

L'ASPIRINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

D.A. LEGRAND (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'acide acétylsalicylique (aspirine) est largement utilisé comme antiagrégant plaquettaire pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Les effets obtenus semblent cependant différents selon la population étudiée, avec une réduction des événements coronariens chez les hommes et plutôt une diminution des accidents cérébro-vasculaires chez les femmes. Le diabète sucré est une maladie à haut risque cardio-vasculaire, avec une augmentation du risque relatif particulièrement marquée dans le sexe féminin. Nous présentons une analyse détaillée de la littérature concernant l'efficacité de l'aspirine dans la prévention primaire des complications cardio-vasculaires dans la population diabétique. Les données disponibles, encore assez limitées, suggèrent une moins bonne protection chez les patients diabétiques par comparaison aux personnes non diabétiques. Une plus grande résistance à l'aspirine a été invoquée et il a même été évoqué de recourir à une dose journalière plus élevée d'aspirine chez le patient diabétique que chez le sujet non diabétique. Quoiqu'il en soit, l'aspirine reste l'antiagrégant plaquettaire de premier choix dans la population diabétique dans toutes les recommandations internationales de prévention cardio-vasculaire.

MOTS-CLÉS : *Aspirine – Diabète – Maladies cardio-vasculaires – Infarctus du myocarde – Accident vasculaire cérébral – Prévention – Sexe*

INTRODUCTION

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est considéré comme le médicament antiagrégant de référence (1, 2), notamment au vu des résultats de grandes études prospectives de prévention cardio-vasculaire (CV) reprises dans une importante méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration (3). La posologie de 75-100 mg par jour paraît présenter le meilleur rapport efficacité-sécurité (1, 2). Depuis, plusieurs années, ce médicament est largement utilisé, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire des maladies CV, en général, et coronariennes, en particulier (4). L'aspirine occupe une place de choix, à côté des statines, dans l'approche de type « polypill » proposée systématiquement pour la prévention CV à tous les sujets à risque (5).

Le diabète est un facteur de risque indépendant de maladie CV (6, 7) et le surcroît de risque est surtout marqué dans la population féminine (risque relatif multiplié par 4 environ *versus* 2 chez les hommes) (8). Le risque est particulièrement élevé en présence d'un diabète de type 2, très souvent associé à d'autres facteurs de risque

ASPIRIN FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN DIABETIC PATIENTS : FOCUS ON GENDER DIFFERENCE AND INSULIN RESISTENCE

SUMMARY : Acetylsalicylic acid (aspirin) is widely used as antiplatelet therapy for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. However, the effects appear to be different according to the studied population, with a reduction of coronary events in men and, rather, a diminution of strokes in women. Diabetes mellitus markedly increases the risk of cardiovascular diseases, with an especially elevated relative risk among women. We present a detailed analysis of the literature about the efficacy of aspirin in the primary prevention of cardiovascular complications in the diabetic population. Limited available data suggest a lower protection in the diabetic than in the non-diabetic population. A greater aspirin resistance has been suggested in diabetic patients, which might lead to the use of a higher daily dosage of aspirin in diabetic than in non diabetic patients. Whatsoever, aspirin remains the first antiplatelet agent in the diabetic population in all international guidelines of cardiovascular prevention.

KEYWORDS : *Aspirin – Diabetes – Cardiovascular disease – Myocardial infarction – Stroke – Prevention – Gender*

repris dans ce qui est communément appelé le syndrome métabolique (9). Il est admis qu'un patient diabétique de type 2 sans antécédent CV a un risque d'infarctus du myocarde *quasi* équivalent à celui d'un sujet non diabétique coronarien avéré (6, 7). Aussi, la prescription d'aspirine est vivement recommandée chez le patient diabétique à risque de maladie CV par diverses sociétés savantes de cardiologie et de diabétologie (10-13). Pourtant, en prévention secondaire, l'efficacité de l'aspirine chez le patient diabétique paraît moins marquée que chez le sujet non diabétique (3) et, en prévention primaire, elle a été beaucoup moins largement étudiée et a donné des résultats finalement assez peu concluants (14-16).

L'importance de réaliser les études de prévention dans chacune des populations cibles, a été remis au devant de la scène suite aux résultats inattendus parus dans la récente étude Women Health Study (WHS) (17). La comparaison des résultats de cette étude spécifiquement consacrée à la population féminine (non diabétique), avec ceux rapportés dans plusieurs grandes études ayant inclus uniquement (ou préférentiellement) des hommes, a montré que la diminution du risque était apparemment différente chez l'homme ou la femme traité par aspirine en terme de protection préférentielle coronarienne ou cérébro-vasculaire, respectivement. Ces observations pourraient être d'autant plus importantes dans la population diabétique que la

(1) Etudiante en médecine, ULg.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège.

femme diabétique est précisément à plus haut risque CV et coronarien (8).

