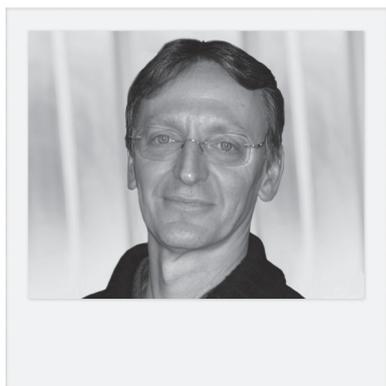


Et, le médicament de l'année est...

Savoir donner du temps au temps...

Lors des 5 premiers mois de 2012, quelle est la molécule qui a fait l'objet de trois études publiées dans un même numéro du *Lancet* avec un éditorial, d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* avec un éditorial, et de plusieurs dizaines de pages de commentaires dans un volume de recommandations de l'*American College of Chest Physicians*? Une molécule nouvelle? Ou plutôt une molécule de plus de 100 ans d'âge, dont on envisage encore de nouveaux effets? C'est bien sûr la deuxième réponse qui est la bonne, car il s'agit de l'**aspirine**.

Mi-mai 2012, une analyse de *Pubmed* montrait d'ailleurs que l'aspirine avait fait l'objet de 1931 articles référencés en 2011 (de quoi lire au moins 5 articles par jour sur l'aspirine...) et qu'en ce début de 2012, elle faisait déjà fait l'objet de 880 articles référencés. A titre de comparaison, dans la même période de 2012, le dabigatran a fait l'objet de 193 publications référencées, le rivaroxaban de 121 et l'apixaban de 79, soit 393 publications au total pour les trois nouveaux anticoagulants (407 si l'on y ajoute l'edoxaban). Donc, schématiquement en 2012, les nouveaux anticoagulants n'ont pas encore fait un nombre de publications égal à la moitié de celles relatives à l'aspirine.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Un rapport bénéfice/risque encore controversé en prévention cardiovasculaire primaire

Février 2012, dans la revue *CHEST*, un numéro entier était consacré aux recommandations sur les antithrombotiques et, aux chapitres traitant de la prévention cardiovasculaire primaire, l'aspirine était "relativement" malmenée. En effet, dans cette circonstance clinique, le rapport bénéfice/risque de l'aspirine n'est pas apparu suffisamment établi pour la recommander de principe. Les experts nord-américains ont donc proposé de faire participer le patient à la décision thérapeutique en l'informant des risques hémorragiques et des bénéfices potentiels et en lui laissant le choix de prendre ou non l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire. Tout en indiquant qu'il est possible que l'aspirine prévienne le risque de survenue et/ou de décès par cancer.

Un effet peut-être cliniquement utile à long terme, mais pas où on l'attendait

Mars 2012, dans le *Lancet*, trois articles et un éditorial ont été consacrés aux effets de l'aspirine vis-à-vis du cancer. Ces trois articles sont issus de l'équipe de Peter Rothwell, l'un est une méta-analyse des études de prévention cardiovasculaire

BILLET DU MOIS

primaire, un autre une méta-analyse d'études d'observation (comparées aux études d'intervention) et le troisième encore une méta-analyse d'études de prévention cardiovasculaire, menées en Angleterre, et évaluant l'incidence des métastases sous aspirine chez les patients ayant un cancer.

Le résultat global des études de prévention cardiovasculaire primaire a été de montrer que l'aspirine, dès lors qu'elle est prescrite pendant au moins 5 ans et au mieux pendant au moins 8 à 10 ans, peut réduire significativement le risque de cancer colorectal de 24 % et la mortalité qui lui est associée de 35 %. En prenant en compte l'ensemble des études disponibles en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, l'aspirine réduit la mortalité non vasculaire de 12 % et celle par cancer de 15 %. Paradoxalement, en prévention primaire, l'aspirine n'ayant pas d'effet significatif sur la mortalité vasculaire, la mortalité totale n'a pas été réduite.

L'aspirine aurait donc un effet antagoniste de la carcinogenèse et cette hypothèse a été évaluée dans la troisième étude qui a montré que, chez les patients ayant un adénocarcinome, l'incidence des métastases était moindre lorsqu'ils recevaient de l'aspirine.

