

Aspirine pour tous les diabétiques ?

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité cardiovasculaire préventive de l'aspirine (et d'antioxydants seuls ou en association) versus placebo chez des sujets diabétiques présentant une artérite périphérique asymptomatique mais pas d'autre pathologie cardiovasculaire ?
- **Contexte** Les dernières recommandations belges pour la prévention cardiovasculaire élaborées pour les médecins généralistes (WVH¹, SSMG²) mentionnent l'aspirine dans les traitements recommandés chez toutes les personnes à haut risque cardiovasculaire, dont, entre autres les sujets présentant un diabète de type 2. Dans le texte de la première des deux RBPs, mention est cependant faite d'un effet protecteur cardiovasculaire décevant pour l'aspirine dans une étude chez des diabétiques sans pathologie cardiovasculaire établie³.

Analyse
P. Chevalier

Référence

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.

Population étudiée

- patients recrutés au départ de 16 centres hospitaliers de diabétologie en Ecosse
- inclusion de 1 276 personnes âgées d'au moins 40 ans présentant un diabète de type 1 ou de type 2 et un index de pression cheville-bras $\leq 0,99$ et sans pathologie cardiovasculaire symptomatique
- exclusion en cas de : pathologie cardiovasculaire avérée, prise régulière d'aspirine ou d'antioxydants, ulcère peptique, dyspepsie sévère, saignement, intolérance à l'aspirine, pathologie physique sévère (p ex cancer), espérance de vie écourtée, trouble psychiatrique, pathologie cardiaque congénitale, incapacité de donner son libre consentement.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, multicentrique, multinationale, avec protocole factoriel
- 4 bras de traitement : aspirine 100 mg + antioxydant (n=320), aspirine 100 mg + placebo (n=318), placebo + antioxydant (n=320), placebo + placebo (n=318)
- antioxydant : alphasatocophérol 200 mg, acide ascorbique 100 mg, pyridoxine hydrochloride 25 mg, sulfate de zinc 10 mg, nicotinamide 10 mg, lécithine 9,4 mg et sélénium sodique 0,8 mg
- autres médicaments cardiovasculaires autorisés (statines, bêta-bloquants)
- suivi tous les 6 mois ; suivi moyen de 6,7 ans (4,5 à 8,6).

Mesure des résultats

- deux **critères primaires composites** :
 - décès coronarien ou par AVC, infarctus myocardique non fatal ou AVC, ou amputation au-dessus de la cheville pour ischémie critique du membre
 - décès coronarien ou par AVC

- critères secondaires : décès de toute cause, infarctus myocardique non fatal, survenue d'un nouvel événement vasculaire : AVC, AIT, pontage artériel périphérique, angioplastie artérielle coronaire ou périphérique, angor de novo, claudication, ischémie critique d'un membre
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- arrêt de traitement : 14% à un an, 50% sur 5 ans
- critères primaires :
 - 233 sujets, 2,9 par 100 années-patients, sans différence aspirine versus antioxydant, sans différence aspirine versus pas d'aspirine, sans différence antioxydant versus pas d'antioxydant
 - 78 sujets soit 1,0 pour 100 années-patients, sans différence aspirine versus antioxydant, sans différence aspirine versus pas d'aspirine, sans différence antioxydant versus pas d'antioxydant
- critères secondaires : aucune différence significative pour l'aspirine versus pas d'aspirine ; pour les antioxydants versus pas : plus de décès (18% versus 12,6%) mais moins de symptômes gastro-intestinaux (dyspepsie y compris ; 10,8% versus 15,4%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que leur recherche n'apporte pas de preuve en faveur de l'utilisation d'aspirine ou d'antioxydant en prévention primaire d'événements cardiovasculaires ou de décès dans la population de personnes diabétiques étudiée.

Financement : Medical Research Council.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré ; tous les chercheurs sont indépendants du sponsor.

1. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.
2. IMP. Cahier de prévention. Le risque cardio-vasculaire global. SSMG. www.ssmg.be
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
4. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;371:1790-9.
5. 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.

6. Boland B. Traitements antiagrégants et prévention cardiovasculaire. *MinervaF* 2003;2(7):110-4.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007(14);Suppl 2:S1-113.
8. Sturtewagen JP. Aspirine en prévention primaire : des différences entre hommes et femmes ? *MinervaF* 2006;5(5):69-71.
9. Chevalier P, van Driel M. Hypolipidémiantes : différences entre patients diabétiques ou non ? *MinervaF* 2007;6(3):34-6.