Dans cet article, nous nous intéresserons essentiellement à l'efficacité de l'aspirine, en renvoyant le lecteur intéressé par les problèmes de sécurité avec cette molécule à deux revues récentes (1, 2). Nous présenterons d'abord les résultats des différentes études de prévention primaire réalisées avec l'aspirine dans la population générale, en focalisant notre intérêt plus particulièrement sur d'éventuelles différences en fonction du sexe. Ensuite, nous analyserons prioritairement les résultats des études de prévention primaire menées dans la population diabétique et mentionnerons les études en cours dans ce groupe spécifique de patients à haut risque CV. Nous présenterons également quelques données épidémiologiques quant à l'utilisation de l'aspirine en pratique clinique, notamment chez la femme et dans la population diabétique. Enfin, nous discuterons les mécanismes possibles de résistance à l'aspirine évoqués chez le patient diabétique avant de conclure par quelques conseils pratiques issus des principales recommandations internationales.

PRÉVENTION PRIMAIRE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Au total, six études randomisées de prévention primaire ont évalué l'efficacité de l'aspirine dans la population générale (15-20). Toutes ces études, à l'exception de la «British Male Doctor's Trial» (18), ont montré une diminution du taux d'événements CV, principalement grâce à une diminution du nombre d'infarctus du myocarde. Elles ont compris 95.456 participants au total, majoritairement des hommes. Trois études ont concerné uniquement des hommes, le «British Male Doctor's Trial», la «Physicians' Health Study» et le «Thrombosis Prevention Trial» (18-20). Une étude, la «Women Health Study» a concerné uniquement des femmes (17). Enfin, deux études, l'essai «Hypertension Optimal Treatment» (HOT) (15) et le «Primary Prevention Project» (16), ont évalué une population mixte, par ailleurs intéressante à détailler, car comportant un nombre significatif de patients diabétiques permettant des analyses *post-hoc* de sous-groupes.

ETUDES CONCERNANT LES HOMMES

L'étude *British Male Doctors* (1988) a étudié l'influence de la prise journalière de 500 mg d'acide acétylsalicylique ou de 300 mg d'aspirine enrobée sur l'incidence et la mortalité des événements CV (18). Cette étude, non placebo-

contrôlée, a recruté 5.139 hommes, parmi lesquels 3.429 sujets choisis au hasard ont reçu de l'aspirine (les autres étant considérés comme témoins). Les participants étaient assez âgés, 53% d'entre eux avaient entre 60 et 80 ans. Aucune diminution significative du nombre d'événements CV, y compris les infarctus fatals ou non fatals, n'a été observée. Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), par exemple liés à des hémorragies, n'a pas été accru de façon significative parmi les patients traités par aspirine. Trois explications possibles à ces résultats négatifs furent la relative mauvaise observance des participants au traitement (seulement 70% des membres du groupe aspirine prenaient encore ce traitement après 3 ans), la «trop» forte dose d'aspirine utilisée dans l'essai (500 mg/jour) et la faible incidence des événements CV survenus durant l'étude, dans une population en fait à relativement bas risque.

La *Physicians' Health Study* (1989) est une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo dont le but était d'identifier une réduction de la mortalité CV grâce à la prise journalière de 325 mg d'aspirine (19). Au total, 22.071 participants ont été suivis pendant 60,2 mois. Une diminution de 44 % du risque d'infarctus (fatals et non fatals) a été observée dans le groupe traité par aspirine. Il faut noter que cette diminution du risque n'était apparente que parmi les patients de plus de 50 ans. Aucune conclusion n'a pu être déduite au sujet de la diminution du nombre de décès d'origine CV en raison d'un nombre insuffisant d'événements mortels. Une légère augmentation du nombre d'AVC a été observée, sans être significative toutefois.

Le *Thrombosis Prevention Trial* (1998) a comparé l'utilisation de warfarine à celle d'aspirine pour prévenir l'apparition d'événements coronariens chez 5.499 patients masculins (20). Ceux-ci ont reçu soit de la warfarine et un placebo, soit de la warfarine et de l'aspirine, soit de l'aspirine et un placebo, soit deux fois un placebo. Le critère d'évaluation principal était défini par l'apparition d'événements coronariens majeurs, à savoir décès d'origine coronarienne, infarctus fatals ou non fatals. La prise d'aspirine seule a entraîné une diminution du nombre d'événements coronariens de 20 % par rapport aux patients qui n'en recevaient pas (essentiellement grâce à une diminution du nombre d'infarctus non mortels : - 32 %). En ce qui concerne l'incidence des AVC, utilisée comme critère d'évaluation secondaire, un nombre plus élevé, quoique faible (9 pour 2.545 patients), d'AVC hémorragiques fut observé dans le groupe aspirine. L'utilisation combinée

des deux traitements a entraîné une diminution des événements coronariens de 34% par rapport au placebo et, dans ce cas, la diminution concernait à la fois les infarctus fatals et non fatals. Cependant, cette réduction supplémentaire du nombre d'infarctus s'accompagnait d'une augmentation du risque d'AVC. Cette dernière étude laisse donc planer un doute quant à l'efficacité de l'aspirine en prévention primaire. En effet, si l'aspirine entraîne une diminution du nombre d'infarctus du myocarde non fatals, elle ne semble pas diminuer le nombre d'infarctus fatals ni la mortalité globale.