Et de nouvelles vertus

Mai 2012, dans le *New England Journal of Medicine*, étaient publiés encore un article et son éditorial sur l'aspirine. L'étude s'appelle WARFASA. Elle a été conduite en double aveugle contre placebo, afin d'évaluer si l'aspirine à 100 mg/j pouvait prévenir la récurrence de phlébite chez des patients ayant eu une phlébite, sans cause trouvée, traitée pendant 6 à 18 mois par un anticoagulant. La randomisation a été effectuée à l'arrêt du traitement anticoagulant et 402 patients ont participé à l'étude. Le risque de récurrence de phlébite et/ou de survenue d'em-

bolie pulmonaire, pendant les 2 ans de suivi de l'étude, a été significativement réduit de 45 % en moyenne chez les patients ayant reçu l'aspirine par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux des données précédemment acquises, mais qui étaient de moindre qualité méthodologique. Prises dans leur ensemble, ces données indiquent que l'aspirine peut réduire de 40 % en moyenne le risque de récurrence de phlébite chez les patients en ayant eu une sans facteur déclenchant identifié. C'est d'ailleurs ce qui a permis de conduire l'étude WARFASA selon un protocole dit "event driven", c'est-à-dire que l'étude a été conduite jusqu'à ce qu'un nombre absolu d'événements du critère primaire soit obtenu, en postulant que la puissance serait alors suffisante pour valider l'hypothèse préétablie de réduction relative du risque.

Perspectives cliniques

Quelle utilisation de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire ?

Il n'y a pas de réponse claire à cette question car le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire fait encore l'objet de débats et controverses, notamment chez le diabétique. Et ce au point que plusieurs essais thérapeutiques contrôlés contre placebo sont en cours en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques. Leur publication dans les prochains mois ou années fera encore de l'aspirine une molécule d'actualité.

L'aspirine prévient-elle le cancer colique ? L'éditorial accompagnant les études du *Lancet* souligne fort justement leurs limites et précise que ces résultats ne sont qu'indicatifs et non fiables. Pourquoi ? En premier lieu, parce que la plus grande étude de prévention primaire, celle ayant enrôlé 40 000 femmes

américaines suivies 10 ans, n'a pas été prise en compte dans la méta-analyse alors qu'elle n'a pas mis en évidence d'effet de l'aspirine sur le risque de cancer. La deuxième raison est que les études prises en compte n'avaient pas pour objet d'évaluer l'incidence des cancers et qu'il pourrait donc y avoir un biais de report des données. Enfin et surtout, dans cette même perspective, l'objectif des essais pris en compte n'étant pas l'évaluation du risque de cancer, un autre biais (majeur ?) est possible : l'aspirine pourrait avoir rendu des polypes coliques hémorragiques, conduisant à des exérèses précoces de ces polypes coliques dans les groupes sous aspirine, et par là-même à une réduction du risque de cancer colique... Ce ne serait donc pas l'aspirine qui préviendrait le cancer, mais le risque hémorragique qui lui est associé qui permettrait un plus grand dépistage d'états précancéreux. Enfin, comme le précisait un article de revue de *Cancer Prevention Research* de février 2012, malgré l'ensemble des données disponibles, il n'y a pas encore de consensus sur la balance bénéfice/risque de l'utilisation à long terme de l'aspirine, notamment dans les populations à faible risque, la dose optimale pour la prévention des cancers n'est pas établie, et le mécanisme pour une éventuelle prévention des cancers par l'aspirine reste putatif.

L'aspirine peut-elle déjà être utilisée en prévention de récurrence des phlébites ?

Pas encore. Pourquoi ? Parce que les résultats de l'étude WARFASA justifient d'être confirmés par un autre essai de qualité. Cela tombe bien, puisqu'une étude dénommée SPIRE évalue la même hypothèse chez 822 patients. Ses résultats, qui devraient être disponibles en 2012, seront analysés de façon groupée avec ceux de l'étude WARFASA et, qui sait, feront peut être l'objet d'une autre publication dans le *New England Journal of Medicine* faisant bien de l'aspirine, malgré les controverses qu'elle suscite, la molécule de l'année 2012.