Considérations sur la méthodologie

Cette recherche est élaborée sur un protocole de base correct. Il est cependant étonnant que les auteurs aient inclus aussi bien des patients avec un diabète de type 1 que de type 2. L'accroissement du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 est bien connu (estimation dans la table SCORE, x 3 pour les hommes, x 5 pour les femmes en cas de diabète de type 2). Le risque cardiovasculaire est également accru, versus population non diabétique en cas de diabète de type 1, jugé par certains auteurs⁴ même supérieur à celui de patients diabétiques de type 2 si ajusté à l'âge. Les mécanismes physiopathologiques entraînant les événements cardiovasculaires sont peut-être au moins partiellement différents (calcification artérielle par exemple). La validité d'une extrapolation de données d'évaluation d'efficacité de l'aspirine dans un type de diabète vers l'autre diabète demande confirmation. Une stratification initiale selon le type de diabète aurait été fort utile. Les auteurs ne mentionnent pas la répartition des patients entre ces deux types mais indiquent uniquement qu'un total de 29 à 35% des sujets (selon les groupes) étaient initialement traités par insuline. La qualité du contrôle du diabète en cours d'étude n'est également pas mentionnée ni les co-traitements effectivement administrés. Le seuil choisi pour l'index cheville-bras pour le diagnostic d'une artériopathie périphérique oblitérante (0,99 ou moins) n'est pas la limite classique (< 0,9) ce qui pourrait influencer les résultats mais une analyse en sous-groupes montre que tel n'est pas le cas (pas de différence pour les patients avec index 0,91 à 0,99 versus < 0,91). Le taux de sorties d'étude est fort important : 50% à 5 ans. Malgré une prolongation de la durée initialement prévue (4 ans) pour l'étude, au vu d'une incidence d'événements plus faible que prévu (sur base de données épidémiologiques datant d'avant 1991), ce nombre trop peu élevé d'événements en fin d'étude (6,7 ans de moyenne) rend la puissance de l'étude inférieure à 80%.

Interprétation des résultats

Aucune différence n'est observée suivant la prise ou non d'antioxydants ou suivant ou non la prise d'aspirine, sans interaction observée entre les deux médicaments pour les deux critères primaires (p 0,86 et 0,36). Quelques rares différences sont observées pour certains critères secondaires, pour les antioxydants, entre autres pour les décès de toute cause. Comme il s'agit d'un critère secondaire, à valeur d'hypothèse uniquement, une confirmation est nécessaire. La population de cette étude est-elle bien représentative d'une population de patients diabétiques de type 2, entre autres de celle consultant en médecine générale ? Comme mentionné dans le paragraphe précédent, il s'agit de patients diabétiques de type 1 et de type 2 sans mention de la répartition entre les 2 types. Un recrutement à partir

de centres de diabétologie hospitaliers a peut-être favorisé une surreprésentation de patients présentant un diabète de type 1. D'autre part, l'incidence d'événements cardiovasculaires dans le groupe placebo est plus faible (5,6% sur un suivi moyen de 6,7 ans) que ce qui est constaté initialement dans une population de patients diabétiques avec artérite périphérique asymptomatique (4% par an) dans la même région que celle de l'étude. L'absence de mention de nombreuses données (voir considérations méthodologiques) relativise fortement l'interprétation possible des résultats.

Autres études

En 2002, une méta-analyse de toutes les études évaluant les antiagrégants plaquettaires en prévention cardiovasculaire⁵, analysée dans Minerva⁶ jetait le doute sur l'efficacité des traitements antiplaquettaires pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques. Cette conclusion est reprise comme telle dans les derniers guidelines européens sur la prévention cardiovasculaire⁷ qui mentionnent qu'un traitement par aspirine (ou autre antiagrégant plaquettaire en cas de contre-indication à l'aspirine) ne devra être pris en considération que chez les patients diabétiques qui présentent une pathologie cardiovasculaire avérée. En 2003, une étude randomisée en protocole ouvert³ montrait l'absence d'efficacité d'une dose de 100 mg d'aspirine par jour chez des diabétiques de type 2 (1 031 dans l'étude) sur le critère composite décès cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde. Aucune autre étude n'a montré l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire (absence de pathologie vasculaire avérée) chez des patients diabétiques.

Pour la pratique

Lors d'une précédente évaluation d'une méta-analyse de l'efficacité de l'aspirine en prévention primaire (toutes populations), nous avons conclu dans Minerva⁸ que l'administration d'aspirine dans le cadre de la prévention primaire des affections cardiovasculaires apportait une diminution du nombre d'accidents vasculaires cérébraux chez les femmes et une baisse du nombre d'infarctus du myocarde chez les hommes mais sans aucun effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Le risque de saignement sévère était cependant accru avec une incidence comparable à celle du bénéfice cardiovasculaire.

Il n'y a donc, à l'heure actuelle, pas d'arguments solides pour recommander l'aspirine en prévention primaire. Cette étude, comme d'autres, permet de tirer la même conclusion pour les patients diabétiques indemnes de pathologie cardiovasculaire.

Nous avons déjà tiré, dans Minerva⁹ une conclusion similaire pour l'administration de statines en prévention primaire chez les patients diabétiques.

● Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée, contrôlée versus placebo, mais de puissance insuffisante, n'apporte pas de preuve de l'intérêt de l'administration d'aspirine et/ou d'antioxydants en prévention primaire d'incident cardiovasculaire ou de décès dans une population de patients diabétiques présentant une artérite des membres inférieurs asymptomatique. Elle rejoint les conclusions des études et méta-analyses précédentes en prévention primaire chez des diabétiques de type 2.