ETUDE CONCERNANT LES FEMMES

L'étude WHS (2005) se différencie des études précédentes par sa population exclusivement féminine (17). Elle a été conçue pour démontrer que la prise d'une faible dose d'aspirine (100 mg un jour sur deux) pouvait diminuer la survenue des événements CV majeurs. L'essai a inclus 39.876 femmes âgées de plus de 45 ans, suivies pendant 10 ans. L'analyse des résultats a révélé des observations inattendues. Ainsi, aucune diminution significative du risque d'événements CV majeurs n'est apparue (- 9%, NS). Il en est de même pour la diminution du risque d'infarctus du myocarde fatal ou non, ou de mort de causes CV. Par contre, une réduction significative de 17 % du risque d'AVC a été observée dans le groupe aspirine (diminution de 24% du risque d'AVC ischémiques, augmentation non significative du nombre d'AVC hémorragiques). Cette étude a mis en évidence l'inégalité de protection apportée par l'aspirine entre l'homme et la femme, cette dernière étant d'une façon générale moins bien protégée sur le plan coronarien (sous réserve d'une posologie journalière relativement faible d'aspirine par comparaison aux posologies utilisées antérieurement dans la population masculine). Il faut cependant noter que l'analyse du sous-groupe des femmes âgées de 65 ans et plus a montré une réduction significative du risque d'événements CV majeurs (- 26%), d'AVC ischémiques (- 30%) et d'infarctus du myocarde (- 34%) grâce à l'administration d'aspirine.

ETUDES DANS UNE POPULATION MIXTE

L'étude HOT (1998) est une étude conçue selon l'approche PROBE («étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle des critères») (15). Son objectif était de montrer qu'un traitement par de l'aspirine, à la dose de 75 mg/jour, associé à un contrôle optimal de la

pression artérielle diminuait le nombre d'événements CV chez des patients hypertendus. Cette étude n'est pas une étude de prévention primaire au sens strict car elle comporte, parmi les 18.790 participants (dont 8.883 femmes), 3.080 patients présentant une maladie coronarienne ischémique. Une diminution de 15 % ($p = 0,03$) des événements CV a été observée ainsi qu'une réduction de 36 % ($p = 0,002$) des infarctus du myocarde chez les patients hypertendus traités par aspirine. Une diminution, non significative cependant, du nombre d'AVC a également été observée. Dans cette étude, la réduction de 19 % du nombre d'infarctus du myocarde chez les femmes n'était pas significative (peut-être en raison d'un manque de puissance statistique). Les auteurs de l'étude concluent que l'association d'aspirine à un bon contrôle tensionnel permet de diminuer le risque d'infarctus du myocarde sans augmenter le risque d'hémorragie cérébrale.

Le Primary Prevention Project (2001) est une étude randomisée ouverte de type 2 x 2 bras (16). Elle a comparé l'administration d'aspirine, avec ou sans vitamine E, à un placebo, avec ou sans vitamine E, chez des patients avec au moins un facteur de risque de maladies CV parmi les items suivants : hypertension, hypercholestérolémie, diabète, obésité, antécédent familial d'infarctus du myocarde avant 55 ans et âge > 65 ans. Le but de l'étude était de démontrer que l'utilisation d'aspirine (100 mg/jour) diminuait le nombre d'événements CV majeurs mortels et non mortels. Parmi les 11.466 personnes ayant participé à l'étude, 2.583 étaient des femmes. Cette étude a été stoppée après une durée moyenne de suivi de 3,6 ans suite à la démonstration d'une diminution significative (- 29 %) du nombre d'événements CV majeurs (morts d'origine cardiovasculaire, infarctus non fatals et AVC non fatals) dans le groupe traité par aspirine. Lorsque les critères d'évaluation étaient considérés séparément, les résultats étaient également significatifs avec une diminution de 44 % de la mortalité CV, de 31 % du nombre d'infarctus mortels ou non-mortels et de 33 % du nombre d'AVC mortels ou non-mortels. La réduction de l'incidence des infarctus était de 31 % chez les hommes et les femmes confondus, mais n'était que de 22 % si les femmes étaient considérées seules. Le nombre d'AVC était insuffisant pour qu'une analyse correcte puisse être réalisée dans le groupe féminin.

MÉTA-ANALYSE DES ÉTUDES PRÉCÉDENTES

Une méta-analyse a été réalisée en 2003 sur les 5 premières études publiées détaillées ci-des-

sus (British Male Doctor's Trial, Physicians' Health Study, Thrombosis Prevention Trial, Hot Study et Primary Prevention Project) (21). Elle montre que, dans une population essentiellement masculine, l'aspirine entraîne une diminution de 15 % du nombre d'événements CV majeurs, principalement grâce à une diminution de 32 % du risque d'infarctus du myocarde non fatal. Par contre, aucune diminution significative du nombre d'AVC n'est mise en évidence.

