés.

## Conclusion

Le recours systématique à l'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique n'est pas recommandé, car son bénéfice sur le risque d'événements ischémiques neuro-cardiovasculaires (réduction relative de 20 %) est largement contrebalancé par un risque relatif d'hémorragies graves d'environ 30 %. Il est vraisemblable que des sous-groupes sélectionnés de diabétiques à très haut risque cardiovasculaire puissent, en l'absence de risque hémorragique élevé, bénéficier de l'aspirine en prévention primaire. L'identification de ces sous-groupes n'est pas optimale avec l'utilisation des scores de risque actuellement disponibles (type Framingham ou SCORE de l'ESC). L'utilisation du score calcique coronaire paraît prometteuse, mais elle doit être validée dans de grandes études observationnelles et par des essais randomisés dédiés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016;37:2315-2381.
2. FOX CS, GOLDEN SH, ANDERSON C *et al.* Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 2015;132:691-718.
3. GAZIANO JM, BROTONS C, COPPOLECCHIA R *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018; 392:1036-1046.
4. MCNEIL JJ, WOLFE R, WOODS RL *et al.* Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 2018;379:1509-1518.
5. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Maffham M, Wallendszus K *et al.* Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 2018;379:1529-1539.
6. SAITO Y, OKADA S, OGAWA H *et al.* Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 2017;135:659-670.
7. DE BERARDIS G, SACCO M, EVANGELISTA V *et al.* 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.
8. ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:1376-1414.
9. COSENTINO F, GRANT PJ, ABOYANS V *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
10. NUDY M, COOPER J, GHABRAMANI M *et al.* Aspirin for Primary Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention as Baseline Risk Increases: A Meta-Regression Analysis. *Am J Med*, 2020;133:1056-1064.
11. ABI KHALIL C, OMAR OM, AL SUWAIDI J *et al.* Aspirin Use and Cardiovascular Outcome in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*, 2018;7:e010033.
12. SIROL M. Apport respectif du score de calcifications coronaires et du coronarcan chez le patient diabétiques asymptomatique. *Réalités Cardiologiques*, 2021;359:22-29.
13. AJUFO E, AYERS CR, VIGEN R *et al.* Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*, 2021;6:179-187.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: financements (conférences) de AstraZeneca France, Sanofi-Aventis, Amgen et Merck Sharp and Dohme.