Les auteurs de l'étude WHS (17) ont combiné les résultats de leur grande étude, exclusivement féminine, à ceux de la méta-analyse sus-mentionnée (21). Les résultats confirment la différence de risque et de réponse au traitement par aspirine en fonction du sexe. Lorsque l'analyse concerne uniquement les femmes, l'aspirine est associée à une diminution de 19 % ($p = 0,01$) du risque d'AVC, sans aucune réduction du risque d'infarctus du myocarde (- 1%, NS). Inversement, lorsque l'analyse est menée exclusivement chez les hommes, une réduction de 32 % ($p = 0,001$) du risque d'infarctus du myocarde est observée chez les patients traités par aspirine, mais paradoxalement il existe une augmentation, non significative cependant, du risque d'AVC (+ 13 %, NS). La différence de risque observée entre les deux sexes est significative, $p = 0,01$ pour les infarctus du myocarde et $p = 0,05$ pour les AVC.

Enfin, une nouvelle méta-analyse, publiée en 2006, a comparé spécifiquement les résultats de protection cardio-vasculaire apportée par l'aspirine en prévention primaire dans les populations des deux sexes (22). Elle démontre que tant les hommes ($n = 44.114$) que les femmes ($n = 51.342$) bénéficient d'une protection cardio-vasculaire au sens large avec le traitement par aspirine, avec un odds ratio de 0,86 (IC 95 % : 0,78-0,94 ; $p = 0,01$) et de 0,88 (IC 95 % : 0,70-0,97 ; $p = 0,02$), respectivement, par comparaison au placebo. Par contre, cette protection est confirmée différente selon le sexe, avec une protection spécifiquement coronarienne chez les hommes (OR : 0,68 ; IC 95 % : 0,54-0,86 ; $p = 0,001$) et spécifiquement cérébro-vasculaire chez les femmes (OR : 0,76 ; IC 95 % : 0,63-0,93 ; $p = 0,008$). Enfin, cette méta-analyse, sur une vaste population de plus de 95.000 personnes, souligne également la présence d'un risque de saignement accru de 70 % sous aspirine et ce, comparable dans les deux sexes, de telle sorte que le bénéfice/risque du traitement doit être systématiquement considéré à l'échelle individuelle (1, 2).

Les raisons de cette différence de protection par l'aspirine en fonction du sexe n'apparaissent

pas clairement (23). Quoiqu'il en soit, cette différence de protection est particulièrement intéressante sur le plan clinique au vu de la différence de prévalence des deux types de complications selon le sexe. Ainsi, la femme souffre plus d'AVC que d'infarctus du myocarde (ratio 1,4/1) alors que l'inverse est observé chez l'homme (ratio de 0,4/1), l'homme souffrant plus d'infarctus du myocarde. L'aspirine offre donc la plus forte protection vis-à-vis de la complication CV la plus fréquemment observée en fonction du sexe. Cette différence potentielle selon le sexe dans la population générale est intéressante à analyser dans la population diabétique au vu du risque de complications CV, et notamment coronariennes, relativement élevé chez les femmes diabétiques (8).

PRÉVENTION PRIMAIRE DANS LA POPULATION DIABÉTIQUE

ETUDES CONCERNANT UNIQUEMENT LE PATIENT DIABÉTIQUE

Une seule étude publiée a concerné uniquement des patients diabétiques. Il s'agit de l'étude Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (14). Cette étude, déjà ancienne, a été la première à mettre en évidence un effet cardioprotecteur de l'aspirine chez le patient diabétique. Elle ne peut cependant pas être considérée *stricto sensu* comme une étude de prévention primaire des maladies CV, car elle était initialement conçue pour montrer que l'aspirine n'augmentait pas le risque d'hémorragie rétinienne. Semblable démonstration a pu être apportée après un suivi de 5 années chez 3.711 patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (44 % de femmes) traités par une dose relativement forte de 650 mg par jour d'aspirine *versus* placebo. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence une diminution significative ($p = 0,04$) de 17 % du nombre infarctus du myocarde et de 9 % des événements CV totaux chez les patients sans antécédents de maladies CV traités par aspirine. Une tendance à une plus grande incidence d'AVC dans le groupe aspirine a été rapportée (+ 17 %, NS) (Tableau I). Lorsque la population diabétique de cette étude est analysée en fonction du sexe, la réduction sous aspirine du risque d'infarctus du myocarde fatals et non fatals apparaît plus marquée chez les hommes que chez les femmes (risque relatif : 0,74 *versus* 0,91, respectivement). Par contre, le risque relatif d'AVC paraissait plus élevé chez les femmes que chez les hommes (risque relatif : 1,31 *versus* 1,07 respectivement).

*ETUDES AVEC ANALYSE POST-HOC DES PATIENTS
DIABÉTIQUES*

La plupart des études de prévention CV analysées ci-dessus ne comportaient qu'un nombre limité ou non précisé de patients diabétiques. Ainsi, les études British Male Doctor's Trial et Physicians' Health Study comportaient chacune 2% de patients diabétiques, ce qui correspondait à 101 et 533 patients, respectivement (18, 19). Face à ce faible nombre de patients, aucune conclusion statistiquement étayée ne pouvait être obtenue. Néanmoins, dans l'étude Physicians' Health Study, le taux d'infarctus chez le patient diabétique passait de 10,1 % dans le groupe placebo à 4 % après 5 ans de traitement par aspirine 325 mg/jour, diminution comparable à celle observée chez les patients non diabétiques. Le nombre de patients diabétiques parmi les participants de l'étude Thrombosis Prevention Trial n'est pas connu (20).

Parmi les études de prévention dans la population générale, les études HOT et Primary Prevention Project ont étudié la réponse du sous-groupe de patients diabétiques de façon plus spécifique en raison d'un nombre de sujets plus élevés (Tableau I). L'étude HOT comportait 1.501 patients diabétiques (15). Le traitement par aspirine a entraîné une diminution importante de la mortalité CV (- 15%; $p = 0,03$) et du nombre d'infarctus (- 36%; $p = 0,002$); la sous-analyse révèle une protection comparable chez les patients diabétiques et non diabétiques, qu'ils soient coronariens ou non. Par contre, le bénéfice apporté par la réduction de pression artérielle était supérieur chez les patients diabétiques.

Le bras principal de l'étude Primary Prevention Project était composé de 4.495 personnes

dont 742 patients diabétiques (16). Parallèlement à ce groupe principal, le recrutement a été étendu pour aboutir à un groupe composé de 1.031 patients diabétiques de type 2, âgés de > 50 ans, qui ont suivi le même protocole et fait l'objet d'une publication spécifique (24). Rappelons que cette étude avait dû être arrêtée prématurément après 3,7 ans en raison de la diminution du nombre d'événements CV observés dans la population totale traitée par aspirine par rapport au placebo. Dans le groupe des 1.031 patients diabétiques, la réduction de l'incidence du critère combiné (décès CV, infarctus et AVC) n'atteignait pas la signification statistique (- 10 %, NS). Il en était de même pour la réduction des événements CV totaux (- 11 %, NS) et il existait même une augmentation non significative des décès CV (+ 23 %, NS). Chez les sujets non diabétiques, les modifications correspondantes étaient respectivement de - 41 %, - 31% et - 68 %, différences toutes hautement significatives. Ces résultats post-hoc suggèrent donc une protection moindre par l'aspirine chez les patients diabétiques comparés aux personnes non diabétiques. Ils doivent cependant être interprétés avec prudence vu la relative faible puissance statistique atteinte par cette étude dans le sous-groupe diabétique. Quoiqu'il en soit, les résultats en demi-teinte de cette étude imposent la réalisation de nouveaux essais avec l'aspirine dans cette population spécifique.

ETUDES EN COURS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

L'étude ASCEND ("A Study of Cardiovascular Events in Diabetes")

Cette étude prospective contrôlée *versus* placebo concerne environ 10.000 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, des deux sexes,

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES ET PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PRÉVENTION PRIMAIRE DES MALADIES CV RÉALISÉES AVEC L'ASPIRINE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES. IC = INTERVALLE DE CONFIANCE. NS : NON SIGNIFICATIF

ETUDES	ETDRS (14)	HOT (15)	PPP (16)
Diabétiques (Homme/Femme)	3711 (2096/1615)	1501 (??)	1031 (497/534)
Dose aspirine (mg/jour)	650	75	100
Suivi moyen (années, extrêmes)	5 (4-9)	3,8 (3,3-4,9)	3,7 (3,1-4,3)
Hasard ratio (aspirine vs placebo)			
- Evénements CV totaux	0,90 (99% IC 0,74-1,09) NS	0,85 (95% IC 0,73-0,99) $p=0,03$	0,89 (95% IC 0,62-1,26) NS
- Infarctus myocardiques	0,83 (99% IC 0,66-1,04) $p= 0,04$	0,64 (95% IC 0,49-0,85) $p=0,002$	0,49 (95% IC 0,17-1,40) NS
- Accidents vasculaires cérébraux	1,17 (99% IC 0,79-1,73) NS	0,98 (95% IC 0,78-1,24) NS	0,89 (95% IC 0,36-2,17) NS

âgés d'au moins 40 ans, sans signes de maladies vasculaires. Cette étude vise à démontrer si une faible dose d'aspirine (100 mg/jour) et/ou d'acide gras oméga 3 permet de réduire la mortalité CV et si ce bénéfice surpasse le risque de saignement. L'étude a débuté en 2004 et se terminera en 2009, après un suivi moyen de 5 ans. Les résultats de cet essai, le plus vaste réalisé chez les patients diabétiques, sont attendus avec impatience, car ils devraient enfin apporter une réponse claire quant à l'effet de protection CV réelle de l'aspirine dans cette population spécifique (1).

L'étude POPADAD ("Prevention Of Progression of Asymptomatic Diabetic Arterial Disease")

Cette étude part du concept que l'athérosclérose se développe de façon insidieuse et reste longtemps silencieuse. Comme sa présence sur les artères périphériques aggrave le pronostic des maladies CV, le dépistage de ce type de patients permettrait d'identifier une population plus à risque. L'essai a inclus des patients avec athérosclérose silencieuse traités par aspirine (100 mg/jour) et placebo, aspirine et antioxydants, placebo seul ou placebo et antioxydants. L'étude a enrôlé environ 1.200 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, des deux sexes, suivis pendant 4 à 8 ans. Le but de l'étude est de montrer une diminution des événements vasculaires. L'étude a débuté en 1998 et devrait être terminée en 2006.

L'étude J-PAD ("Japanese Primary prevention of atherosclerosis with Aspirin for Diabetes »)

J-PAD est la première étude contrôlée randomisée menée chez des patients asiatiques diabétiques de type 2 en prévention primaire. Elle est conçue selon le design PROBE («étude prospective, randomisée, ouverte, avec évaluation en aveugle des critères»). Les 2.500 patients diabétiques de type 2, des deux sexes, âgés de 30 à 85 ans, ont été répartis en 2 groupes traités soit par 100 mg d'aspirine enrobée ou par 81 mg d'acide acétylsalicylique, soit par un placebo. L'objectif est de mettre en évidence une diminution de la mortalité CV. Cette étude a débuté en 2003 et devrait se terminer en 2006.

UTILISATION DE L'ASPIRINE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

L'utilisation d'aspirine chez les patients diabétiques a augmenté au cours des dernières années. Ainsi, dans une étude américaine, la prescription d'aspirine dans cette population est passée de quelque 20 % au début des années 90 à 65-70 % au début des années 2000 (25).

Cependant, de nombreux patients diabétiques à haut risque ne sont toujours pas traités par l'aspirine, un médicament pourtant efficace et peu coûteux, et ce y compris en prévention secondaire. C'est surtout le cas chez les patients diabétiques de sexe féminin (hasard ratio *versus* sexe masculin : 0,81; 95 % IC 0,70-0,90) et chez les sujets âgés de moins de 50 ans (26). Le moindre recours à l'aspirine chez la femme diabétique est d'autant plus critiquable que celle-ci est reconnue comme étant à haut risque cardiovasculaire et coronarien (8). Une autre étude a confirmé que les femmes diabétiques sans histoire coronarienne sont moins souvent traitées que les hommes (HR : 0,63; 95 % CI 0,55-0,72; $p < 0,0001$); dans ce travail, la même différence en fonction du sexe a été objectivée en prévention secondaire (27). Cette timidité dans l'attitude thérapeutique chez la femme diabétique ne concerne d'ailleurs pas que l'aspirine, mais également d'autres médicaments à visée protectrice cardiovasculaire comme les hypolipémiants (statines) ou les antihypertenseurs (27).

Le cas particulier des femmes est intéressant à prendre en considération, tout particulièrement avec la publication des résultats de WHS dans la population féminine non diabétique (17). En effet, la femme diabétique présente un risque de développer des maladies CV équivalent à celui rencontré chez l'homme. Elle ne bénéficie plus du rôle protecteur associé à son statut hormonal (8). A notre connaissance, aucune étude n'a encore analysé la réponse des femmes diabétiques au traitement préventif par aspirine. Dans l'étude WHS, seulement 2,6% des femmes étaient diabétiques (17). Au vu de ce faible nombre, il n'y a pas eu d'analyse spécifique rapportée, mais il semble que le diabète ne soit pas apparu comme un facteur modifiant la réponse à l'aspirine. Si tel est le cas, les femmes diabétiques auraient bénéficié de la réduction du risque d'AVC, sans bénéficier d'une diminution du nombre d'infarctus (contrairement à ce qui a été rapporté dans la population générale de sexe masculin, comme précédemment discuté). Cette différence mérite certainement des études complémentaires (22, 23). Compte tenu de l'augmentation du risque coronarien chez la femme diabétique, on peut, en effet, se poser la question de savoir si la diminution du risque sous aspirine sera plutôt une diminution du risque d'AVC (comme dans la population féminine non diabétique), une réduction du risque d'infarctus du myocarde ou une réponse mixte? Les résultats de la seule étude réalisée spécifiquement dans une population diabétique (EDTRS) ne sont pas concluants à cet égard (14) et il conviendra d'at-

tendre les résultats de la grande étude prospective en cours ASCEND.

RÉSISTANCE À L'ASPIRINE DANS LA POPULATION DIABÉTIQUE

Les plaquettes d'un patient diabétique sont prédisposées à l'agrégation, phénomène qui joue un rôle-clé dans l'athérombose (28). La prescription d'une thérapie anti-agrégante plaquettaire est donc vivement recommandée (29). La revue de la littérature ne plaide pas pour une dose particulière d'aspirine chez les patients diabétiques et les recommandations prônent actuellement une posologie allant de 80 à 325 mg par jour (30). La confrontation des résultats dans la population générale et dans la population diabétique suggère néanmoins une moins bonne protection prodiguée par de faibles doses d'aspirine en présence d'un diabète (31).

L'apparente moindre protection observée en prévention primaire chez le patient diabétique confirme celle qui avait déjà été rapportée en prévention secondaire. Dans ce dernier cas, en effet, une méta-analyse récente de 6 études montre que la diminution du risque d'événements CV chez le patient diabétique ($n = 4.961$ au total) est de 7 % alors qu'elle atteint 25% parmi la population générale de patients à risque de maladies CV (3). Il a été suggéré que la combinaison à d'autres thérapies, fréquemment utilisées chez les patients diabétiques et connues pour leurs effets protecteurs cardio-vasculaires (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, thiazolidinediones), pourrait améliorer l'efficacité antithrombotique de l'aspirine dans cette population (31).

Les causes d'une moindre protection par l'aspirine en présence d'un diabète sucré n'apparaissent pas encore clairement et plusieurs mécanismes ont été proposés (31). La résistance à l'aspirine, apparemment plus fréquente parmi les patients diabétiques, est une des hypothèses avancées, bien que le concept même de résistance à l'aspirine fasse toujours l'objet de discussion (32, 33). Une résistance à l'aspirine a été mise en évidence par un test d'agrégation plaquettaire *in vitro* chez 21,7 % des patients diabétiques de type 1 et chez 16,2 % des patients diabétiques de type 2 (34). Il est intéressant de noter que, dans cette étude récente, le sexe féminin a montré être un facteur de risque indépendant de résistance à l'insuline dans le groupe des patients diabétiques de type 1, mais curieusement pas de type 2. Quoi qu'il en soit, les auteurs concluent que l'aspirine peut inhiber l'agrégation plaquettaire chez la majorité des

patients diabétiques et qu'elle est un premier choix raisonnable dans cette population à risque. La résistance à l'insuline pourrait résulter d'une augmentation de la glycation de protéines chez le patient diabétique, effet qui serait associé à une diminution de l'acétylation de protéines par l'aspirine et donc à une diminution de la sensibilité des plaquettes vis-à-vis de l'antiagrégant (35). La durée de vie inférieure des plaquettes des patients diabétiques pourrait aussi participer à une moindre protection par l'aspirine dans cette population; en effet, le renouvellement plus rapide des plaquettes ne permettrait pas une inhibition complète de la cyclooxygénase avec les faibles doses habituellement utilisées d'aspirine (36). Si tel est le cas, cela pourrait justifier l'utilisation d'une posologie plus élevée d'acétylsalicylique chez les patients diabétiques que la dose habituellement recommandée de 75-100 mg par jour, éventuellement jusque 300 mg par jour comme suggéré récemment dans une étude *in vitro* (37). Une alternative pourrait être de renforcer le traitement antiagrégant plaquettaire en combinant aspirine et clopidogrel. Il a cependant été montré que la résistance à l'effet pharmacologique antiagrégant est également présente *in vitro* chez des patients diabétiques de type 2 sous cette association (38). L'étude CHARISMA, récemment publiée, a comparé l'apport du clopidogrel 75 mg par rapport à l'aspirine 75-162 mg par jour dans une cohorte de 3.284 patients en prévention primaire, combinant plusieurs facteurs de risque d'athérombose, dont 2.655 (soit 81 % de l'effectif) un diabète sucré (39). Les résultats en terme de prévention des événements cardio-vasculaires majeurs n'ont pas montré de supériorité de l'association aspirine-clopidogrel par comparaison à l'aspirine seule. Enfin, d'un point de vue clinique, il est important de noter que l'hyperglycémie, et donc le mauvais contrôle métabolique, semble aggraver la résistance à l'aspirine chez le patient diabétique (40, 41). Ces observations représentent un argument supplémentaire pour viser la meilleure équilibration glycémique possible dans cette population à risque vasculaire élevé.

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

L'aspirine occupe une place de choix dans toutes les recommandations de prévention primaire des événements cardio-vasculaires (10-13, 42). Les recommandations de l'American Diabetes Association (10) sont issues de l'analyse des études concernant la population générale ainsi que des résultats positifs de l'étude EDTRS, malgré les résultats peu concluants

obtenus dans les sous-groupes diabétiques des études HOT et Primary Prevention Project (43). La prescription d'aspirine en prévention primaire est recommandée chez les patients diabétiques de type 1 ou de type 2 qui ont un risque élevé de maladie CV (10, 11). Selon les critères de l'AHA (11), le risque élevé est défini comme un risque de développer des maladies CV supérieur à 10% à 10 ans, calculé en fonction des tables de Framingham. Selon les critères de l'association américaine de diabétologie, le risque élevé de maladies CV est défini par un âge supérieur à 40 ans et la présence d'au moins un facteur de risque parmi une hypertension, un tabagisme actif, une dyslipidémie, une microalbuminurie ou un antécédent familial de maladies CV (10). L'aspirine peut également être recommandée chez les patients diabétiques entre 30 et 40 ans s'ils cumulent plusieurs facteurs de risque CV. Enfin, selon les dernières recommandations du groupe de travail de la Société Française de Cardiologie et de l'Association de Langue française pour l'Etude du Diabète et des Maladies métaboliques (ALFEDIAM) concernant la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue, il y a une indication à prescrire de l'aspirine à dose modérée chez la personne diabétique avec au moins deux facteurs de risque, notamment une hypertension artérielle (niveau de preuve B), et systématiquement en prévention secondaire en l'absence de contre-indication (13). La dose recommandée est généralement de 75 à 100 mg/jour, même si une dose supérieure, allant jusqu'à 160 mg/jour, peut être utilisée.

CONCLUSIONS

La mise en évidence d'une réponse CV apparemment différente au traitement par aspirine chez la femme et chez l'homme souligne l'importance de réaliser des études cliniques parmi les différentes populations susceptibles de recevoir ce traitement. C'est particulièrement le cas dans la population diabétique puisqu'il est bien connu que la femme diabétique est à risque coronarien particulièrement élevé. Peu de données sont actuellement disponibles au sujet de la prévention primaire chez le patient diabétique. Les observations publiées suggèrent cependant que la diminution du risque CV apportée par l'aspirine serait moins marquée parmi la population diabétique, peut-être en raison d'une résistance à l'aspirine plus fréquente dans ce groupe de patients. Néanmoins, dans cette population, le médicament antiagrégant préconisé en première intention reste l'acide acétylsalicylique

dans toutes les recommandations internationales. Sur le terrain, l'aspirine reste globalement trop peu utilisée chez les patients diabétiques à haut risque CV, notamment chez ceux de sexe féminin, même si la situation semble s'améliorer progressivement. Rappelons l'importance de toujours évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un médicament comme l'aspirine, *a fortiori* en prévention primaire (1). Enfin, le bénéfice lié à la prise d'aspirine chez la personne diabétique ne se limiterait pas à la seule prévention des maladies CV (macroangiopathie) puisqu'une certaine protection semble également obtenue en ce qui concerne les complications microangiopathiques de la maladie, ainsi que nous aurons l'occasion de le discuter dans un prochain article (44).

BIBLIOGRAPHIE

1. Patrono C, Garcia Rodriguez L, Landolfi R, Baigent C.— Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2373-2383.
2. Hermans C, Brohet Ch. — La thérapeutique antiplaquettaire. In : Athérosclérose Athérombose (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), *Transmed Medical Communications*, Lubbeek, Belgium, 2006, 212-229.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration.— Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*, 2002, **324**, 71-86.
4. Kulbertus H.— L'aspirine : acquisitions récentes en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 695-703.
5. Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
7. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, et al.— Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**, 1071-1077.
8. Barrett-Connor E, Giardina EG, Gitt AK, et al.— Women and heart disease : the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 934-942.
9. Scheen AJ.— Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. In : Athérosclérose Athérombose (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), *Transmed Medical Communications*, Lubbeek, Belgium, 2006, 161-190.
10. American Diabetes Association.— Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, S72-73.
11. Pearson TA, Steven N, Blair SN, et al.— American Heart Association guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Circulation*, 2002, **106**, 388-391.

12. Charbonnel B, Bouhanick B, Le Feuvre C et le Groupe de travail.— Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, **97**, 229-249.
13. U.S. Preventive Services Task Force.— Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events : recommendation and rationale. *Ann Intern Med*, 2002, **136**, 157-160.
14. ETDRS Investigators.— Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA*, 1992, **268**, 1292-1300.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al for the HOT Study Group.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
16. Collaborative Group of the Primary Prevention Project.— Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001, **357**, 89-95.
17. 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.
18. Peto R, Gray R, Collins R, et al.— Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J*, 1988, **296**, 313-316.
19. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.— Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*, 1989, **321**, 129-135.
20. The Medical Research Council's General Practice Research Framework.— Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*, 1998, **351**, 233-241.
21. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH.— An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, **163**, 2006-2010.
22. 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.
23. Levin RJ.— The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 1366-1368.
24. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al.— Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 3264-3272.
25. Krein SL, Vijan S, Pogach LM, et al.— Aspirin use and counselling about aspirin among patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 965-970.
26. Persell SD, Baker DW.— Aspirin use among adults with diabetes. Recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2492-2499.
27. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al.— Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 514-520.
28. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al.— Platelet dysfunction in type-2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1476-1485.
29. Colwell JA, Nesto RW.— The platelet in diabetes. Focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2181-2188.
30. Nowak SN, Jaber LA.— Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease in diabetics. *Ann Pharmacother*, 2003, **37**, 116-121.
31. Evangelista V, Totani L, Rotondo S, et al.— Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes : How to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost*, 2005, **93**, 8-16.
32. Patrono C.— Insulin resistance : definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**, 1710-1713.
33. Hanjic C, Frishman WH, Lerner RG.— Aspirin resistance : mechanisms and clinical implications. *Cardiol Rev*, 2006, **14**, 18-25.
34. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, et al.— Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2006, **97**, 567-570.
35. Watala C, Pluta J, Golanski J, et al.— Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med*, 2005, **83**, 148-158.
36. Watala C, Boncler M, Gresner P.— Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*, 2005, **57**, 42-58.
37. Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, et al.— Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res*, 2005, **116**, 465-470.
38. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al.— Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*, 2005, **54**, 2430-2435.
39. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al.— Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1706-1717.
40. De La Cruz JP, Arrebola MM, Villalobos MA, et al.— Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendothelium interaction. *Eur J Pharmacol*, 2004, **484**, 19-27.
41. Watala C, Golanski J, Pluta J, et al.— Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin) - its relation to metabolic control. *Thromb Res*, 2004, **113**, 101-113.
42. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al.— Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 166-181.
43. Hennekens CH, Knatterud GL, Pfeffer MA.— Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes. Clinical and research challenges. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2752-2754.
44. Legrand DA, Scheen AJ.— Aspirine et complications microangiopathiques du diabète. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, en préparation.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique.