

ANNEE 2017

N°

**ASPIRINE EN PREVENTION PRIMAIRE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE DIABETIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE SUR LA POPULATION SUIVIE EN HOPITAL DE JOUR
DE DIABETOLOGIE A PARAY-LE-MONIAL, DU 20 JUIN 2012 AU 30 AVRIL 2016.**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 30 juin 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Raphaëlle MAIRE-SEBILLE

Née le 5 Août 1989

à Saint-Rémy (71)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

ANNEE 2017

N°

**ASPIRINE EN PREVENTION PRIMAIRE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE DIABETIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE DESCRIPTIVE SUR LA POPULATION SUIVIE EN HOPITAL DE JOUR
DE DIABETOLOGIE A PARAY-LE-MONIAL, DU 20 JUIN 2012 AU 30 AVRIL 2016.**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 30 juin 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Raphaëlle MAIRE-SEBILLE

Née le 5 Août 1989

à Saint-Rémy (71)

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Janvier 2017

Doyen :

1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences
----	-------	----------------	----------

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre jusqu'au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Jean-Michel PETIT

Membres :

Professeur Jean-Marie CASILLAS-GIL,

Professeur Luc LORGIS,

Docteur Arnaud GOUGET, Maître de conférences universitaire,

Docteur Camille VELUT, Directrice de Thèse,

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Petit, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Je vous remercie pour votre disponibilité au long de nos échanges.

A Monsieur le Professeur Casillas, vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Lorgis, vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Arnaud Gouget.
Tu me fais l'honneur de juger ce travail qui clôture mes études de médecine générale, spécialité que j'ai choisie après avoir eu la chance de la découvrir à tes côtés. Merci pour ton enseignement passionné, et passionnant, de cette belle spécialité.

A Madame le Docteur Camille Velut.
Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail, pour ta disponibilité, ton implication, et ta bonne humeur toujours encourageante. Merci à toute ta famille pour votre accueil.

A mes parents, pour votre soutien tout au long de ces études de médecine, cela m'a permis de franchir des caps que je n'imaginais pas. Merci pour votre bienveillance, les bons moments partagés en famille, et tout ce que vous m'avez offert de découvrir.

A mes petites sœurs chéries, Marion, Anne et Mathilde, pour vos encouragements chaleureux ces 9 dernières années, et les petits bonheurs partagés toutes les quatre.

A Youcef, parce que la vie n'est pas un long fleuve tranquille, mais notre petite flamme tient bon quand même, merci pour ta patience !

A mes grands-parents, oncles et tantes, et toute ma famille. Un remerciement particulier à Denise, pour ton hospitalité lors de mes visites à Paray.

A Michèle, pour ton affection, tu es notre seule et unique Miamia, indéfinissable et irremplaçable !

A Chloé, en mémoire du jour des résultats de P1 ! Et des moments traversés ensemble, qui rendent notre amitié si forte malgré la distance.

A Thiébaud, pour tous ces moments de rires et de gastronomie partagés depuis les bancs de la maternelle !

A Aurore, en souvenir de la neuro et des colles de D4, qui ont débouché sur une belle amitié.

Aux co-internes de Paray le Monial, des Urgences de Dijon, de Cardiologie à Mâcon, et de Pédiatrie à Beaune. J'ai été très heureuse de partager ces semestres avec vous, et merci pour les pauses rigolade qui font du bien quand la journée n'est pas toute rose !

A Camille, Thomas, Sebastien et Mr Méline, du service de Médecine Interne à Paray, cela a été une chance de débiter l'internat à vos côtés, merci pour ces visites enrichissantes et dans la bonne humeur. Merci également à Chantal et Françoise, les meneuses, et à toute l'équipe soignante du service.

A mes maîtres de stage de Médecine Générale, les Docteurs Charolais, Faidix et Liet, vous m'avez montré une belle image de cette spécialité, et donné le goût d'un travail en collaboration avec les patients. Merci de m'avoir accordé votre confiance pour faire mes premiers pas toute seule.

Je remercie également mes maîtres de stage de SASPAS, les Docteurs Beis, Dautriche et Morlon, pour vos conseils avisés durant ce semestre à vos côtés.

Merci aux médecins et équipes soignantes des services des Urgences à Dijon, de Cardiologie à Mâcon et de Pédiatrie à Beaune, pour tous les enseignements scientifiques et humains acquis auprès de vous.

Merci à Pascale, Emmanuelle, Françoise et au personnel des archives du CH de Paray le Monial, sans qui je n'aurais pas pu faire cette thèse.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

I) Introduction	14
A) Problématique du risque cardio-vasculaire chez les diabétiques.....	14
1) Contexte.....	14
2) Epidémiologie du diabète et de ses complications cardio-vasculaires en France ...	15
3) Epidémiologie du diabète en Saône et Loire et en pays Charolais Brionnais	17
4) Quelles hypothèses étayent un bénéfice attendu de l'utilisation d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les diabétiques ?	18
B) Recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation d'aspirine en prévention cardio-vasculaire primaire chez les diabétiques	20
1) Recommandations françaises actuelles :	20
2) Recommandations des sociétés savantes Nord-Américaines : ADA, AHA, ACCF .	22
3) Recommandations des Sociétés Européenne et Française de Cardiologie.....	23
4) Problème de l'hétérogénéité des recommandations des sociétés savantes	24
C) Données de la littérature concernant l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques.....	26
1) Les études « historiques » sur l'aspirine en prévention primaire.....	26
2) L'étude ETDRS, Report 14 :	29
3) Les études de prévention primaire sur des populations exclusivement diabétiques	30
4) Méta-analyses.....	33
5) Synthèse et études à venir	38
D) Notion de « résistance à l'aspirine » chez les diabétiques	41
1) Définitions de la résistance à l'aspirine.....	41
2) Fonctionnement pharmacologique anti-agrégant de l'aspirine.....	42
3) Physiopathologie des dysfonctionnements plaquettaires chez le diabétique	43

II) Aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez le patient diabétique : Etude rétrospective descriptive sur la population suivie en hôpital de jour de diabétologie à Paray le Monial 45

A) Objectifs de l'étude.....45

B) Méthodes.....46

- 1) Population d'étude.....46
- 2) Schéma d'étude47
- 3) Critères d'évaluation.....47
- 4) Tests statistiques48

C) Résultats50

- 1) Sélection de la population d'étude.....50
- 2) Description de la prescription d'aspirine chez les patients ayant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire51
- 3) Evénements cardio-vasculaires ischémiques et événements hémorragiques.....54
 - a) *Incidence d'événements cardio-vasculaires ischémiques*54
 - b) *Incidence d'événements hémorragiques*.....56
 - c) *Comparaison des événements cardio-vasculaires ischémiques entre les groupes traité et non traité*.....58
 - d) *Comparaison des critères de prescription selon la HAS-ANSM entre les patients ayant fait un événement ischémique*.....62
 - e) *Comparaison des événements hémorragiques entre les groupes traité et non traité*64

III) Discussion..... 66

- A) Survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques66**
- B) Survenue d'événements hémorragiques69**
- C) Biais et facteurs limitant la puissance de notre étude71**
- D) Intérêt d'un score de risque cardio-vasculaire chiffré73**
- E) Enjeux thérapeutiques74**
- F) Synthèse des problématiques soulevées76**

CONCLUSIONS 78

BIBLIOGRAPHIE 79

TABLE DES TABLEAUX

- **Tableau 1** : Caractéristiques des groupes étudiés.....53
- **Tableau 2** : Incidence des événements cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques, dans les groupes étudiés.....57
- **Tableau 3** : Tableau de contingence des fréquences observées d'événements cardio-vasculaires ischémiques totaux.....59
- **Tableau 4** : Tableau de contingence des fréquences observées d'événements cardio-vasculaires ischémiques coronariens.....59
- **Tableau 5** : Tableau de contingence des fréquences observées d'événements cardio-vasculaires ischémiques cérébro-vasculaires.....60
- **Tableau 6** : Tableau comparatif des événements ischémiques survenus dans les groupes étudiés, selon le sexe.....61
- **Tableau 7** : Tableau de contingence des fréquences observées d'événements hémorragiques.....65

TABLE DES FIGURES

- **Figure 1** : Sélection de la population d'étude.....50
- **Figure 2** : Répartition de la prescription d'aspirine dans la population d'étude.....51
- **Figure 3** : Événements cardio-vasculaires ischémiques dans le groupe traité par aspirine.....58
- **Figure 4** : Événements cardio-vasculaires ischémiques dans le groupe non traité...58
- **Figure 5** : Événements hémorragiques dans le groupe traité par aspirine.....64
- **Figure 6** : Événements hémorragiques dans le groupe non traité.....64

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCF: American College of Cardiology Foundation
ADA: American Diabetes Association
ADP : Adenosyne-Di-Phosphate
AHA: American Heart Association
AIT : Accident Ischémique Transitoire (cérébral)
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATL : Angioplastie Trans-Luminale
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BMD: British Medical Doctors = BDT : British Doctors' Trial
CV : Cardio-Vasculaire
DT1 : diabète de type 1
DT2 : diabète de type 2
ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques traitées
ESC : Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)
ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FDRCV : Facteurs De Risque Cardio-Vasculaire
HAS : Haute Autorité de Santé
HJD : Hôpital de Jour de Diabétologie (du service de Médecine Interne-orientation Diabétologie du Centre Hospitalier de Paray le Monial)
HOT: Hypertension Optimal Treatment
HR: Hazard Ratio
IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%
IDM : Infarctus Du Myocarde
IRS-1 : Insulin Receptor Substrate-1
JPAD: Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes
NO : monoxyde d'azote
NSTEMI : Non ST-segment Elevation Myocardial Infarction
PHS : Physicians' Health Study
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
POPADAD: The Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes trial
PPP : Primary Prevention Project
RR : Risque Relatif
SNIIRAM : Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
STEMI : ST-segment Elevation Myocardial Infarction
TPT: Thrombosis Prevention Trial
TXA2 : Thromboxane A2
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHS: Women's Health Study

I) Introduction

A) Problématique du risque cardio-vasculaire chez les diabétiques

1) Contexte

Le diabète constitue un lourd facteur de risque cardio-vasculaire, car il crée des conditions favorisant un développement accéléré de l'athérome, ainsi qu'un dysfonctionnement plaquettaire et des facteurs de coagulation. Ces phénomènes contribuent à l'apparition de « complications macro-vasculaires » (1).

Ces complications macro-vasculaires peuvent s'exprimer sous la forme de coronaropathies et cardiopathies ischémiques secondaires, de maladies cérébro-vasculaires et/ou d'artériopathie des membres inférieurs notamment, à l'origine d'importantes comorbidités voire de mortalité.

D'après les données de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2012, 1,5 millions de décès sont, à l'échelle mondiale, imputables au diabète ou ses complications ; 2,2 millions de décès sont liés à l'hyperglycémie. Ceci correspondrait à 7 morts par minute (2) !

Parmi ces décès, une majorité (de l'ordre de 65%) est directement en lien avec une cause cardio-vasculaire ou précipitée par l'état cardio-vasculaire (1).

Le risque d'accidents cardio-vasculaires est multiplié par 2 à 4 chez un sujet diabétique, comparativement à une personne exempte de diabète (1). Ce risque est encore majoré lorsque d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires se surajoutent au diabète, ce qui est le cas chez une majorité de ces patients.

2) Epidémiologie du diabète et de ses complications cardio-vasculaires en France

▪ Diabète :

Il existe une augmentation progressive de la prévalence du diabète au fur et à mesure des années, avec notamment un accroissement important du taux de prévalence durant la décennie 2000-2010 : en 2006 la prévalence du diabète relevée par le régime général d'assurance maladie s'élevait à 2,6%, pour atteindre 4% en 2010 (3).

Le taux de croissance annuel moyen était de 5,4% entre 2006 et 2009. Il semble que cette progression enregistre un ralentissement depuis, avec un taux de croissance annuel moyen de 2,3% entre 2009 et 2013 (4).

En 2015, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a atteint 5,0%, soit 3,3 millions de personnes en France, tous régimes d'Assurance Maladie confondus (4).

Il existe des disparités géographiques avec une plus forte prévalence du diabète dans les régions du Nord-est comme le Nord-Pas de Calais, la Picardie, la Champagne-Ardenne et l'Alsace. On note une plus faible prévalence dans l'Ouest, notamment en Bretagne, dans les Pays de la Loire, et en Aquitaine (3).

Il existe également des disparités socio-économiques, les catégories de populations de faible niveau socio-économique étant plus touchées (5).

Selon l'étude ENTRED 2007 et le recensement par le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) en 2009, 9 sur 10 des personnes traitées pour un diabète présentent un diabète de type 2 (DT2), et 5,6 % un diabète de type 1 (DT1), le reste correspondant aux cas non typés (diabète gestationnel, iatrogène, Mody ...) (3,5).

La prévalence du diabète est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, à âge égal (sauf dans les départements d'Outre Mer) : 6,4% des hommes versus 4,5% des femmes d'après les données du SNIIRAM en 2009.

La prévalence augmente fortement avec l'âge, avec une prévalence maximale dans la classe d'âge 75-79 ans (3).

On constate également une plus forte prévalence du diabète chez les hommes et les femmes en surpoids (obésité exclue) : 2,5 et 3 fois plus élevée respectivement, en comparaison avec des sujets de corpulence normale. Chez les hommes et les femmes obèses : la prévalence est respectivement 5,5 et 6 fois plus élevée (3). On note que 40 % des hommes et 47% des femmes diabétiques sont obèses (5).

Compte tenu du vieillissement de la population, de l'allongement de l'espérance de vie des sujets diabétiques, et de l'augmentation de la fréquence du surpoids et de l'obésité, il est donc attendu que la prévalence du diabète (et subséquemment de ses complications) continue à s'accroître (3). Ce d'autant que les taux de prévalence sont vraisemblablement sous-estimés car ils ne tiennent compte que des diabétiques diagnostiqués et traités.

▪ Complications cardio-vasculaires :

Le poids des complications cardio-vasculaires en terme épidémiologique a été évalué en dénombrant le nombre d'hospitalisations en France en 2013 pour : Infarctus Du Myocarde (IDM), Accident Vasculaire Cérébral (AVC), et amputation d'un membre inférieur (6,7) :

- 11 737 hospitalisations pour un IDM (2,2 fois plus que population non diabétique),
 - Soit 382 hospitalisations pour 100 000 patients diabétiques, en 2013
- 17 148 hospitalisations pour un AVC (1,6 fois plus que population non diabétique)
 - Soit 559 hospitalisations pour 100 000 patients diabétiques, en 2013
- 20 493 pour plaie du pied (5 fois plus que population non diabétique)
- 7 749 pour amputation d'un membre inférieur (7 fois plus que population non diabétique)

Les hommes étaient davantage touchés que les femmes pour l'ensemble de ces complications. A âge égal, le taux d'hommes hospitalisés pour IDM était près de 2 fois plus élevé que celui des femmes, et 1,3 fois plus élevé pour les AVC.

Il existait toujours une disparité socio-économique et géographique superposable à celle sus-décrite.

En situation de prévention primaire (patients sans aucun antécédent d'événement cardio-vasculaire), l'incidence annuelle d'événements cardio-vasculaires chez les patients diabétiques est évaluée de 10 à 20 événements pour 1000 patients par an (8).

Ces complications, fréquentes au vu des chiffres cités, impliquent souvent un lourd retentissement à la fois fonctionnel, sur la qualité de vie des patients et leur entourage, ainsi que sur leur espérance de vie, soulignant leur gravité.

On note d'ailleurs que les complications en lien avec une cardiopathie ischémique sont souvent plus sévères chez les diabétiques. Ceci s'explique notamment par le fait que la coronaropathie se développe insidieusement sous couvert de « l'ischémie silencieuse » et qu'elle devient cliniquement parlante à un stade avancé donc plus invalidant fonctionnellement, voire au stade ultime de la mort subite.

En terme économique, le coût directement lié au diabète et ses complications était évalué à 7,7 milliards d'euros en France en 2013 (6).

- Mortalité :

En 2009 d'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire, le taux brut de mortalité des diabétiques traités était de 29,5 pour 1000 personnes diabétiques (hommes 31,6/1000, femmes 27,2/1000) ; avec, à structure d'âge égal, un taux de mortalité 1,5 fois plus important chez les hommes que chez les femmes (5).

D'après l'étude ENTRED mortalité 2001-2006, la mortalité toutes causes confondues et à âge égal, était plus élevée chez les personnes diabétiques en comparaison avec la population non diabétique, avec un ratio de mortalité de 1,45, du même ordre de grandeur chez les hommes et les femmes ; cet excès de mortalité ayant tendance à diminuer avec l'âge (3).

Cette étude ENTRED mortalité 2001-2006 a également mis en évidence une prédominance des maladies de l'appareil circulatoire dans les causes de décès, à hauteur de 60% ; devant le diabète lui-même (34%) et les causes tumorales (32%) (causes souvent multiples) (3).

Il était également observé une surmortalité des sujets diabétiques par rapport aux non-diabétiques pour les décès liés à une cardiopathie ischémique (ratio = 2,19), à une maladie cérébro-vasculaire (ratio = 1,76), mais aussi pour des pathologies non cardio-vasculaires.

3) Epidémiologie du diabète en Saône et Loire et en pays Charolais Brionnais

En 2013, l'INVS a publié les taux de prévalence départementaux du diabète traité pharmacologiquement. Pour la Saône et Loire on dénombrait 31 467 patients diabétiques (dont 54% d'hommes), soit un taux de prévalence brute de 5,67 % (prévalence standardisée sur l'âge = 4,74%) (9). L'âge moyen des patients diabétiques était de 67,9 ans.

En ce qui concerne la population du pays Charolais-Brionnais, les données épidémiologiques sont basées sur les résultats du recensement de population en 2006. Elles sont donc susceptibles d'avoir évolué depuis mais cela permet d'avoir une estimation (10).

En 2006, plus de 3000 patients diabétiques étaient dénombrés en pays Charolais-Brionnais soit 3,5 % de la population, ce qui correspondait alors aux moyennes régionales. En revanche, trois cantons du Nord-Ouest du pays présentaient des taux plus élevés que la moyenne régionale : Gueugnon (4,6%), Digoin (4,5%) et Bourbon-Lancy (4,2%).

4) Quelles hypothèses étayent un bénéfice attendu de l'utilisation d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les diabétiques ?

Le sur-risque cardio-vasculaire chez les diabétiques est plurifactoriel. On évoque notamment chez ces patients une tendance à l'athérosclérose accélérée, une hyper-réactivité plaquettaire, des dysfonctions du système endothélial et de coagulation, ainsi qu'un processus inflammatoire chronique (1,11,12).

Ce sur-risque est majoré si d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires se surajoutent au diabète, ce qui est une situation commune.

Il est reconnu que l'aspirine est efficace en prévention secondaire des événements ischémiques pour la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Les patients ayant déjà fait un événement ischémique, comme un IDM ou un AVC, sont alors considérés comme à haut risque cardio-vasculaire (qu'ils soient diabétiques ou non).

Statistiquement, un diabétique sans antécédent d'IDM présente un risque d'IDM égal à celui d'un non-diabétique en ayant déjà fait un, c'est-à-dire que le niveau de risque cardio-vasculaire d'un patient diabétique en situation de prévention primaire est équivalent à un niveau de risque en prévention secondaire dans la population générale (13,14).

Ceci a conduit certaines sociétés savantes, notamment l'American Diabetes Association (ADA), l'American Heart Association (AHA) et l'American College of Cardiology Foundation (ACCF) à soulever l'hypothèse d'extrapoler le niveau de risque des patients diabétiques sans antécédent d'événement cardio-vasculaire ischémique, comme équivalent à celui d'une situation de prévention secondaire, du fait de l'importance de leurs facteurs de risque. Ces patients justifient alors d'un traitement par aspirine à dose anti-agrégante en prévention primaire selon certains critères (cf paragraphe spécifique) (12,15).

Ce modèle théorique consiste à considérer que les bénéfices relatifs de l'aspirine s'accroissent de façon constante avec le niveau de risque cardio-vasculaire des patients traités (16), ce que nous développerons dans les paragraphes suivants.

Une autre hypothèse de l'efficacité de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques repose sur le rôle central des plaquettes sur les événements ischémiques, et l'existence notamment d'une hyper-réactivité plaquettaire chez ces patients (1,17).

L'activation plaquettaire est dépendante notamment du Thromboxane A2, dont la synthèse est régulée par l'enzyme COX-1, qui est inhibée par l'aspirine à faible dose. Ainsi, il est attendu que l'aspirine en inhibant un maillon de la chaîne d'activation plaquettaire permette de réduire l'activité plaquettaire et donc la survenue d'événements thrombotiques (14,17).

Par ailleurs, les résultats de l'étude HOT (Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : Hypertension Optimal Treatment), publiée en 1998, suggèrent un effet bénéfique de l'aspirine en prévention primaire sur le sous-groupe de patients diabétiques

étudiés (sous groupe de 1501 patients, sur une population d'étude totale de 18 790 patients). Cette étude montre une réduction de 51% des événements cardio-vasculaires dans un sous-groupe de la population diabétique, versus 19% dans l'ensemble de la population d'étude, sans augmentation du risque d'AVC hémorragique.

Ces résultats bien qu'issus sélectivement d'une analyse en sous-groupe, ont également incité les sociétés savantes nord-américaines et françaises, à recommander l'utilisation d'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques (16).

B) Recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation d'aspirine en prévention cardio-vasculaire primaire chez les diabétiques

1) Recommandations françaises actuelles :

Haute Autorité de Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament (HAS-ANSM), juin 2012 (18)

Les critères suivants s'ils sont présents (un ou plusieurs) doivent faire considérer le patient diabétique comme étant « à risque cardio-vasculaire élevé », et envisager la prescription d'aspirine en prévention primaire à faible dose (75-100 mg par jour). Il s'agit d'une recommandation de grade B :

- Micro-albuminurie confirmée ou protéinurie
- Maladie coronarienne silencieuse documentée
- Au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire (FDRCV) parmi les suivants :
 - Age > 50 ans pour les hommes, > 60 ans pour les femmes
 - Durée de diabète > 10 ans dans les 2 sexes (> 15 ans pour les diabétiques de type 1)
 - Hypertension artérielle
 - Tabagisme
 - Dyslipidémie
 - Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce
- Risque cardio-vasculaire fatal calculé > 5% à 10 ans si un score de risque est utilisé.

Pour évaluer le niveau de risque cardio-vasculaire des diabétiques, il est recommandé d'utiliser des échelles de risque permettant de calculer un score de risque chiffré :

- Table SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (19) : calcule un risque de maladie cardio-vasculaire fatale à 10 ans. Cette échelle ne tient pas compte du statut diabétique et sous-évalue donc le risque chez les diabétiques, il faudrait en multiplier le résultat par 2 à 4 pour évaluer le risque d'un patient diabétique (20).
- Equation de risque de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) = UKPDS Risk Engine (21). Cette table, spécifiquement dédiée aux diabétiques, calcule le risque coronarien fatal ou non, à échéance modulable dans le calculateur. Néanmoins, son utilisation est un peu moins aisée en pratique courante, car elle nécessite de calculer la moyenne de l'hémoglobine glyquée sur deux ans.

La prescription d'aspirine en prévention primaire ne doit s'envisager qu'en l'absence de risque de saignement ou d'autres traitements susceptibles d'induire un saignement.

L'aspirine en prévention primaire peut s'envisager chez les patients « à risque intermédiaire » : il s'agit des patients normo-albuminuriques et sans maladie coronarienne silencieuse, mais ayant un des

facteurs de risque cités ci-dessus. Il est recommandé de calculer le niveau de risque à 10 ans, et l'aspirine n'est justifiée que si le niveau de risque est supérieur à 2,5% (recommandation de grade C). Pour les patients diabétiques « à faible risque », n'ayant aucun des facteurs de risque cités et dont le niveau de risque à 10 ans est inférieur à 2,5%, l'aspirine en prévention primaire ne doit pas être recommandée (grade B).

La découverte de plaques d'athérome carotidien, dont le dépistage est systématique et régulier chez les diabétiques, ne doit conduire à la prescription d'aspirine que si le patient est considéré comme « à risque cardio-vasculaire élevé » et rejoint donc les recommandations citées ci-dessus.

En cas de découverte d'une sténose carotidienne asymptomatique lors de ce dépistage, l'aspirine pourrait réduire le risque d'événements vasculaires, selon une recommandation de grade B.

La Société Francophone de Diabétologie et la Société Française d'Endocrinologie prennent comme source de recommandations les publications de la HAS, et n'ont pas publié de texte spécifique au sujet de l'usage de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques (22,23).

Notons toutefois le positionnement ambivalent de la HAS concernant l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire (CV). En effet, son rapport sur les actes et prestations accordés aux patients diabétiques au titre de l'affection de longue durée numéro 8 « diabète de type 1 et diabète de type 2 » (24), mentionne la prise en charge de l'aspirine à dose anti-agrégante en situation de prévention secondaire, mais pas pour les patients à faible risque en prévention primaire ; la situation des diabétiques « à risque cardio-vasculaire élevé » en prévention primaire n'étant pas mentionnée.

2) Recommandations des sociétés savantes Nord-Américaines : ADA, AHA, ACCF

Les dernières recommandations publiées conjointement par l'ADA, l'AHA et l'ACCF datent d'août 2015 (25) :

- L'utilisation d'aspirine à faible dose (75-162 mg par jour) est raisonnable chez les diabétiques dont le risque d'accident cardio-vasculaire à 10 ans est évalué supérieur à 10%, à condition qu'il n'existe pas un risque de saignement majoré
 - o Niveau de preuve IIa, grade de recommandation B pour l'ACCF et AHA
 - o Grade de recommandation C pour l'ADA
- L'utilisation d'aspirine à faible dose peut être considérée chez les diabétiques à risque intermédiaire (risque d'accident CV à 10 ans évalué entre 5 et 10%)
 - o Niveau de preuve IIa, grade de recommandation C pour l'ACCF et AHA
 - o Grade de recommandation E pour l'ADA

Pour évaluer de façon chiffrée le niveau de risque CV des diabétiques, ces sociétés préconisent notamment d'utiliser (12) :

- UKPDS Risk Engine (21) : décrit ci-dessus,
- ARIC CHD Risk Calculator (26) , tient compte du risque « diabète » mais cette table est destinée aux patients âgés de 45 à 65 ans uniquement,
- ADA Risk Assessment Tool, Diabetes PHD, My Health Advisor (27) : il s'agit d'un score adapté aux patients diabétiques, qui calcule le risque d'accident coronarien et d'AVC, à 30 ans et à échéances personnalisées selon l'âge du patient.

Il faut noter que le positionnement de ces sociétés, notamment l'ADA, a beaucoup évolué au fil des dix dernières années, en restreignant au fur et à mesure l'éventail de population diabétique ciblé par la prescription d'aspirine en prévention primaire, et avec des grades de recommandations de plus en plus faibles (11) :

- En 2008 : aspirine à faible dose recommandée en prévention primaire chez tous les diabétiques âgés de plus de 40 ans et/ou avec FDRCV additionnels, grade de recommandation A
- En 2009 : maintien de la même recommandation mais rétrogradée en grade de recommandation C
- En 2010 : modification de la recommandation en préconisant l'aspirine en prévention primaire si le risque CV à 10 ans est supérieur à 10 %, grade C.

Par ailleurs, il est rappelé la nécessité d'optimisation des FDRCV dans la prise en charge des patients diabétiques (contrôle tensionnel, contrôle des dyslipidémies, sevrage tabagique ...), qu'une prophylaxie par aspirine ne saurait remplacer.

3) Recommandations des Sociétés Européenne et Française de Cardiologie

Les recommandations les plus récentes publiées par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) concernant l'utilisation d'aspirine en prévention primaire CV datent de 2012, et ont été élaborées en collaboration avec l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) (28) :

- Chez les patients diabétiques à faible risque CV, l'aspirine à but anti-agrégant n'est pas recommandée : niveau de preuve III, grade de recommandations A.
- L'aspirine à but anti-agrégant en prévention primaire peut être considérée chez les diabétiques à haut risque CV, à condition d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque : niveau de preuve IIb, grade de recommandations C.
- Toutefois la définition du niveau de risque CV est peu claire dans le texte de l'ESC. La seule définition précisée est la suivante :
 - Sont considérés comme à « très haut risque de maladie cardio-vasculaire » les diabétiques qui présentent une atteinte d'organe(s) cible(s) et/ou un ou plus FDRCV associé,
 - Tous les autres patients diabétiques étant considérés comme à « haut risque de maladie cardio-vasculaire »,

On ne retrouve donc pas de définition précise du diabétique à « faible risque cardio-vasculaire ».

La conduite à tenir reste la même dans les dernières recommandations publiées par l'ESC en 2016 (29).

Pour la Société Francophone de Cardiologie, le document francophone tiré des recommandations de 2012 de l'ESC (Recommandations pour le site de la Cardiologie Francophone, Dr Boustani (30)) mentionne que le traitement anti-plaquettaire par aspirine n'est pas recommandé pour les diabétiques qui n'ont pas de signe clinique d'athérosclérose, et donc en prévention primaire : niveau de preuve III, grade de recommandations A.

La seule exception correspondrait aux situations de cardiopathie ischémique silencieuse dépistée revascularisée, et endarteriectomies carotidiennes réalisées en prévention primaire.

4) Problème de l'hétérogénéité des recommandations des sociétés savantes

Il nous est donc difficile de faire une synthèse homogène des recommandations publiées par les sociétés savantes au sujet de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les diabétiques.

Les recommandations françaises de la HAS semblent privilégier son usage chez les patients considérés comme à haut niveau de risque cardio-vasculaire, alors que la Société Francophone de Cardiologie la limite aux situations d'athérosclérose symptomatique.

Les recommandations des différentes sociétés savantes sont fondées sur les mêmes études quant à l'usage de l'aspirine en prévention primaire. Néanmoins elles diffèrent, et ce avec des niveaux de preuve limités (11,14,16,31).

En fait, plusieurs études ont été menées afin d'étudier l'efficacité et la sécurité de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire, mais la plupart d'entre elles l'ont été sur des populations non spécifiquement diabétiques (certaines incluaient également des patients en prévention secondaire ; et les résultats pour les groupes diabétiques étaient issus d'analyses en sous-groupes avec donc des biais statistiques). Deux études seulement ont été effectuées sur des populations exclusivement diabétiques en prévention primaire, d'effectifs moyennement importants et de puissances limitées.

De nombreuses méta-analyses ont été réalisées à partir de ces différentes études, mais aucune n'a permis de mettre en évidence clairement un bénéfice statistiquement significatif de l'aspirine en prévention primaire ; sachant que le manque de puissance des études sources a appauvri subséquemment la qualité de ces méta-analyses (32).

Les études et leurs résultats sont détaillés dans le paragraphe suivant.

Il n'existe donc pas actuellement de données issues d'étude de forte puissance permettant de trancher sur le bénéfice-risque de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire.

Les sociétés limitant au maximum l'usage d'aspirine en prévention primaire mettent en avant un sur-risque hémorragique sous aspirine, dépassant les bénéfices éventuels en termes de nombre d'événements hémorragiques versus ischémiques. Ce d'autant que les facteurs de risque d'événements ischémiques et hémorragiques sont souvent communs (âge, hypertension...), faisant craindre une annulation de l'effet bénéfique sur la prévention des ischémies par un sur-risque hémorragique, et rendant donc la balance bénéfice-risque défavorable (16).

Les sociétés savantes évoquant les plus larges critères d'indication d'aspirine en prévention primaire semblent privilégier le bénéfice de la prévention des événements ischémiques, au risque d'événements hémorragiques iatrogènes (malgré l'exclusion des patients avec un risque déjà connu de saignement iatrogène) (33).

Il existe donc une controverse au sujet de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire, dans la mesure où son bénéfice est incertain dans les études menées jusqu'à maintenant ; avec au mieux

une faible réduction des événements ischémiques semble-t-il, mais une majoration du risque hémorragique, notamment gastro-intestinal, mal quantifié (16,34-35) .

Ceci induit des incertitudes en pratique clinique quotidienne pour les médecins prenant en charge ces patients diabétiques.

Toutefois, le poids à long terme sur la qualité de vie des complications ischémiques est généralement plus lourd que celui d'un épisode de saignement digestif. Il n'est donc pas aisé de mesurer précisément le retentissement global de l'aspirine en prévention primaire, à partir de nombres d'événements seulement, car les poids des événements de part et d'autre de la balance ne sont pas égaux (35).

Par ailleurs, de plus en plus d'hypothèses sont soulevées au sujet d'une inefficacité relative de l'aspirine chez les diabétiques (cf paragraphe spécifique), qui n'encouragent pas la prise de risque iatrogène si l'efficacité anti-agrégante est moindre (32,36).

C) Données de la littérature concernant l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques

1) Les études « historiques » sur l'aspirine en prévention primaire (37)

Bien que ces études aient été publiées pour certaines depuis plus de vingt ans, il est nécessaire de les décrire succinctement ici car elles ont été utilisées dans plusieurs méta-analyses décrites infra. Ces études ont été menées en population non spécifiquement diabétique.

○ BDT : British Doctors' Trial = British Medical Doctors' (BMD), 1988,

Publiée en 1988, cette étude randomisée a inclus 5139 hommes, médecins et en bonne santé apparente (population en prévention primaire exclusivement).

L'objectif était d'évaluer, sur une période de 6 ans, si une administration quotidienne de 500 mg d'aspirine réduisait l'incidence des AVC, IDM et autres événements vasculaires, contre l'absence de traitement (pas de placebo).

47% des patients inclus avaient moins de 60 ans, 39% entre 60 et 69 ans, et 14% entre 70 et 79 ans.

Aucun résultat significatif n'a été mis en évidence entre le traitement par aspirine et les taux de maladies coronariennes totales, d'IDM non fatals, d'événements cardio-vasculaires, d'AVC, de mortalité cardio-vasculaire et toutes causes. Seule a été mise en évidence une mortalité totale inférieure de 10% dans le groupe traité par aspirine en prévention primaire, sans significativité statistique établie.

○ PHS : Physicians' Health Study, 1989

Cette étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, avec un design en 2X2, avait pour objectif d'évaluer si l'aspirine à faible dose (325 mg par jour) réduisait la mortalité cardio-vasculaire, et si le Beta-carotène réduisait l'incidence de cancer. La population d'étude comportait 2207 hommes, médecins et en bonne santé apparente (population en prévention primaire exclusivement), d'un âge moyen de 53 ans, traités pendant 5 ans.

Les résultats ont montré :

- Une réduction statistiquement significative de 44% du risque d'IDM dans le groupe aspirine (risque relatif (RR)=0,56, intervalle de confiance (IC) à 95% 0,45-0,70, $p < 0.0001$) ; uniquement dans la catégorie d'âge de moins de 50 ans ($p=0,02$)
- Une réduction non significative du risque d'AVC et de la mortalité cardio-vasculaire

533 patients diabétiques ont été inclus dans cette étude. Au sein de cette population a été mise en évidence une réduction du RR d'IDM significative pour les patients sous aspirine : RR=0,40, IC 95% 0,20-0,79 (38).

- TPT : Thrombosis Prevention Trial, 1998

Il s'agit d'une étude avec un design en 2X2, comparant l'aspirine versus placebo, avec ou sans traitement additionnel par warfarine. Cette étude a été menée sur une population de 2540 hommes considérés à haut risque cardio-vasculaire mais sans antécédent d'IDM. Ces patients, de 57,5 ans en moyenne, ont été traités pendant 6,8 ans.

Les résultats ont montré une réduction statistiquement significative du risque d'AVC non fatals, de maladies coronariennes non fatales, et d'événements cardio-vasculaires sous aspirine versus placebo.

- HOT : Hypertension Optimal Treatment Study, 1998 (39)

Cette étude randomisée a inclus 18 790 hommes et 8 883 femmes, hypertendus, d'âge moyen de 61,5 ans, pour étudier l'effet de l'aspirine à 75 mg par jour versus placebo, pendant 3,8 ans. Le traitement anti-hypertenseur utilisé pour l'ensemble de la population était la felodipine, plus ou moins inhibiteur de l'enzyme de conversion ou Beta-bloquant si nécessaire.

Les résultats ont montré :

- Une réduction de l'incidence d'événements cardio-vasculaires majeurs de 15% (p=0,03), et d'IDM fatals ou non de 36% (p=0,002) dans le groupe aspirine

La population d'étude comprenait 1501 patients diabétiques (39) : en terme de prévention des événements CV majeurs par l'aspirine, les résultats retrouvaient un effet bénéfique similaire dans le sous-groupe de patients diabétiques en comparaison avec la population d'étude totale (p= 0,005). Dans un sous-sous-groupe de patients diabétiques dont la tension artérielle diastolique cible était < 80 mmHg, il a été trouvé une réduction de 51% des événements cardio-vasculaires, versus 19% dans l'ensemble de la population d'étude, sans augmentation du risque d'AVC hémorragique.

- PPP : Primary Prevention Project, 2001 (36,40)

Il s'agit d'une étude en 2X2 : aspirine à 100 mg par jour et vitamine E combinés ou non, versus absence de traitement ; 4495 hommes et 2583 femmes ont été inclus en prévention primaire, avec plus d'un facteur de risque de maladie coronarienne.

La durée de traitement était 3,6 ans ; 29% des patients inclus avaient moins de 60 ans, 45% entre 60 et 69 ans, et 24% entre 70 et 79 ans.

L'étude a été stoppée prématurément pour des raisons éthiques (effet bénéfique de l'aspirine mis en évidence dans d'autres études), d'où la durée de traitement courte. Les résultats ont montré pour la population d'étude globale :

- Une réduction statistiquement significative de la mortalité cardio-vasculaire, qui s'élève à 1,4% dans le groupe non traité par aspirine versus 0,8% dans le groupe aspirine. Il n'est pas certain que la mortalité cardio-vasculaire inclut les décès par AVC (listé en événement fatal spécifique).
- Une réduction significative du critère de jugement principal (composite de décès CV, AVC et IDM) sous aspirine.

- Une réduction du critère combiné des événements cardio-vasculaires (IDM et AVC non fatals, AIT, angor, artériopathie périphérique, procédures de revascularisation) avec $RR = 0,23$, $p = 0,014$

A noter, la réalisation d'une étude complémentaire portant sur 1031 patients diabétiques.

Les résultats n'ont pas montré de réduction statistiquement significative de survenue du critère de jugement principal composite sous aspirine, ni des événements CV totaux. Il a même été retrouvé une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire, non significative, dans cette population de diabétiques. Sur le plan de la sécurité, il a été mis en évidence une augmentation du risque hémorragique au sein de ce groupe, avec 1,9% de saignements non fatals sous aspirine versus 0,2% chez les patients non traités par aspirine, $p = 0,007$; sans saignement intracrânien reporté.

➔ Cette étude retrouve donc un effet bénéfique de l'aspirine en prévention primaire sur la population d'étude globale, cependant non confirmé dans l'étude complémentaire sur une population exclusivement diabétique.

- WHS : Womens' Health Study, 2005

Il s'agit d'une étude menée sur la cohorte de population de la large étude américaine WHS, portant sur une population exclusivement féminine. Dans l'étude qui nous intéresse ici, 39 876 femmes âgées d'au moins 45 ans, en bonne santé apparente ont été incluses. Les patientes, suivies pendant 10 ans, ont été randomisées entre le groupe traité par aspirine à 100 mg par jour et le groupe placebo ; 60% des patientes avaient entre 45 et 54 ans, 30% entre 55 et 64 ans, et 10% plus de 65 ans.

Les résultats ont mis en évidence :

- Une réduction statistiquement significative de 17% du risque d'AVC (ischémiques et hémorragiques) dans le groupe aspirine comparé au placebo : $RR = 0,83$, IC 95% 0,69-0,99, $p = 0,04$ (RR global pour les AVC ischémiques et hémorragiques). Pour les AVC ischémiques, il a été trouvé une réduction significative du risque sous aspirine ; et une augmentation, mais non significative, du risque d'AVC hémorragiques.

La population comportait 1027 femmes diabétiques. Au sein de ce sous-groupe, une réduction significative du risque d'AVC a également été observée sous aspirine ; sans réduction des événements cardio-vasculaires majeurs (de la même façon que dans la population globale).

2) L'étude ETDRS, Report 14 : Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, 1992 (41)

Cette étude se distingue des autres puisqu'au sein de sa population, incluant exclusivement des sujets diabétiques porteurs d'une rétinopathie diabétique, près de la moitié de patients se trouvaient en situation de prévention secondaire au sens des auteurs (incluant la prise de traitement anti-hypertenseur). Le pourcentage de patients ayant déjà présenté un IDM ou AVC dans l'étude ETDRS s'élève en réalité à environ 10%.

A la date de sa publication, il s'agissait de la plus grande étude ayant étudié les effets de l'aspirine chez des patients diabétiques.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée, incluant 3711 hommes et femmes diabétiques type 1 et 2 ; dont 49% se trouvent en situation de prévention secondaire (cf définition ci-dessus).

Les patients, suivis pendant cinq ans, ont été répartis en deux groupes de traitement de façon égale : aspirine à la dose de 650 mg par jour, ou placebo.

Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes. Les autres critères de jugement comprenaient la mortalité par cause spécifique, les événements CV (IDM fatals ou non, AVC), les amputations, la maladie ou insuffisance rénale.

Les résultats montraient, sans distinction entre les sujets diabétiques en situation de prévention primaire ou secondaire :

- Absence de réduction significative du critère de jugement principal (mortalité totale) sous aspirine.
- Absence de différence significative également pour la mortalité cardio-vasculaire et les IDM fatals ou non, entre les groupes traités par aspirine et placebo.

En revanche sur les 5 premières années de suivi, il était calculé une réduction significative du risque d'IDM fatals ou non dans le groupe aspirine : (RR=0.72, IC 99% = 0.55-0.95). Les auteurs évoquent une diminution de l'observance au traitement assigné dans les années à distance de la randomisation, pouvant alors expliquer ce résultat.

- Dans le groupe traité par aspirine il était constaté une réduction du risque d'IDM légèrement plus importante chez les hommes (RR=0,74, IC 99% 0,54-1,00) que chez les femmes (RR = 0,91, IC 95% 0,65-1,28).
- Absence de différence entre les groupes aspirine et placebo en terme d'effets iatrogènes.

3) Les études de prévention primaire sur des populations exclusivement diabétiques

- JPAD : Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes, 2008 (42-43)

Il s'agit de la première étude publiée portant sur une population composée exclusivement de patients diabétiques en situation de prévention primaire cardio-vasculaire.

Cette étude randomisée, prospective, multicentrique, menée sur une population de patients japonais diabétiques de type 2 avait pour objectif d'évaluer les effets de l'aspirine à faible dose en prévention primaire d'événements athérosclérotiques.

A l'inclusion, 2539 patients diabétiques de type 2 en situation de prévention primaire ont été randomisés dans le groupe traité par aspirine (81 ou 100 mg par jour) ou non traité.

Le critère d'évaluation principal, combiné, correspondait aux événements athérosclérotiques : cardiopathie ischémique fatale ou non, AVC fatal ou non, artériopathie périphérique. Les critères d'évaluation secondaires correspondaient aux critères d'évaluation primaire isolés et combinés avec la mortalité toutes causes.

Les résultats ont montré :

- Une réduction non significative de la survenue du critère d'évaluation principal dans le groupe aspirine : Hazard Ratio (HR)=0,80, IC 95% = 0,58-1,10, p=0,16 (avec 68 et 86 événements athérosclérotiques respectivement dans le groupe aspirine et non traité).
En revanche, dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans il était constaté une réduction significative du risque pour le critère d'évaluation principal avec HR=0,68, IC 95% = 0,46-0,99, p= 0.047.
 - Une réduction du risque des IDM et AVC fatals avec HR=0.10, IC 95% = 0.01-0.79, P=0.0037. Mais il s'est produit peu d'événements fatals : en effet, concernant ce critère combiné d'évaluation secondaire, 1 événement est à signaler dans le groupe aspirine versus 10 dans le groupe non traité.
 - L'absence de réduction significative du risque de décès toutes causes dans le groupe traité par aspirine.
 - L'absence de différence significative entre les deux groupes concernant les événements hémorragiques, s'agissant également d'un critère secondaire.
- ➔ Ainsi, les résultats de cette étude ne montrent pas de réduction du risque d'événements cardio-vasculaires sous aspirine à faible dose en prévention primaire, bien qu'un faible nombre d'événements soient survenus diminuant ainsi la puissance des résultats.

- Aussi, les auteurs de l'étude JPAD ont conduit une étude complémentaire, en stratifiant la population selon le niveau de risque cardio-vasculaire, dans la perspective d'obtenir une significativité de certains résultats dans le groupe à haut risque CV (44).

La population de l'étude JPAD a donc été stratifiée en groupes de niveau de risque CV, selon les recommandations américaines :

- Groupe à haut risque :
Hommes de plus de 50 ans ou femmes de plus de 60 ans ayant au moins un FDRCV associé en plus du diabète,
- Bas risque :
Hommes de plus de 50 ans ou femmes de plus de 60 ans sans FDRCV associé ; hommes de moins de 50 ans ou femmes de moins de 60 ans avec ou sans FDRCV associé.

Le critère de jugement principal correspondait à la survenue de tout événement CV durant la période de suivi, s'agissant d'un critère composite de : décès de causes coronarienne, cérébro-vasculaire, aortique ; IDM non fatals ; angor instable ; angor de novo ; AVC non fatals ischémiques et hémorragiques ; AIT ; maladies vasculaires aortiques et périphériques non fatales.

1804 patients ont été classés dans le groupe à haut risque (sur une population d'étude totale de 2539 patients), et les résultats ont été les suivants :

- Incidence d'événements CV plus importante dans le groupe à haut risque, sans que l'aspirine n'ait réduit la fréquence des événements CV de façon significative dans ce même groupe, y compris après ajustement sur les facteurs de confusion,
- De la même manière, absence de réduction significative des événements CV dans le groupe à bas risque, même après ajustement,
- Absence de différence d'incidence des événements hémorragiques dans les groupes aspirine et non aspirine. La différence d'événements hémorragiques entre les groupes haut et bas risque n'a pas été évaluée.

➔ Ces études ne montrent pas de bénéfice statistiquement significatif de l'aspirine en prévention primaire chez ces patients diabétiques japonais, y compris ceux à haut risque CV, tout en sachant que le faible nombre d'événements survenus amoindrit la puissance des études.

- POPADAD : The prevention of progression of arterial disease and diabetes trial : factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxydants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease, 2008 (15)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'aspirine et d'un anti-oxydant (combinés ou seuls) dans la réduction du nombre d'événements CV chez des patients diabétiques porteurs d'une artériopathie périphérique asymptomatique.

POPADAD est une étude randomisée, multicentrique (hôpitaux écossais), en double-aveugle avec un plan d'attribution des traitements en 2X2 : aspirine et anti-oxydant combinés ou seuls, contrôlés versus placebo. Les patients inclus étaient âgés d'au moins 40 ans, diabétiques de type 1 ou 2, avec un index de pression systolique à la cheville $\leq 0,99$, sans maladie CV symptomatique connue.

Ils ont été suivis pendant 6,7 ans en moyenne.

Les critères de jugement principaux étaient deux critères composites hiérarchisés. Le premier critère correspondait aux décès coronariens ou par AVC, aux IDM ou AVC non fatals, et aux amputations supra-malléolaires pour ischémie aiguë de membre inférieur ; le second aux décès par IDM ou AVC.

1276 patients ont été inclus dans l'étude et les résultats ont montré :

- Absence d'interaction entre le traitement par aspirine et anti-oxydant.
- Absence de différence significative dans la survenue du premier critère de jugement composite, avec 116 et 117 événements respectivement dans le groupe traité par aspirine et celui sous placebo.
- Absence de différence significative dans la survenue du second critère de jugement également, avec 43 et 35 décès respectivement dans le groupe traité par aspirine et celui sous placebo.
- Absence de différence significative pour les saignements et symptômes gastro-intestinaux entre le groupe aspirine et placebo.

➔ Les résultats de cette étude ne mettent pas en évidence de bénéfice statistique à l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire en termes de morbi-mortalité cardio-vasculaire, bien que la population étudiée appartienne à un groupe à risque CV élevé (présence d'une artériopathie périphérique). La puissance de cette étude est, elle aussi limitée, car la population est restreinte, et les interruptions de traitement en cours d'étude nombreuses (35).

4) Méta-analyses

Afin de synthétiser et d'essayer de conclure à un potentiel effet de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire, plusieurs auteurs ont réalisé des méta-analyses, basées sur les études citées dans les paragraphes précédents.

○ Méta-analyse de l' AntiThrombotic Trialists' Collaboration, 2009 (45):

Il s'agit de la seconde méta-analyse de ce groupe d'investigateurs au sujet de la recherche d'un effet préventif CV de l'aspirine. La première, portant sur des patients en situation de prévention primaire et secondaire, a été publiée en 2002 (46) ; ses résultats n'en seront pas détaillés compte-tenu de l'absence de distinction entre situation de prévention primaire et secondaire au sein du sous-groupe de patients diabétiques.

La place de l'aspirine en prévention secondaire étant reconnue, le groupe d'investigation a conduit une nouvelle méta-analyse en 2009 ayant pour objectif d'évaluer les bénéfices et risques de l'aspirine en prévention primaire.

Les auteurs ont sélectionné six études de prévention primaire, randomisées : BDT, PHS, TPT, HOT PPP, WHS ; ces études ne portent pas sur des populations exclusivement diabétiques, mais des analyses sur le sous-groupe diabétique ont pu être réalisées.

Le critère de jugement principal correspondait à la survenue d'événements CV majeurs (IDM, AVC, décès d'origine vasculaire) et d'événements hémorragiques majeurs (extra-crâniens notamment gastro-intestinaux et AVC hémorragiques, considérés comme majeurs si ayant nécessité une transfusion ou occasionné le décès).

Les résultats de cette méta-analyse portent sur 95 000 patients inclus, chez qui 3554 événements vasculaires majeurs ont été enregistrés.

- Pour la population d'étude globale, les résultats ont montré :
 - Une réduction significative de 12% d'événements CV majeurs dans le groupe traité par aspirine versus groupe contrôle (réduction absolue de 7%) avec $RR = 0,88$, IC 95% 0,82-0,94, $p=0,0001$. Aucune différence n'est à signaler entre les groupes stratifiés selon le niveau de risque CV, ni selon le sexe.
 - Cette réduction est essentiellement liée à la diminution des IDM non fatals dans le groupe traité par aspirine ; alors qu'il n'a pas été observé de réduction significative du risque d'AVC, de décès d'origine vasculaire et de la mortalité totale.
 - Une augmentation des saignements majeurs gastro-intestinaux et extra-crâniens sous aspirine : $RR=1,54$, IC 95% 1,30-1,82, $p<0,0001$; mais il s'agissait principalement de saignements non fatals.

Une autre méta-analyse (Bartolucci et al, 2006) (37) portant sur les mêmes études a retrouvé des résultats superposables à ceux décrits ici pour les événements CV, calculés uniquement sur la population totale, sans apporter de résultats en sous-groupe sur les patients diabétiques.

- Pour le sous-groupe des patients diabétiques en prévention primaire (nombre non précisé), les résultats ont montré :
 - Absence de réduction significative du risque d'événements vasculaires majeurs sous aspirine, contrairement à la population globale chez qui une diminution significative a pu être mise en évidence.
 - Une augmentation des saignements majeurs extra-crâniens (RR= 1,55, IC 95% 1,13-2,14) et des AVC hémorragiques (RR= 1,74, IC 95% 0,95-3,17), comparativement aux sujets non diabétiques.

○ Méta-analyse de De Berardis et al., 2009 (8,38) :

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aspirine en prévention primaire, dans une population composée exclusivement de diabétiques de type 2.

Les critères d'évaluation étaient la survenue de mortalité toute cause et cardio-vasculaire, les IDM et AVC non fatals.

Les études sélectionnées étaient les suivantes : PHS, ETDRS, PPP, WHS, POPADAD, JPAD (sélection des sous-groupes diabétiques pour les études PHS, PPP, WHS).

La méta-analyse a donc été réalisée sur les données de 10 117 patients diabétiques.

Les résultats ont montré :

- Absence de réduction significative pour chaque critère d'évaluation dans le groupe aspirine versus contrôle. Il existait toutefois une tendance, à la limite de la significativité, pour la réduction des événements CV majeurs dans le groupe aspirine (RR 0,90, p= 0,06, IC95% 0,81-1,00).
- Une réduction significative des IDM chez les hommes sous aspirine (RR= 0,57, IC 95% 0,34-0,94) mais pas chez les femmes.
- Les effets indésirables, notamment les saignements, n'étaient pas significativement augmentés chez les patients du groupe traités par aspirine.

D'après les résultats décrits ici, le traitement par aspirine fait espérer une baisse de 10% des événements CV chez les diabétiques type 2 (limite de la significativité). Il faudrait donc traiter 1000 personnes pendant un an pour prévenir un à deux événement(s). Or, le risque hémorragique sous aspirine à dose anti-agrégante est évalué à un à deux épisodes pour 1000 patients par an dans la population générale (chiffres possiblement plus élevés chez les diabétiques, sans données établies jusqu'alors).

Ainsi, le gain attendu en termes de prévention CV n'excéderait pas le risque hémorragique (si on compte en nombre d'événements), et n'étaye donc pas de façon tranchée la prescription d'aspirine en prévention primaire.

○ Méta-analyse de Calvin et al., 2009 (47) :

Les objectifs de cette méta-analyse étaient de :

- Evaluer l'efficacité de l'aspirine en prévention primaire des événements CV chez les diabétiques
- Comparer l'efficacité de l'aspirine chez les diabétiques et non diabétiques

Les critères d'évaluation étaient la survenue d'AVC ischémique, d'IDM et de mortalité toutes causes.

Les études APLASA (Antiphospholipid Antibody-Acetylsalicylic Acid), HOT, ETDRS, JPAD, POPADAD, PHS, PPP, WHS ont été incluses dans la méta-analyse. Néanmoins, les études APLASA (durée de traitement par aspirine trop court) et ETDRS (une partie de la population en prévention secondaire) ont été intégrées uniquement dans des analyses de sensibilité.

Les résultats ont montré :

- Une réduction significative de la mortalité toute cause sous aspirine dans le groupe non diabétique (RR combiné = 0,72, IC 95% 0,55-0,94, $p=0,02$) ; mais non significative dans le groupe diabétique.
 - Absence de réduction significative des IDM et AVC sous aspirine, dans les deux groupes.
 - Concernant l'interaction entre le statut diabétique et l'effet de l'aspirine, les ratios des RR combinés entre le groupe diabétique et non diabétiques n'étaient significatifs pour aucun critère d'évaluation. Ces résultats montrent donc l'absence de différence significative entre les groupes de patients diabétiques et non diabétiques, concernant l'effet de l'aspirine.
- ➔ La particularité de cette méta-analyse est la mise en évidence d'un bénéfice relatif de l'aspirine similaire chez les patients diabétiques et non diabétiques (ratio de RR non significatifs).

○ Meta-analyse de Zhang et al., 2010 (48) :

Les objectifs de cette méta-analyse étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques.

La méta-analyse a porté sur les études PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD, permettant d'étudier les données de 11 618 patients randomisés.

- Sur le plan de l'efficacité, les résultats n'ont montré aucun effet statistiquement significatif de l'aspirine en prévention des événements CV majeurs, de la mortalité toutes causes et CV, des IDM et des AVC.
- Seules les analyses en méta-régression ont mis en évidence un effet protecteur de l'aspirine, variable selon le sexe :
 - réduction des IDM chez hommes (RR=0,71, IC 95% 0,50-1,00, $p=0,05$)
 - réduction des AVC chez les femmes (RR=0,67, IC 95% 0,48-0,92, $p=0,01$)
- Sur le plan de la sécurité, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation significative du risque de saignements majeurs sous aspirine.

○ Méta-analyse de Pignone et al., 2010 (12) :

Les auteurs ont ici réalisé une méta-analyse basée sur les résultats de l'AntiThrombotic Trialists' Collaboration (2009, études de populations non exclusivement diabétiques), combinés à ceux des études JPAD, POPADAD et ETDRS, soit neuf études au total.

L'objectif de cette méta-analyse était de combiner les résultats d'études menées en population spécifiquement diabétique à ceux de l'étude ATT (dont les intervalles de confiance étaient larges), dans le but de révéler une significativité.

Les résultats n'ont finalement pas montré de réduction significative des maladies coronariennes (réduction de 9%, non statistiquement significative), et des AVC (réduction de 15%, non statistiquement significative), chez les patients sous aspirine en prévention primaire.

Il n'a pas été réalisé de calculs sur la mortalité totale et cardio-vasculaire, ni d'études stratifiées selon le sexe.

○ Méta-analyse de Kokoska et al., 2016 (49) :

L'objectif de cette méta-analyse était également d'étudier l'efficacité et la sécurité de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires chez le diabétique, avec pour spécificité d'utiliser des critères d'évaluation élargis pour les événements CV en incluant l'angor, les AIT, artériopathies périphériques, procédures de revascularisations, en plus de ceux déjà étudiés. Ces événements, non étudiés dans les autres méta-analyses, constituent néanmoins des faits cliniques d'importance pour les patients.

Les études sélectionnées pour cette méta-analyse étaient : ETDRS, JPAD, PHS, POPADAD, PPP, WHS.

Il n'a été retrouvé aucune différence significative entre le groupe traité par aspirine et le groupe contrôle pour :

- La mortalité toutes causes et cardio-vasculaire,
- Chacun des événements athérosclérotiques pris individuellement,
- Les saignements gastro-intestinaux et les AVC hémorragiques.

Les auteurs soulèvent le fait que les critères additionnels (angor...) n'étaient pas décrits dans chacune des études sources, ce qui constitue un biais pouvant sous-estimer les effets de l'aspirine sur ces critères.

○ Méta-analyse de Kunutsor et al., 2016 (50) :

Cette méta-analyse a inclus dix études : BMD, PHS, ETDRS, TPT, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD, Japanese Primary Prevention Project ; afin d'évaluer les bénéfices et risques de l'aspirine en prévention primaire des maladies CV et de la mortalité toutes causes, chez les patients diabétiques.

Les résultats sont basés sur les données de 16 690 patients diabétiques et ont montré :

- Une réduction significative du risque d'événements CV majeurs (critère composite des IDM non fatals, AVC non fatals et décès d'origine CV) sous aspirine versus contrôle, avec RR=0,90, IC 95% 0,81-0,99, p= 0,031.

Cela correspond à une réduction absolue du risque de 0,92%, et à devoir traiter 109 patients pour prévenir un ECV majeur.

Néanmoins, cette réduction de risque n'est plus significative quand l'étude ETDRS, représentant près d'un quart du pool de patients (dont 10% en prévention secondaire), est exclue des résultats avec RR 0,90, IC 0,78-1,02, $p = 0,106$.

- Absence de réduction significative des risques individuels d'IDM, de maladie coronarienne, d'AVC, de mortalité CV et toutes causes ; de la même manière pour les critères additionnels : IDM non fatals, décès et morts subites de cause coronarienne, AVC fatals et non fatals, AVC ischémiques et hémorragiques, revascularisation, angor, AIT.
- Une augmentation des risques de saignements gastro-intestinaux et extra-digestifs, mais sans résultats significatifs.

5) Synthèse et études à venir

Si on fait la synthèse des résultats des études et méta-analyses citées, l'effet protecteur de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques n'apparaît pas significatif.

La balance bénéfice –risque apparaît incertaine (11,16,25,28,36,38,51–53) .

Le bénéfice semble limité à une réduction d'environ 10% d'événements cardio-vasculaires, sans réduction de la mortalité totale ni cardio-vasculaire.

Il semblerait y avoir un effet bénéfique pour la prévention des IDM chez les hommes et des AVC chez les femmes (analyses en sous-groupes).

Concernant la sécurité, il existerait une majoration du risque hémorragique (gastro-intestinal en particulier) sous aspirine, le diabète constituant en lui-même un facteur aggravant. Néanmoins, aucune étude précitée n'a spécifiquement été construite pour étudier le risque hémorragique, et les résultats obtenus sont donc fondés sur des tendances et non des résultats de bon niveau de preuve.

Plusieurs auteurs évaluent le risque hémorragique sous aspirine en prévention primaire de un à deux épisodes hémorragiques majeurs par an pour 1000 patients traités. Si l'on considère que l'aspirine permet une réduction du risque d'événements CV de 10 %, il faut traiter 1000 patients pendant un an pour éviter un à deux événements CV majeurs. Ainsi, en termes de nombre d'événements, il y aurait autant d'événements hémorragiques iatrogènes que d'événements CV évités par l'aspirine, ce qui n'est pas en faveur d'un franc bénéfice.

Néanmoins, sur le plan fonctionnel et de la qualité de vie, prévenir un IDM grave ou un AVC ischémique aux lourdes séquelles, pourrait constituer un objectif plus important que la survenue d'un saignement digestif transitoire (11).

Par ailleurs, les études ainsi que les méta-analyses sur lesquelles sont basés les résultats énoncés sont biaisées par plusieurs paramètres (16,17,35,36,47,51,54) :

- Beaucoup de résultats sont issus d'analyses en sous-groupes, ne permettant pas de les valider,
- L'hétérogénéité des études : la plupart d'entre elles ont été menées sur des populations non spécifiquement diabétiques ; hétérogénéité ethnique des populations d'étude ; variabilité des critères de jugement étudiés,
- Certaines études (ETDRS notamment, pourtant largement utilisée dans les méta-analyses) incluaient des patients en situation de prévention secondaire et primaire, limitant ainsi la validité des résultats extrapolés en situation de prévention primaire uniquement,
- L'observance au traitement n'a pas toujours été optimale dans les groupes traités par aspirine (à la fin de l'étude HOT, 50% des patients randomisés dans le groupe aspirine ne suivaient plus le traitement attribué),
- Les études de prévention primaire spécifiquement réalisées chez des diabétiques (JPAD, POPADAD), pouvant être les plus informatives, reposent sur des populations assez limitées

concernant le nombre de patients inclus. Aussi, peu d'événements sont survenus, ce qui limite leur puissance et donc les conclusions que l'on peut en tirer.

Il n'est donc pas aisé actuellement de conclure strictement à une non-efficacité de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les diabétiques. Les études dont nous disposons actuellement n'ont pas une puissance suffisante et ne révèlent donc qu'une tendance non significative de réduction du risque d'événements CV (12,36,51).

Plusieurs hypothèses se posent alors :

- Existe-t-il un réel bénéfice, que les biais mentionnés n'auraient pas permis de mettre en évidence ?
- L'hypothèse d'extrapolation du niveau de risque CV des diabétiques en situation de prévention primaire comme équivalent au risque en prévention secondaire est-elle fausse ? Et donc n'est-il pas possible d'attendre un bénéfice de l'aspirine en prévention primaire chez eux ? (51)
- Un autre paramètre influençant l'efficacité de l'aspirine est la notion de « résistance à l'aspirine » chez les diabétiques. Il apparaît que le diabète et d'autres facteurs associés modifient l'action pharmacologique de l'aspirine et tendent à réduire son efficacité (cf. paragraphe spécifique), pouvant expliquer, au moins en partie, la moindre réduction du risque CV constaté dans les groupes diabétiques (40,48,51).

En mettant en parallèle cette incertitude de bénéfice avec les recommandations actuelles, les auteurs préconisent (8,15,25,32,34,47,48,53) :

- De réserver la prescription d'aspirine en prévention primaire aux sujets à haut risque, si possible en utilisant un niveau de risque chiffré calculé objectivement à l'aide de tables,
- D'individualiser la prescription selon la situation et les préférences du patient ; en accordant une importance dans la décision au risque hémorragique encouru, en particulier chez les sujets âgés,
- Un contrôle optimal du diabète et des FDRCV associés, dont le bénéfice en prévention CV est connu.

Dans ce contexte d'incertitude, deux essais ont été lancés afin d'étudier plus finement le bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire, dont les résultats sont très attendus (16,17,32,35,45,48,49,51,54).

Ces essais reposent sur de grandes populations, et sont en cours de réalisation (enregistrement progressif des événements cardio-vasculaires jusqu'à atteindre un nombre suffisant pour réaliser des statistiques de qualité) : ASCEND (A Study of Cardiovascular Events iN Diabete) et ACCEPT-D (Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention trial in diabetes).

- L'essai ACCEPT-D (13,31), prospectif et randomisé, a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'aspirine en prévention primaire d'événements CV chez des diabétiques, en association à un traitement par statines.

La population d'étude prévue est d'au moins 5170 patients ; le nombre d'événements conditionnera la durée de suivi puisque 515 événements sont nécessaires afin de disposer d'une puissance suffisante.

Le but est d'obtenir des informations sur le rôle préventif de l'aspirine, lorsqu'elle est utilisée en complément d'autres stratégies de contrôle des FDRCV (les statines ici).

En particulier, il semble que la dyslipidémie joue un rôle sur la sensibilité des plaquettes à l'aspirine. Ainsi l'utilisation des statines, en plus de leur action hypolipémiante, pourrait aider à restaurer une fonction plaquettaire correcte.

- L'essai ASCEND (55,56) dont l'atout majeur est de porter sur une population de plus de 15 000 patients, va évaluer l'efficacité de l'aspirine et des omega-3 (seuls ou combinés) en prévention primaire des événements cardio-vasculaires chez les diabétiques. Le suivi est en cours actuellement.
- La communauté scientifique attend donc avec impatience les résultats de ces essais. Permettront-ils de mettre en évidence un effet bénéfique de l'aspirine dans la prévention primaire CV des diabétiques ? Par ailleurs, compte-tenu de larges populations d'étude, peut-être sera-t-il possible d'affiner les évaluations de risque hémorragique iatrogène, et de mieux évaluer la balance bénéfice-risque.

D) Notion de « résistance à l'aspirine » chez les diabétiques

L'hypothèse de la « résistance à l'aspirine » se pose devant le constat d'un moindre bénéfice de l'aspirine assez net chez les patients diabétiques, tant en prévention primaire que secondaire. On note également une récurrence plus fréquente d'événements athéro-thrombotiques chez les diabétiques malgré un traitement par aspirine (35,54,57).

1) Définitions de la résistance à l'aspirine

Il n'existe pas de définition consensuelle clinique ou biologique de ce phénomène.

Au sens clinique du terme, tout patient présentant un événement thrombotique sous aspirine devrait alors être considéré comme résistant à l'aspirine. En réalité, il existe fréquemment une inobservance au traitement, ou des interactions médicamenteuses qui amoindrissent l'effet de l'aspirine. Ces éléments sont à éliminer avant d'incriminer la baisse d'efficacité de l'aspirine (58,59).

Au sens biologique, il existe des méthodes de laboratoire spécifiques pour évaluer la résistance à l'aspirine. Le gold-standard est la technique LTA (Light Transmission Aggregometry), mesurant l'agrégation plaquette à plaquette. On considère que le patient est résistant à l'aspirine lorsque l'on mesure plus de 20% d'agrégation plaquettaire sous traitement (agrégation déclenchée par un agoniste de type acide arachidonique ou Adenosine-Di-Phosphate (ADP)). Le principal inconvénient de cette méthode est d'être peu reproductible.

Il existe également d'autres techniques, sans qu'aucune méthode biologique ne fasse réellement consensus à l'heure actuelle. Ainsi, il paraît difficile de mesurer biologiquement cette résistance à l'aspirine de façon reproductible (59), et ces méthodes ne sont donc pas utilisées en pratique clinique courante.

La résistance à l'aspirine est une problématique émergente, difficile à définir précisément. La prévalence chez les diabétiques n'est donc aujourd'hui pas connue, du fait de la disparité des méthodes de mesure et de leur manque de reproductibilité.

2) Fonctionnement pharmacologique anti-agrégant de l'aspirine

L'aspirine obtient un effet anti-agrégant par son action inhibitrice sur l'enzyme COX-1 (par acétylation). Ceci bloque de façon irréversible la voie de transformation de l'acide arachidonique vers le Thromboxane A2 (TXA2), l'un des agents de l'activation plaquettaire (60) .

Le fonctionnement plaquettaire, pour l'hémostase mais également les phénomènes thrombotiques, se déroule schématiquement en 3 étapes (61) :

- 1^{ère} étape : l'adhésion plaquettaire, par le biais essentiellement du facteur von Willebrand
- 2^{nde} étape : l'activation plaquettaire, conduisant à leur recrutement local et la formation du clou hémostatique (plaquettes et fibrine majoritairement), qui est contrôlée par trois voies fonctionnant indépendamment :
 - La voie de l'adénosine-di-phosphate (ADP)
 - La voie du Thromboxane A2, qui est celle inhibée par l'aspirine
 - La voie de la thrombine
- L'étape finale correspond à l'agrégation plaquettaire, dirigée par l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta_3$, et le recrutement des facteurs de coagulation.

Définir biologiquement la résistance à l'aspirine de manière rigoureuse nécessiterait donc de tester spécifiquement le circuit COX-1 – Thromboxane A2, afin de pouvoir attribuer l'hyper-thrombogénicité à un manque d'efficacité spécifique de l'aspirine.

Or, les méthodes de laboratoires couramment utilisées ne testent pas ce circuit spécifiquement et leurs résultats reflètent en fait le(s) dysfonctionnement(s) de multiples canaux de l'activation plaquettaire. Ceci conduit à surestimer la prévalence de la résistance à l'aspirine, et à attribuer à tort certains événements thrombotiques à ce phénomène. Certains auteurs considèrent qu'en testant spécifiquement le canal COX-1, la résistance à l'aspirine ne concernerait que moins de 5% des patients diabétiques (54).

Parallèlement l'aspirine a également un effet régulateur sur certains facteurs de coagulation (facteur XIII et fibrinogène) et un effet anti-inflammatoire (diminution de la production de cytokines inflammatoires par les leucocytes). Il existe aussi certainement d'autres effets pharmacologiques non connus à ce jour, limitant également la compréhension du phénomène de résistance à l'aspirine (58).

3) Physiopathologie des dysfonctionnements plaquettaires chez le diabétique

Les patients diabétiques présentent un développement accéléré de l'athérosclérose, ainsi qu'une hyper-réactivité et hyper-agrégabilité plaquettaire, conduisant à un risque accru d'accident thrombotique.

Les causes physiopathologiques en sont plurifactorielles (1,16,32,35,40,52,57,60,61).

- Tout d'abord, l'hyperglycémie induit :
 - La glycation des protéines de surface plaquettaire, ce qui augmente leur propension à être activées.
 - La sur-expression des glycoprotéines de surface GP Ib et IIb/IIIa, impliquées dans l'agrégation plaquettaire.
 - L'activation osmotique, de la protéine kinase C, l'hyperproduction de thromboxane et le déséquilibre de l'homéostasie calcique, qui potentialisent l'agrégation plaquettaire.
- L'insuline joue un rôle inhibiteur sur le fonctionnement d'agonistes plaquettaires (collagène, ADP, épinéphrine, facteur d'activation plaquettaire), principalement par le biais de l'IRS-1 (insulin receptor substrate-1). Ainsi, la résistance à l'insuline et l'insulinopénie favorisent :
 - L'hyper-réactivité plaquettaire (moindre blocage par l'IRS-1).
 - L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium, conduisant à une augmentation de la dégranulation et de l'agrégation plaquettaire (voie médiée par l'IRS-1 également).
 - La baisse de sensibilité au monoxyde d'azote (NO) et aux prostacyclines (voie indépendante de l'IRS-1), qui jouent un rôle vasodilatateur et anti-agrégant physiologique.
- Il existe un milieu pro-inflammatoire chez les diabétiques, associé à un stress oxydatif permanent :
 - Les espèces d'oxygène réactives augmentent la libération intraplaquettaire de calcium, conduisant à l'activation plaquettaire. Elles limitent également l'activité biologique et la réponse au NO endogène et aux prostaglandines.
 - Les superoxydes activent la protéine kinase C et le facteur nucléaire K β , entraînant la prolifération de gènes promouvant l'inflammation et la thrombose de cellules endothéliales.
 - L'augmentation du taux de fibrinogène circulant favorise l'hyper-réactivité plaquettaire ; et diminue l'activité fibrinolytique en cas de thrombose.
 - Cela induit également la sur-activation de COX-2 (enzyme inductible, exprimée surtout par les monocytes-macrophages), conduisant à une surproduction de TXA₂.
 - L'inflammation augmente le turn-over plaquettaire, entraînant la formation de plaquettes de grand volume et réticulées avec une plus grande surface exposée pour l'agrégation ;

les plaquettes réticulées semblant moins répondre aux traitements anti-plaquettaires (sur-expression de COX-2 versus COX-1 donc non inhibées par l'aspirine).

- La dyslipidémie, particulièrement l'hyper-triglycéridémie : augmente la réactivité plaquettaire (64,65).
- ➔ Schématiquement, il existe une hypersensibilité plaquettaire aux facteurs pro-agrégants, associée à une hypo-sensibilité aux anti-agrégants, conduisant au développement de l'athérosclérose accélérée et aux phénomènes thrombotiques potentialisés chez les diabétiques. Les mécanismes prédominants cités par les auteurs sont :
- Le renouvellement plaquettaire accéléré,
 - L'hyperproduction de TXA₂,
 - La dyslipidémie comme facteur aggravant.

Ces mécanismes expliqueraient également la raison pour laquelle l'aspirine serait moins efficace chez les patients diabétiques, ce qui a créé le concept de « résistance à l'aspirine ».

En réalité ce terme est imparfait. En effet, il ne s'agit pas d'une résistance vraie sur le plan pharmacologique, mais de conditions biochimiques rencontrées chez les diabétiques induisant des dysfonctionnements plaquettaires, sur lesquels le traitement par aspirine n'a qu'un effet incomplet (17,59).

Entrent également en jeu dans ce processus de « résistance à l'aspirine » des variabilités interindividuelles, des facteurs génétiques et environnementaux, restant encore à explorer (17,58).

II) Aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez le patient diabétique : Etude rétrospective descriptive sur la population suivie en hôpital de jour de diabétologie à Paray le Monial

A) Objectifs de l'étude

En l'état actuel des connaissances, l'aspirine n'a pas clairement démontré son efficience concernant la prévention primaire des événements cardio-vasculaires chez les diabétiques.

Ceci est en partie lié à l'absence de résultats tirés d'études randomisées contrôlées portant sur de grandes populations. Par ailleurs, les méta-analyses publiées jusqu'alors sont fondées sur des études de puissance limitée, ne permettant pas d'être certain des résultats statistiques obtenus.

Les résultats des études ASCEND et ACCEPT-D sont donc très attendus et il est espéré qu'ils permettront d'éclaircir le positionnement des sociétés savantes.

A travers ce travail de thèse, nous avons pour objectif d'étudier de façon descriptive la prescription d'aspirine en prévention primaire, et la fréquence de survenue d'accidents cardio-vasculaires ischémiques et d'accidents hémorragiques (à considérer comme potentiellement iatrogènes), chez des patients diabétiques.

- Le premier objectif de notre étude était de décrire au sein de la population étudiée, le nombre de patients traités par aspirine en prévention primaire, et le nombre de patients non traités alors qu'il existe une indication selon les recommandations de l'HAS-ANSM de juin 2012.
- Le second objectif était de décrire dans les deux groupes cités ci-dessus, l'incidence d'événements :
 - Cardio-vasculaires ischémiques :
 - Coronariens
 - Cérébro-vasculaires : Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire
 - Autres : ischémies aiguës de membre inférieur, ischémies ophtalmologiques....
 - Fatals et non fatals
 - Hémorragiques :
 - Gastro-intestinaux
 - Intracrâniens
 - Autres
 - Fatals et non fatals
- Le troisième objectif était de décrire s'il existait entre les deux groupes une différence en terme de fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques et d'accidents hémorragiques, afin de rechercher une éventuelle association entre le traitement par aspirine en prévention primaire et la fréquence de survenue de ces événements.

B) Méthodes

1) Population d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective. La population d'étude comportait l'ensemble des patients suivis au moins une fois en Hôpital de Jour de Diabétologie du centre Hospitalier de Paray-le-Monial, se trouvant en situation de prévention primaire cardio-vasculaire, entre le 20 juin 2012 et le 30 avril 2016.

L'hôpital de Jour de Diabétologie du centre hospitalier de Paray-le Monial (HJD) est un service rattaché à celui de Médecine Interne- orientation Diabétologie. Les médecins du service travaillent conjointement dans le service d'hospitalisation classique et l'HJD, qui ouvre de façon bi-hebdomadaire.

Ce service d'HJD dispose de six lits ; les patients sont adressés par leur médecin traitant ou déjà suivis pour leur diabète par un médecin du service.

Le but de cet HJD est de proposer :

- Des ateliers d'éducation thérapeutique, un entretien diététique individuel,
- La réalisation d'un bilan paraclinique annuel dans le cadre du suivi du diabète : rétinophotographies, biologie, électrocardiogramme, doppler des troncs supra-aortiques (tous les cinq ans ou plus souvent si nécessaire), et avis spécialisés si nécessaire.
- Si besoin, adaptations thérapeutiques du traitement anti-diabétique et/ou optimisation de la prise en charge des facteurs de risque associés.

Tous les patients ont été inclus selon le principe de non-opposition à l'étude de leur dossier médical.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients suivis en HJD entre le 20 juin 2012 (date d'ouverture de l'hôpital de jour de Diabétologie) et le 30 avril 2016 (date d'édition du listing de dossiers à étudier).
- Patients ayant des critères de traitement par aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire selon les recommandations HAS-ANSM de juin 2012.

Les critères d'exclusion comportaient :

- Les patients traités par aspirine dans une autre indication que la prévention primaire cardio-vasculaire (prévention secondaire par exemple),
- Les patients non traités par aspirine en prévention primaire en l'absence d'indication selon les recommandations HAS-ANSM.

Pour rappel, les critères des recommandations HAS-ANSM sont cités ci-dessous. La présence d'un ou plus de ces critères doit faire considérer le patient diabétique comme étant « à risque cardio-vasculaire élevé », et envisager la prescription d'aspirine en prévention primaire à faible dose :

- Micro-albuminurie confirmée ou protéinurie
- Maladie coronarienne silencieuse documentée
- Au moins deux facteurs de risque cardio-vasculaire (FDRCV) parmi les suivants :
 - o Age > 50 ans pour les hommes, > 60 ans pour les femmes
 - o Durée de diabète > 10 ans dans les 2 sexes (> 15 ans pour les diabétiques de type 1)
 - o Hypertension artérielle
 - o Tabagisme
 - o Dyslipidémie
 - o Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce
- Risque cardio-vasculaire fatal calculé > 5% à 10 ans si un score de risque est utilisé.

2) Schéma d'étude

Cette étude observationnelle descriptive, repose sur une cohorte rétrospective correspondant à la population sus-décrite.

Elle est basée sur l'étude des dossiers médicaux hospitaliers des patients concernés. Le listing des dossiers a débuté à l'ouverture du service d'HJD, jusqu'au 30 avril 2016, soit sur une durée de 3,9 ans.

Les dossiers ont été étudiés de mai 2016 à février 2017, afin de recueillir de façon transversale les paramètres étudiés concernant les caractéristiques des patients et les événements éventuels.

3) Critères d'évaluation

Les paramètres recueillis concernant les caractéristiques des groupes étudiés étaient :

- L'âge,
- Le sexe,
- Le type de diabète : type 1 ou type 2,
- La durée d'évolution du diabète :
 - o inférieure ou supérieure à 10 ans pour les diabètes de type 2,
 - o inférieure ou supérieure à 15 ans pour les diabètes de type 1,
- La présence de micro-albuminurie ou protéinurie,
- La présence de deux ou plus FDRCV associés au diabète (ceux énoncés dans la recommandation HAS-ANSM de juin 2012),
- La présence d'une coronaropathie silencieuse documentée,
- La présence d'un athérome ou sténose des troncs artériels supra aortiques (carotidiens),
- La présence de facteurs de risque d'hémorragie.

Les critères d'évaluation de survenue d'événements étaient :

- Pour les événements cardio-vasculaires ischémiques, la survenue d'un événement parmi :
 - o Événements coronariens : infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage du segment ST (STEMI et NSTEMI respectivement), l'angor instable étant considéré comme un NSTEMI), angor stable ; fatals ou non,
 - o Événements cérébro-vasculaires : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ; fatals ou non,
 - o Autres événements ischémiques, fatals ou non ; dont l'ischémie aiguë de membre inférieur.
- Pour les événements hémorragiques, la survenue d'un événement parmi :
 - o Saignement d'origine gastro-intestinale, fatals ou non,
 - o Saignements intra-crâniens, fatals ou non,
 - o Autres saignements, fatals ou non,
- N'ont pas été considérés comme événements cardio-vasculaires ischémiques car dépistés à un stade asymptomatique et non compliqué (cf. recommandations HAS-ANSM) :
 - o Les cardiopathies ischémiques silencieuses non compliquées, ayant bénéficié d'une angioplastie transluminale (ATL) ou d'une chirurgie de pontage aorto-coronaire,
 - o Les endartériectomies carotidiennes réalisées suite à la découverte d'une sténose carotidienne à risque de complication ischémique d'aval.

4) Tests statistiques

Concernant les caractéristiques des patients inclus dans chaque groupe, des tests statistiques ont été réalisés afin d'évaluer si les deux groupes différaient éventuellement pour certaines d'entre elles.

Les tests statistiques ont été réalisés par le biais du calculateur BiostaTGV (développé par une équipe de Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136, affilié à INSERM et Université Pierre et Marie Curie (UPMC)).

Les deux groupes étudiés étaient indépendants.

Pour les caractéristiques en lien avec des variables quantitatives continues, nous avons utilisé le test de Student.

Pour les données en lien avec des variables qualitatives nominales, le test du Khi-deux a été utilisé lorsque les effectifs dépassaient 5, ou le test exact de Fisher si les effectifs étaient inférieurs ou égaux à 5.

Dans le cadre du troisième objectif de ce travail de thèse, des tests statistiques ont été réalisés afin de décrire s'il existait une différence entre les groupes traité et non traité par aspirine concernant la survenue d'accidents cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques, en prévention primaire. La finalité était de rechercher s'il existait une association entre la fréquence de survenue des événements ischémiques et hémorragiques, et le traitement par aspirine.

Nous avons également utilisé pour cela les tests du Khi-deux et de Fisher, selon les conditions sus-décrites. Les résultats ont été obtenus grâce au calculateur BiostaTGV.

L'hypothèse nulle H_0 était qu'il n'y avait pas de lien entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques.

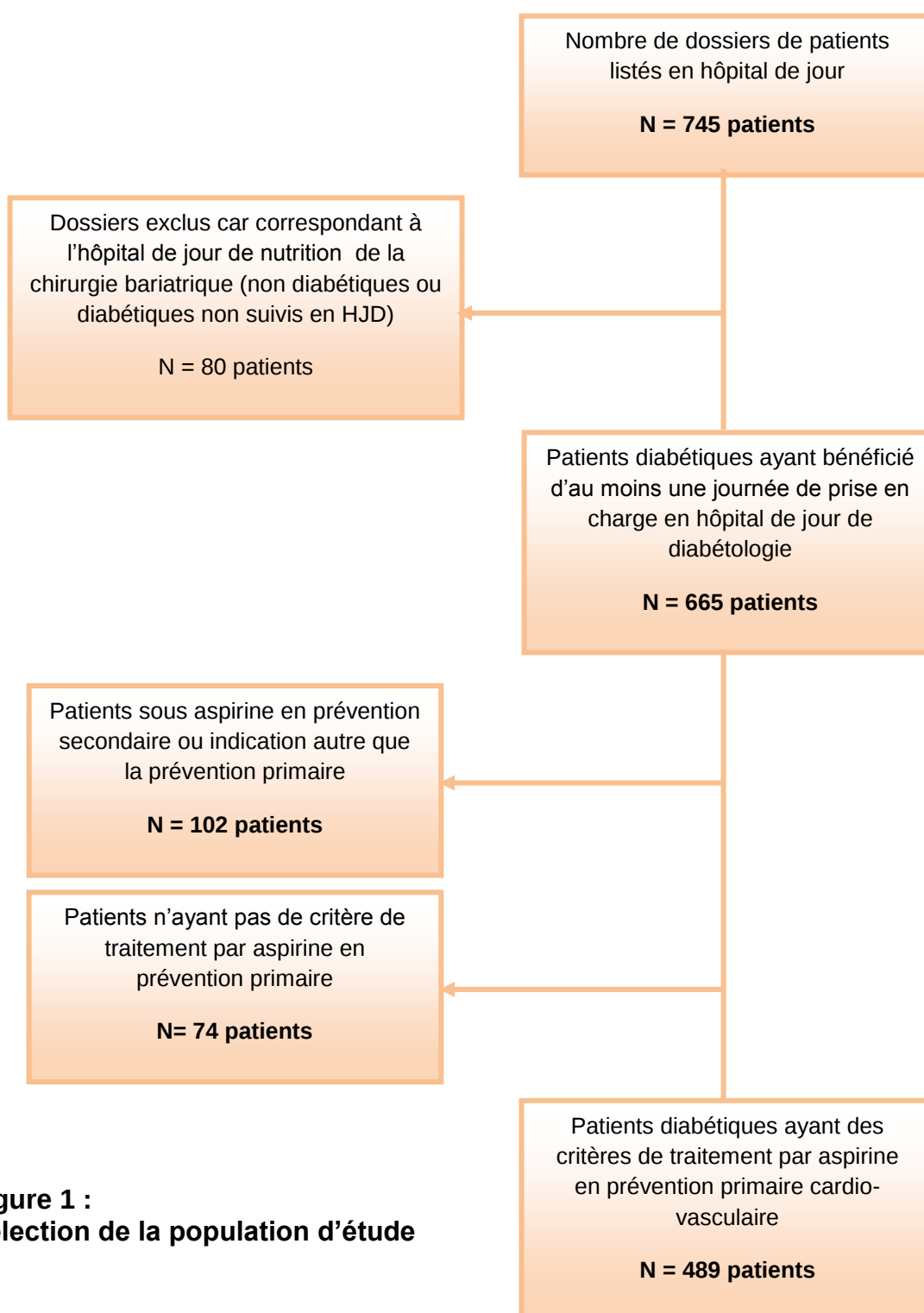
L'hypothèse alternative H_1 était qu'il existait un lien entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques.

Le risque de première espèce (α) a été fixé à 5%.

C) Résultats

1) Sélection de la population d'étude

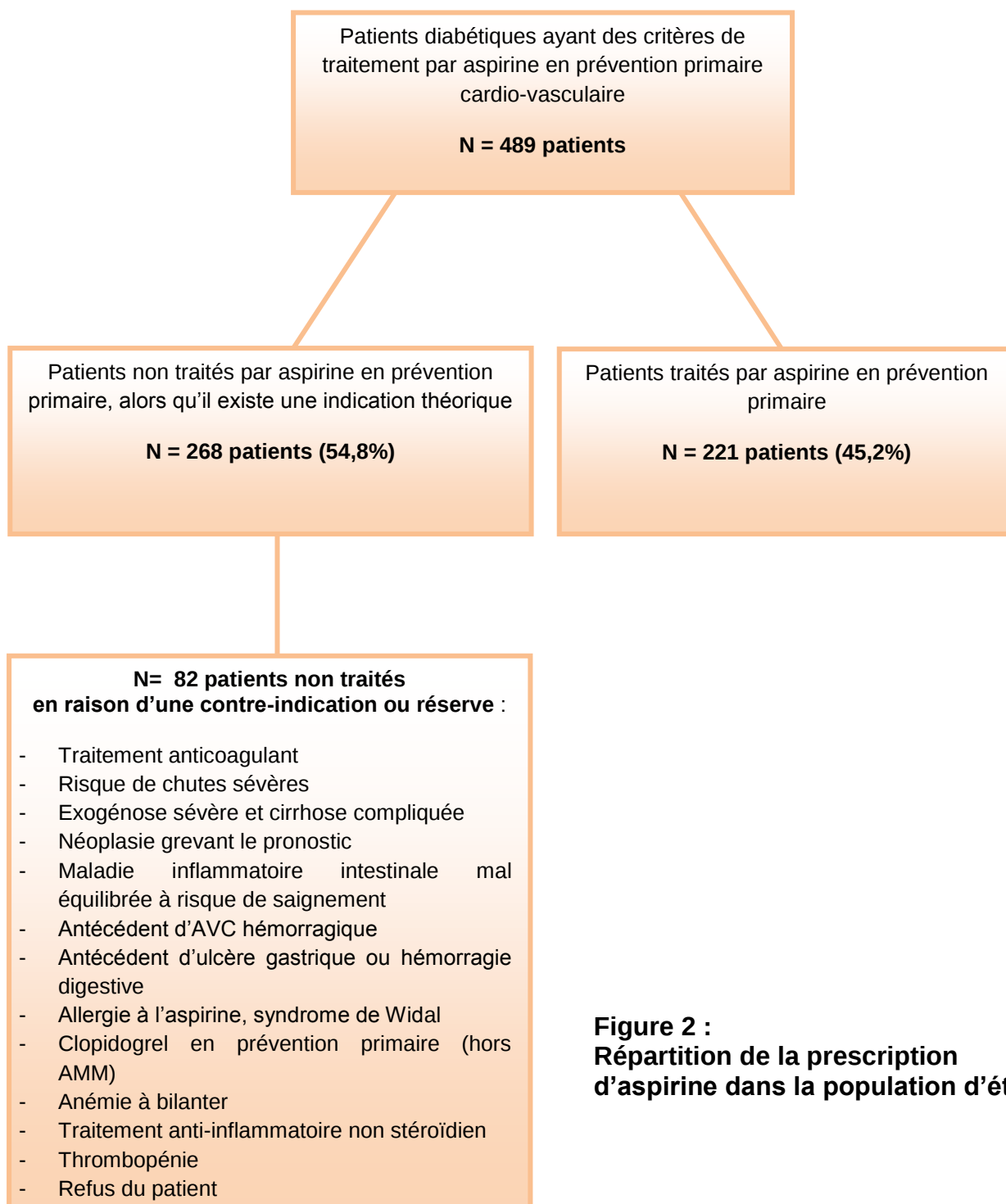
La figure 1 décrit la procédure de sélection des dossiers des patients selon les critères d'exclusion. Ceci a permis de sélectionner la population de patients diabétiques suivis en HJD correspondant aux critères de prescription d'aspirine en prévention primaire selon les recommandations HAS-ANSM :



2) Description de la prescription d'aspirine chez les patients ayant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire

Parmi la population de patients suivis en HJD à Paray le Monial, 489 patients présentaient des critères justifiant d'une prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire selon les recommandations HAS-ANSM de 2012.

La figure 2 décrit la répartition de la prescription d'aspirine dans cette population d'étude, et pour une partie de ceux qui ne sont pas traités les contre-indications ou réserves éventuelles :



**Figure 2 :
Répartition de la prescription
d'aspirine dans la population d'étude**

Le tableau 1 rapporte les caractéristiques des groupes traité par aspirine et non traité.

Les doses d'aspirine prescrites dans le groupe traité en prévention primaire variaient de 75 à 300 mg par jour.

On constatait :

- Une durée d'évolution du diabète qui semblait plus longue dans le groupe sous aspirine versus celui non traité : 52% de diabétiques de type 2 depuis plus de 10 ans dans le groupe sous aspirine versus 32,1% dans le groupe non traité,
- Une atteinte rénale avec micro-albuminurie ou protéinurie plus fréquente dans le groupe traité (34,4%) versus non traité (25,7%), avec une différence significative ($p = 0,04$),
- La présence d'athérome carotidien non sténosant semblait plus fréquente chez les patients du groupe traité par aspirine : 63,8 % des patients versus 21,6% dans le groupe non traité (et tous les patients du groupe non traité porteurs d'un athérome carotidien présentaient au moins deux FDRCV associés au diabète). La présence d'une sténose carotidienne semblait également plus fréquente dans le groupe traité par aspirine en comparaison avec le groupe non traité : 16,3% versus 1,5% respectivement (cf détail infra).
- 4 patients porteurs d'une sténose carotidienne ont subi une endarteriectomie en prévention d'un événement thrombo-embolique d'aval, et étaient depuis traités par aspirine (non détaillé dans le tableau),
- Chez 7 patients, il a été dépisté une coronaropathie silencieuse, ayant motivé la réalisation d'une angioplastie transluminale, et donc la prescription d'aspirine. Les deux groupes diffèrent logiquement de façon significative pour cette caractéristique ($p = 0,003$),
- Dans le groupe non traité, il semblait y avoir davantage de patients présentant des facteurs de risque hémorragiques : 28,4% des patients, versus 10% des patients du groupe sous aspirine. Ceci explique une partie de l'abstention thérapeutique dans ce groupe.

Dans le groupe traité par aspirine (N= 221 patients), 209 patients présentaient au moins deux FDRCV associés au diabète. Pour les 12 patients ayant moins de deux FDRCV associés, les motifs de prescription d'aspirine à dose anti-agrégante étaient :

- Présence d'un athérome carotidien, non sténosant (10 patients, dont un présentant également une micro-albuminurie, et un diabétique de type 1 évoluant depuis plus de 15 ans),
- Présence d'une micro-albuminurie isolée (1 patient),
- Traitement par aspirine à faible dose au long cours suite à un épanchement péricardique de cause indéterminée (indication posée par cardiologue),

Chez de nombreux patients de ce groupe, les critères de prescription d'aspirine étaient multiples.

Dans le groupe non traité par aspirine, 4 patients étaient porteurs d'un athérome carotidien sténosant. Pour deux d'entre eux (sténose à 30% et 40% de la carotide interne gauche) l'explication de l'abstention thérapeutique n'a pas été retrouvée dans leurs dossiers ; l'un des patients se trouvait déjà sous anti-vitamine K au long cours ; un autre sous clopidogrel (explication non retrouvée).

	GROUPE TRAITE PAR ASPIRINE, N = 221 PATIENTS	GROUPE NON TRAITE N = 268 PATIENTS	p-value
AGE MOYEN	67,8 ans	66,8 ans	NS (p=0,27)
SEXE	54,3 % d'hommes 45,7% de femmes	49,3% d'hommes 50,7% de femmes	NS (p=0,27)
DIABETE TYPE 2/TYPE 1	Type 2 : 219 patients (99,1%) Type 1 : 1 patient (0,45%) 1 diabète non typé (0,45%)	Type 2 : 262 patients (97,8%) Type 1 : 6 patients (2,2%)	NS (p=0,25) type 2 NS (p=0,13) type 1
DUREE D'EVOLUTION ≥ 10 ans pour type 2 ≥ 15 ans pour type 1	Type 2 ≥ 10 ans : 115 patients (52%) Type 1 ≥ 15 ans : 1 patient (0,45%)	Type 2 ≥ 10 ans : 86 patients (32,1%) Type 1 ≥ 15 ans : 3 patients (1,1%)	NS (p=8,13) ≥ 10 ans NS (p=0,63) ≥ 15 ans
MICROALBUMINURIE OU PROTEINURIE	76 patients (34,4%)	69 patients (25,7%)	p = 0,04
PRESENCE DE ≥ 2 FDRCV ASSOCIES	209 patients (94,6%)	259 patients (96,6%)	NS (p=0,26)
CORONAROPATHIE SILENCIEUSE DOCUMENTEE	7 patients (3,2%)	0 patient (0%)	p = 0,003
ATHEROME CAROTIDIEN STENOSE CAROTIDIENNE	141 patients : athérome (63,8%) 36 patients : sténose carotidienne (16,3%)	58 patients : athérome (21,6%) 4 patients : sténose carotidienne (1,5%)	NS (p=3,57) athérome NS (p=1,18) sténose
PRESENCE DE FDR HEMORRAGIQUES	22 patients (10%)	76 patients (28,4%)	NS (p=4,20)

TABLEAU 1 : Caractéristiques des groupes étudiés

NS = non significatif

3) Événements cardio-vasculaires ischémiques et événements hémorragiques

a) Incidence d'événements cardio-vasculaires ischémiques

Parmi les 489 patients inclus dans cette cohorte rétrospective, les événements cardio-vasculaires ischémiques suivants se sont produits :

- Dans le groupe traité par aspirine (N = 221 patients) : 10 événements CV ischémiques, soit 4,55 % des patients de ce groupe :
 - 6 événements coronariens, soit 2,7% des patients du groupe :
 - 2 patients (hommes) ont présenté un angor stable, chacun a bénéficié d'une revascularisation par ATL
 - 4 infarctus du myocarde :
 - 3 patients (femmes) ont présenté un NSTEMI, deux d'entre elle ont bénéficié d'une revascularisation par ATL et l'une par triple pontage aorto-coronarien,
 - 1 patient (femme) a présenté un STEMI, revascularisé par ATL,
 - 3 événements cérébro-vasculaires, soit 1,4% des patients du groupe :
 - 1 patient (homme) a présenté un accident ischémique transitoire,
 - 2 patients (femmes) ont présenté un AVC ischémique,
 - 1 ischémie subaiguë de membre inférieur (femme), revascularisée par angioplastie, soit 0,45% des patients du groupe,
 - 0 événement cardio-vasculaire ischémique fatal
- Dans le groupe non traité par aspirine (N = 268 patients) : 12 événements CV ischémiques, soit 4,47% des patients du groupe :
 - 8 événements en lien avec une coronaropathie, soit 3% des patients du groupe :
 - 5 infarctus du myocarde :
 - 3 patients (2 hommes, 1 femme) ont présenté un NSTEMI, chacun a bénéficié d'une revascularisation par ATL,
 - 1 patient (femme) a présenté un STEMI, qui a bénéficié d'une revascularisation par ATL,
 - 1 patient (femme) a présenté un IDM, dont les caractéristiques et possibilités de revascularisation éventuelles n'ont pas été retrouvées,
 - 3 événements en lien avec des complications secondaires à une cardiopathie ischémique :
 - 1 patient (homme) a présenté un trouble conducteur grave (bloc auriculo-ventriculaire de type 3), lié à une cardiopathie ischémique,
 - 1 patient (homme) a présenté un épisode de décompensation cardiaque sévère, liés à une cardiopathie ischémique sous-jacente,

- 1 patient (femme) a présenté une décompensation cardiaque et arrêt cardio-respiratoire fatal, dont la part ischémique ne peut être éliminée (pas de coronarographie réalisée) = 1 événement fatal (cause mixte probable), soit 0,37% des patients du groupe,
- 3 événements cérébro-vasculaires, soit 1,1% des patients du groupe :
 - 1 patient (homme) a présenté un AIT,
 - 1 patient (femme) a présenté un AVC ischémique,
 - 1 patient (homme) a présenté un AVC ischémo-hémorragique,
- 1 événement ischémique ophtalmologique, soit 0,37% des patients du groupe : 1 patient (femme) a présenté une névrite optique ischémique antérieure, dont le bilan ne retrouve qu'une cause artériosclérotique sous-jacente.

Le tableau 2 rapporte de façon synthétisée les incidences d'événements cardio-vasculaires ischémiques survenus dans les deux groupes.

b) Incidence d'événements hémorragiques

Dans la cohorte étudiée, se sont produits les événements hémorragiques suivants :

- Dans le groupe traité par aspirine (N = 221 patients) : 3 événements hémorragiques, soit 1,35 % des patients du groupe :
 - o 2 événements hémorragiques gastro-intestinaux, soit 0,9% des patients du groupe :
 - 1 épisode de rectorragies non déglobulisantes, sur rectite et fistule recto-prostatique, chez un patient (homme) sous anti-coagulant au long cours associé à l'aspirine,
 - 1 épisode d'hématémèse déglobulisante sur varices œsophagiennes, ayant nécessité une hémostase endoscopique, chez un patient (homme) au terrain cirrhotique,
 - o 0 événement hémorragique intra-crânien,
 - o 1 événement hémorragique autre (homme) : syndrome hémorragique et hématome post-opératoire surinfecté (pancréatectomie), ayant occasionné le décès (cause mixte car syndrome de détresse respiratoire aiguë associé au problème hémorragique) = 1 événement hémorragique fatal, soit 0,45% des patients du groupe.
- Dans le groupe non traité (N = 268 patients) : 3 événements hémorragiques, soit 1,1% des patients du groupe :
 - o 1 événement hémorragique gastro-intestinal (homme), soit 0,37% des patients du groupe : saignement déglobulisant sur chute d'escarre post-chirurgie rectale,
 - o 1 événement hémorragique intra-crânien (homme), soit 0,37% des patients du groupe : AVC ischémo-hémorragique,
 - o 1 événement hémorragique autre, soit 0,37% des patients du groupe :
 - 1 patient (femme) a présenté un hématome déglobulisant et ayant nécessité un drainage chirurgical, cette patiente étant sous anti-coagulant au long cours,
 - o 0 événement hémorragique fatal.

On observait chez les deux patients ayant présenté un saignement d'origine gastro-intestinale dans le groupe traité par aspirine, qu'il existait un facteur de risque hémorragique (traitement anticoagulant et cirrhose respectivement) associé au traitement par aspirine.

Le tableau 2 rapporte de façon synthétisée les incidences d'événements hémorragiques survenus dans les deux groupes.

	GROUPE TRAITE PAR ASPIRINE, N = 221 PATIENTS	GROUPE NON TRAITE PAR ASPIRINE, N = 268 PATIENTS	p-value
Evénements CV ischémiques totaux	4,55% (10)	4,47% (12)	p = 0,98 (NS)
- Coronariens	2,7% (6)	3% (8)	p = 0,86 (NS)
- Cérébro-vasculaires	1,4% (3)	1,1% (3)	p = 1 (NS)
- Autres	0,45% (1)	0,37% (1)	NC
Dont événements fatals	0%	0,37% (1)	NC
Evénements hémorragiques totaux	1,35% (3)	1,1% (3)	p = 1 (NS)
- Gastro-intestinaux	0,9% (2)	0,37% (1)	NC
- Intra-crâniens	0%	0,37% (1)	NC
- Autres	0,45% (1)	0,37% (1)	NC
Dont événements fatals	0,45% (1)	0%	NC

Les pourcentages correspondent aux taux d'incidence des événements survenus dans chacun des groupes pendant la période d'étude.

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'événements brut.

NS = non significatif. NC = non calculé (effectifs d'événements trop faibles et étiologies mixtes vraisemblables)

Tableau 2 : Incidence des événements cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques, dans les groupes étudiés.

c) Comparaison des événements cardio-vasculaires ischémiques entre les groupes traité et non traité

Les figures 3 et 4 montrent respectivement la répartition des événements ischémiques dans le groupe traité par aspirine en prévention primaire et celui non traité :

Figure 3 : Événements cardio-vasculaires ischémiques dans le groupe traité par aspirine

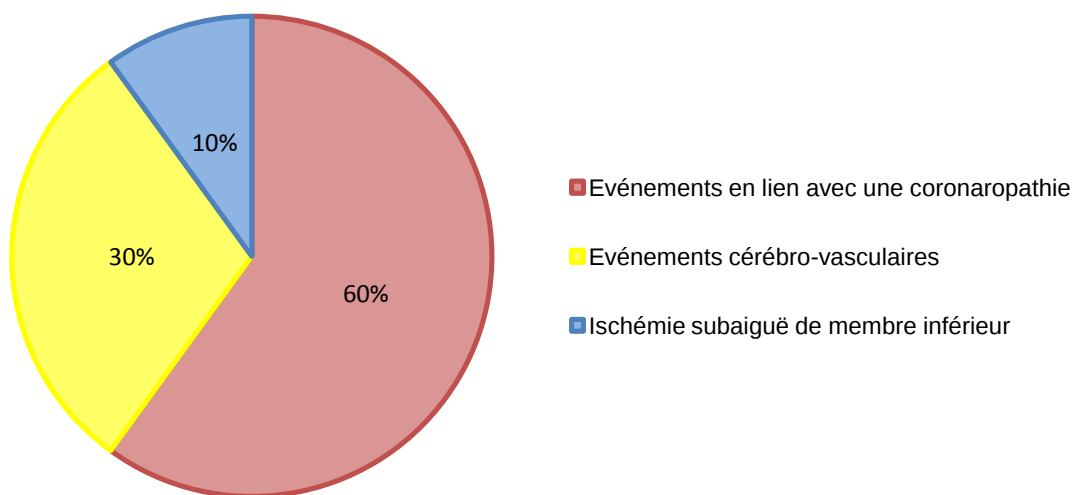
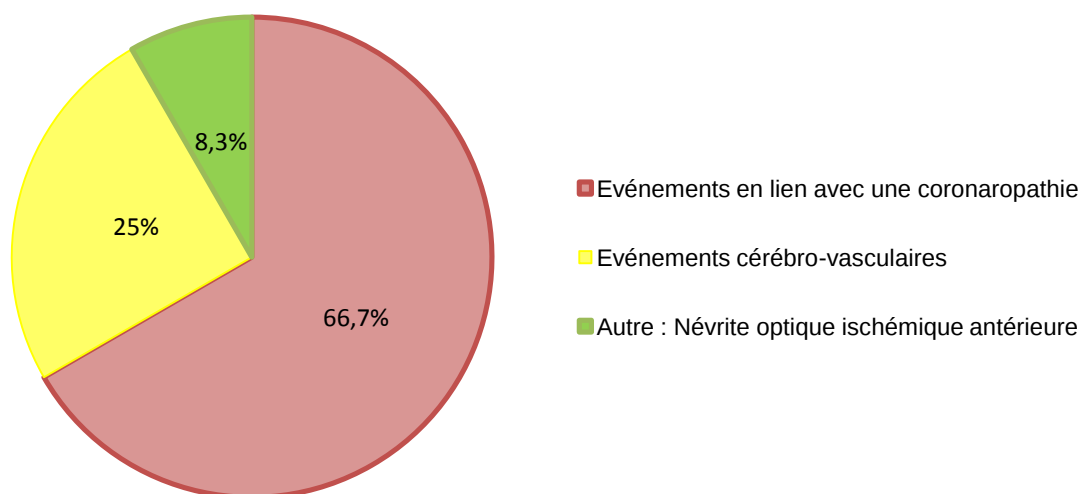


Figure 4 : Événements cardio-vasculaires ischémiques dans le groupe non traité



Il n'y a pas eu d'événement en lien avec une ischémie de membre inférieur dans le groupe non traité ; mais un événement ischémique ophtalmologique.

On rappelle qu'il s'est produit un événement cardiaque fatal dont la part coronarienne ne peut être éliminée dans le groupe non traité ; aucun événement cardio-vasculaire fatal n'a été recensé dans le groupe traité par aspirine.

- *Comparaison des groupes pour les événements cardio-vasculaires ischémiques totaux :*

Le tableau de contingence des fréquences observées d'événements cardio-vasculaires ischémiques dans chacun des groupes est le suivant (tableau 3) :

Tableau 3	événement	pas d'événement	total général
aspirine	10	211	221
pas traité	12	256	268
total général	22	467	489

Les tests statistiques réalisés montraient un Khi-deux = 0,00063, le khi-deux fixé à un seuil d'erreur de 5% étant égal à 3,84146 ; et une p-value = 0.97997.

Ainsi, le résultat obtenu dans notre population d'étude ne permettait pas de rejeter l'hypothèse nulle, ni de conclure à une association entre le traitement par aspirine en prévention primaire et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques totaux.

- *Comparaison des groupes pour les événements ischémiques coronariens :*

Le tableau de contingence des fréquences observées d'événements coronariens dans chacun des groupes est le suivant (tableau 4) :

Tableau 4	événement	pas d'événement	total général
aspirine	6	215	221
pas traité	8	260	268
total général	14	475	489

Les tests statistiques réalisés montraient un Khi-deux = 0,03178, le khi-deux fixé à un seuil d'erreur de 5% étant égal à 3,84146 ; et une p-value = 0.85850.

Ainsi, le résultat obtenu dans notre population d'étude ne permettait pas de conclure à une association entre le traitement par aspirine en prévention primaire et la fréquence de survenue d'événements coronariens, car l'hypothèse nulle n'est pas rejetée.

- *Comparaison des groupes pour les événements ischémiques cérébro-vasculaires :*

Le tableau de contingence des fréquences observées d'événements ischémiques cérébro-vasculaires dans chacun des groupes est le suivant (tableau 5) :

Tableau 5	événement	pas d'événement	total général
aspirine	3	218	221
pas traité	3	265	268
total général	6	483	489

Ici, le test statistique utilisé était le test exact de Fisher.

Les calculs réalisés montraient une p value = 1 avec un Odds Ratio = 1.2151 (IC à 95% [0.1611 ; 9.1661]), donc la p-value était supérieure au seuil de 0.05 (y compris dans les valeurs extrêmes de l'intervalle de confiance).

Ainsi, le résultat obtenu dans notre population d'étude ne permettait pas de rejeter l'hypothèse nulle, ni de conclure à une association entre le traitement par aspirine en prévention primaire et la fréquence de survenue d'événements ischémiques cérébro-vasculaires.

Il n'a pas été réalisé de comparaisons statistiques concernant les événements ischémiques fatals car ils ont été trop rares et d'étiologie trop imprécise (un événement ischémique fatal potentiel dans le groupe non traité, aucun événement ischémique fatal dans le groupe traité par aspirine), pour considérer les résultats statistiques comme valides.

- Comparaison des groupes pour les événements ischémiques selon le sexe :

Tableau 6		Hommes (N=252)		Femmes (N=237)	
Groupe de traitement		Aspirine (N=120)	Non traité (N=132)	Aspirine (N=101)	Non traité (N=136)
Événements coronariens (pourcentage)		2 événements (1,67%)	4 événements (3,03%)	4 événements (3,96%)	4 événements (2,94%)
		p = 0,69		p = 0,73	
Événements cérébro-vasculaires (pourcentage)		1 événement (0,83%)	2 événements (1,52%)	2 événements (1,98%)	1 événement (0,73%)
		p = 1		p = 0,60	

A la lecture de ce tableau, on observe en termes de pourcentages de prévalence, qu'il s'est produit moins d'événements coronariens et cérébro-vasculaires ischémiques chez les hommes traités par aspirine en prévention primaire versus non traités.

En revanche, pour les femmes on observe davantage d'événements coronariens et cérébro-vasculaires ischémiques dans le groupe traité par aspirine par rapport au groupe non traité.

Afin de rechercher une association entre le traitement par aspirine et la survenue d'événements ischémiques, nous avons utilisé le test exact de Fisher dans chaque sous-groupe de sexe et pour chaque type d'événement :

- Chez les hommes : on ne pouvait pas conclure sur la présence ou non d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements coronariens (p-value : 0.6859 ; Odds Ratio : 0.5436 avec un IC à 95% [0.0484 ; 3.8728]) et d'événements cérébro-vasculaires (p-value : 1 ; Odds Ratio : 0.5475 avec un IC à 95% [0.0092 ; 10.6427]),
- Chez les femmes : on ne pouvait pas conclure sur la présence ou non d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements coronariens (p-value : 0.7262 ; Odds Ratio : 1.359 avec un IC à 95% [0.2467 ; 7.4875]) et cérébro-vasculaires (p-value : 0.6027 ; Odds Ratio : 2.2619 avec un IC à 95% [0.1164 ; 134.7262]).

d) Comparaison des critères de prescription selon la HAS-ANSM entre les patients ayant fait un événement ischémique

Dans le groupe traité par aspirine, il s'est produit 10 événements ischémiques :

- Tous les patients ayant présenté un événement ischémique dans ce groupe présentaient au moins 2 FDRCV associés au diabète (comme décrit dans les recommandations de l'HAS-ANSM), soit 100% des patients ayant fait un événement dans ce groupe,
- 4 patients présentaient une micro-albuminurie ou protéinurie, soit 40% des patients ayant fait un événement dans ce groupe,
- 7 patients étaient porteurs d'athérome carotidien, soit 70% des patients ayant fait un événement dans ce groupe :
 - o 5 patients : athérome non sténosant,
 - l'un d'entre eux a présenté un événement cérébro-vasculaire (AVC ischémique sur thrombose de l'artère carotide interne droite, donc évolutivité méconnue, sous aspirine),
 - les quatre autres patients ont présenté un événement coronarien,
 - o 2 patients étaient porteurs d'un athérome carotidien sténosant :
 - l'un a présenté un événement cérébro-vasculaires (AVC ischémique en lien avec une évolutivité de la sténose, sous aspirine)
 - l'autre patient a présenté un événement coronarien
- Aucun patient n'avait été dépisté comme porteur d'une maladie coronarienne silencieuse
- Le risque cardio-vasculaire fatal à 10 ans n'était pas rapporté dans les dossiers médicaux
- Un des patients ayant présenté un événement ischémique sous aspirine en prévention primaire présentait un facteur de risque hémorragique (traitement anticoagulant au long cours). Soit 10% des patients ayant fait un événement ischémique dans ce groupe qui présentait un facteur de risque d'hémorragie.

Dans le groupe non traité, il s'est produit un événement ischémique chez 12 patients :

- Tous les patients ayant présenté un événement ischémique présentaient au moins 2 FDRCV associés au diabète, soit 100% des patients ayant fait un événement dans ce groupe,
- 2 patients présentaient une micro-albuminurie, soit 16,7% des patients ayant fait un événement dans ce groupe
- 3 patients étaient porteurs d'athérome carotidien, non sténosant, soit 25% des patients ayant fait un événement dans ce groupe :
 - l'un d'entre eux a présenté un événement cérébro-vasculaires (AVC ischémo-hémorragique)
 - les deux autres patients ont présenté un événement coronarien
- Aucun patient n'a été dépisté comme porteur d'une maladie coronarienne silencieuse
- Le risque cardio-vasculaire fatal à 10 ans n'a pas été rapporté dans les dossiers médicaux

- 4 des patients ayant présenté un événement ischémique dans ce groupe n'étaient pas traités du fait de la présence d'un facteur de risque hémorragique (soit 33,3% des patients ayant fait un événement dans ce groupe) : 3 d'entre eux étant traités par anticoagulants, et l'un présentant une exogénose sévère (potentielle insuffisance hépatique sous-jacente).

En observant la répartition des critères de prescription de la HAS-ANSM dans la population des patients ayant fait un événement, on remarque qu'elle est relativement comparable à celle décrite sur la population d'étude totale (cf tableau 1), avec :

- Davantage de patients présentant une atteinte rénale du diabète et/ou un athérome carotidien dans le groupe traité par aspirine en prévention primaire,
- Davantage de patients présentant des facteurs de risque d'hémorragie dans le groupe non traité.

e) Comparaison des événements hémorragiques entre les groupes traité et non traité

Les figures 5 et 6 montrent respectivement la répartition des événements hémorragiques dans le groupe traité par aspirine en prévention primaire et celui non traité, sachant que 3 événements hémorragiques se sont produits dans chacun des groupes.

Figure 5 : Evénements hémorragiques dans le groupe traité par aspirine

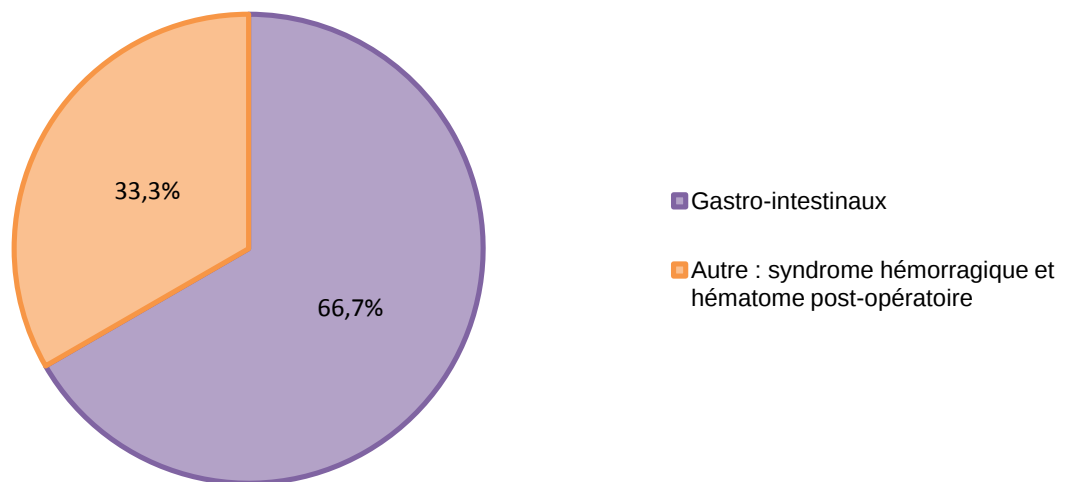
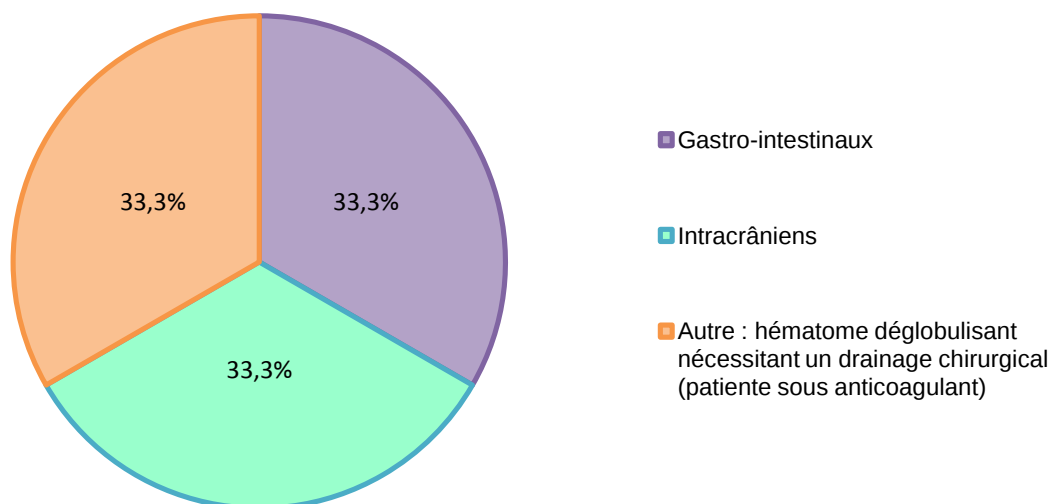


Figure 6 : Evénements hémorragiques dans le groupe non traité



Il ne s'est pas produit de saignement intracrânien dans le groupe traité par aspirine.

Un événement hémorragique fatal (cause mixte) s'est produit dans le groupe traité par aspirine : syndrome hémorragique et complications d'hématome post-opératoire. Aucun événement hémorragique fatal n'a été retrouvé dans le groupe non traité par aspirine.

Le faible nombre d'événements hémorragiques survenus limite la validité de comparaison des groupes sur ce critère.

Le tableau de contingence des fréquences observées d'événements hémorragiques dans les deux groupes étudiés est le suivant (tableau 7) :

Tableau 7	événement	pas d'événement	total général
aspirine	3	218	221
pas traité	3	265	268
total général	6	483	489

Le test statistique utilisé était le test exact de Fisher.

Les calculs réalisés montraient une p value = 1 avec un Odds Ratio = 1.2151 (IC à 95% [0.1611 ; 9.1661]), donc la p-value est supérieure au seuil de 0.05 (y compris dans les valeurs extrêmes de l'intervalle de confiance).

Ainsi, le résultat obtenu dans notre population d'étude ne permettait pas de conclure à une association entre le traitement par aspirine en prévention primaire et la fréquence de survenue d'événements hémorragiques, car l'hypothèse nulle n'était pas rejetée.

Il n'a pas été réalisé de comparaisons statistiques concernant les événements hémorragiques fatals car ils ont été trop rares et d'étiologie mixte (1 événement hémorragique fatal mais décès plurifactoriel) dans le groupe traité par aspirine, aucun événement hémorragique fatal dans le groupe non traité. Ainsi, il n'aurait pas été possible de considérer les résultats statistiques comme valides.

III) Discussion

Les résultats de notre étude ont montré que parmi les patients suivis en HJD, moins de la moitié de ceux présentant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire (selon les recommandations HAS-ANSM) bénéficiaient de ce traitement.

Nous avons recensé les événements cardio-vasculaires ischémiques et hémorragiques survenus chez les patients présentant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire, répartis entre les groupes traité par aspirine et non traité. Les tests statistiques réalisés à partir des événements survenus dans notre population d'étude n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques ni d'événements hémorragiques.

A) Survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques

A titre comparatif, les deux études menées en population exclusivement diabétique en situation de prévention primaire ont montré les incidences d'événements ischémiques suivantes :

- Dans l'étude JPAD (43):
 - Dans le groupe aspirine : 5,4 % des patients ont présenté un événement athérosclérotique (critère composite d'IDM fatals ou non, AVC fatals ou non, artériopathie périphérique), et 0,08% des patients de ce groupe ont présenté un événement athérosclérotique fatal. Les prévalences d'événements coronariens et cérébro-vasculaires étaient de 2,2% et 2,2% respectivement.
 - Dans le groupe non traité : 6,7% des patients ont présenté un événement athérosclérotique, et 0,8% un événement athérosclérotique fatal. Les prévalences d'événements coronariens et cérébro-vasculaires étaient de 2,7% et 2,5% respectivement.

Notre étude retrouve en terme de prévalence d'événements ischémiques des résultats plutôt proches de ceux de l'étude JPAD. Peu d'événements fatals ont été enregistrés au sein de notre étude, comme dans cette étude japonaise, limitant la réalisation de comparaisons valides à leur propos.

- Dans l'étude POPADAD (15) :
 - Dans le groupe traité par aspirine : 18,2% des patients ont présenté un événement en lien avec le critère de jugement principal (composite de décès coronariens ou en lien avec une pathologie cérébro-vasculaire, IDM et AVC non fatals, amputation supra-malléolaire pour ischémie aiguë de membre inférieur), et 6,7% des patients ont présenté un événement coronarien ou cérébro-vasculaire fatal. Les prévalences d'événements coronariens et cérébro-vasculaires étaient de 14,1% et 8,1% respectivement.

- Dans le groupe sous placebo : 18,3% des patients ont présenté un événement en lien avec le critère de jugement principal, dont 5,5% du groupe un événement coronarien ou cérébro-vasculaire fatal. Les prévalences d'événements coronariens et cérébro-vasculaires étaient de 12,9% et 10,9% respectivement.

Les taux de prévalence d'événements ischémiques sont nettement plus importants dans l'étude POPADAD que dans notre étude. Ces divergences peuvent s'expliquer par plusieurs points :

- Les patients qui ont été inclus dans cette étude peuvent être considérés comme à risque cardio-vasculaire proportionnellement plus élevé que ceux de notre étude, dans la mesure où ils étaient tous porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs asymptomatique. Cette artériopathie périphérique est connue pour être fréquemment associée à d'autres atteintes athérosclérotiques, notamment coronarienne ou cérébro-vasculaire. Ceci pourrait donc expliquer la plus forte prévalence d'événements enregistrés dans cette population.
 - La durée de suivi de l'étude POPADAD a été de 8 ans, alors que notre étude a enregistré les événements sur une période de 4 ans. Il paraît donc logique qu'il se soit produit plus d'événements lorsque ces derniers ont été enregistrés sur une plus longue période.
 - Les biais de notre étude sont détaillés dans le paragraphe C, et ont pu participer à une sous-estimation du nombre d'événements survenus.
- Concernant les méta-analyses, seule celle de Zhang et al. (48) précisait les taux d'incidence d'événements cardio-vasculaires : 11,1% des patients du groupe traité par aspirine ont présenté un événement CV majeur (critère composite de la mortalité cardio-vasculaire, IDM et AVC non fatals), versus 12,1% dans le groupe contrôle.

Pour les IDM fatals ou non, l'incidence s'élevait à 6,7% dans le groupe aspirine, contre 7,7% dans le groupe contrôle ; et pour les AVC fatals ou non : 3,5% dans le groupe aspirine, versus 4,0% dans le groupe contrôle. La mortalité CV atteignait 6,4% des patients du groupe traité par aspirine, 7,0% des patients du groupe contrôle.

Ainsi, les incidences d'événements CV (critère composite ou IDM et AVC étudiés indépendamment) paraissent nettement supérieures dans la population de cette méta-analyse à celles retrouvées dans notre étude (rapport d'environ X 2 à 3). Les paramètres suivants peuvent en partie l'expliquer :

- L'inclusion de l'étude ETDRS dans cette méta-analyse, dont la population représente environ un quart de celle de la méta-analyse.
On sait qu'une partie de la population de l'étude ETDRS se trouvait en situation de prévention secondaire, car environ 10% des patients inclus avaient déjà présenté un IDM ou AVC (soit environ 370 patients), ce qui contribue à une part non négligeable des événements considérés dans cette méta-analyse (836 IDM et 416 AVC).
- L'inclusion de l'étude POPADAD, que nous avons évoquée précédemment.
- Des durées de suivi allant de 3,7 ans à 10,1 ans, donc propices à l'enregistrement de davantage d'événements.

Les tests statistiques réalisés dans notre étude n'ont pas retrouvé d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques.

Ce résultat paraît concordant avec ceux des études JPAD, POPADAD, et des méta-analyses citées au début de ce travail (12,47,48,49,50) qui n'ont pas montré de réduction significative de la morbi-mortalité cardio-vasculaire sous traitement par aspirine en prévention primaire.

Néanmoins, des paramètres incitent à considérer que notre étude ne dispose pas d'une puissance suffisante permettant d'affirmer définitivement qu'aucun lien d'association n'est à attendre entre l'aspirine et la fréquence d'événements cardio-vasculaires (détaillés dans le paragraphe C).

Nous n'avons pas calculé de risque relatif pour évaluer la réduction de risque d'événements CV sous aspirine. En effet, notre étude est à visée descriptive et ne repose donc pas sur une population d'étude spécifiquement construite afin d'obtenir des résultats statistiques valides pour cela.

Seule la méta-analyse de De Berardis et al. (38) a montré un résultat à la limite de la significativité, évoquant une réduction des événements CV, de l'ordre de 10%, chez les patients diabétiques traités par aspirine en prévention primaire.

Le point le plus distinctif de cette méta-analyse vis-à-vis des autres semble être le fait que l'étude HOT n'y a pas été incluse.

Il est possible que la population de cette étude HOT, composée de patients tous hypertendus, soit à considérer comme à risque CV supérieur du fait de l'association systématique diabète et hypertension, dans le sous-groupe qui nous intéresse pour notre travail. On sait également que l'observance au traitement par aspirine était loin d'être optimale (en fin d'étude 50% des patients randomisés dans le groupe traité par aspirine ne suivaient plus ce traitement). Ces paramètres n'ont-ils pas empêché d'obtenir des résultats significatifs dans l'étude HOT et les méta-analyses l'incluant ?

Les méta-analyses de Zhang et al. (48) et De Berardis et al. (38) ont mis en évidence dans des analyses en sous-groupe selon le sexe, une réduction significative des IDM chez les hommes diabétiques sous aspirine en prévention primaire (non retrouvée chez les femmes) ; cette tendance avait été également retrouvée dans l'étude ETDRS (41).

Par ailleurs, la méta-analyse de Zhang et al. (48) a également montré une réduction significative des AVC chez les femmes diabétiques sous aspirine en prévention primaire (non retrouvée chez les hommes).

Existerait-il un effet sexe dépendant de l'aspirine, qui orienterait vers une protection plutôt coronarienne chez les hommes et cérébro-vasculaire chez les femmes ?

Ces données ne reposent pas sur des critères de jugement principaux et nécessitent donc la réalisation d'études complémentaires pour les étayer.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements coronariens chez les hommes, ni entre le traitement par aspirine et la fréquence des événements cérébro-vasculaires ischémiques chez les femmes.

Toutefois, nous n'avons enregistré que peu d'événements au sein de la population étudiée, limitant la validité de ces résultats comparatifs, ce d'autant qu'ils sont réalisés entre des sous-groupes.

B) Survenue d'événements hémorragiques

Parmi les études évoquées en début de cette thèse, aucune n'a été spécifiquement construite pour évaluer le risque hémorragique sous aspirine, s'agissant d'un critère secondaire pour la plupart d'entre elles. Les méta-analyses basées sur ces études ont entrepris l'évaluation du risque hémorragique attribuable à l'aspirine, mais leurs résultats à ce propos voient également leur validité limitée par le fait qu'ils sont issus de critères secondaires.

Par conséquent, les résultats concernant la survenue d'événements hémorragiques dans les études à notre disposition ne permettent pas de tirer de conclusions définitives.

Rappelons également que peu d'événements hémorragiques ont été enregistrés dans notre étude.

Ainsi, la comparabilité des résultats en lien avec ces événements semble incertaine.

- Dans l'étude JPAD (43), 0,79% et 0,55% des patients respectivement dans le groupe traité par aspirine et celui non traité, ont présenté un AVC hémorragique ou un saignement gastro-intestinal sévère (ayant nécessité une transfusion).

Notre étude retrouve des taux d'événements hémorragiques un peu supérieurs à ceux de l'étude JPAD. Toutefois, cette dernière ne comptabilisait que des événements hémorragiques avec critères de sévérité, et les patients sous anticoagulants étaient exclus de la population d'étude. Au sein de notre étude, l'ensemble des événements hémorragiques relevés dans les dossiers médicaux hospitaliers a été répertorié, et certains des patients inclus (dont une partie de ceux ayant présenté un épisode hémorragique) étaient traités par anticoagulant.

- Dans l'étude POPADAD (15), 4,4% des patients du groupe traité par aspirine et 4,9% des patients sous placebo ont présenté un saignement gastro-intestinal (pas de critère de sévérité précisé). Il n'est pas précisé de distinction entre AVC ischémiques et hémorragiques (tous les AVC ont été a priori comptabilisés dans les événements ischémiques sus-décrits).

L'incidence d'événements hémorragiques dans notre étude est inférieure à celle rapportée par l'étude POPADAD. Néanmoins, les méthodes d'enregistrement des événements diffèrent et peuvent expliquer le moindre nombre d'événements relevés dans notre étude. Les événements ont été enregistrés par l'étude des dossiers médicaux uniquement, et donc ceux n'ayant pas occasionné de consultation, exploration ou hospitalisation au centre hospitalier de Paray le Monial n'ont probablement pas tous été comptabilisés (cf paragraphe C). Pour l'étude POPADAD, les patients bénéficiaient d'un suivi clinique avec interrogatoire ciblé sur les événements éventuellement survenus, ce qui a probablement permis d'en comptabiliser un plus grand nombre.

- Pour les méta-analyses, il est difficile de synthétiser pour chacune des études incluses ce qui a été considéré comme événement hémorragique, car cela n'est pas toujours défini de façon précise ; ceci limite les possibilités de comparaison, d'autant qu'il s'agit toujours de critères secondaires.

Les études évoquées ici et la plupart des méta-analyses menées en population spécifiquement diabétique n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes traités par aspirine et non traités concernant la fréquence de survenue d'événements hémorragiques (38,49,50). Ceci paraît concordant avec nos résultats, qui ne retrouvent pas d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements hémorragiques.

Au contraire, la méta-analyse de l'ATT (45) a montré une augmentation significative des événements hémorragiques sous aspirine, pour les résultats portant sur la population globale (non spécifiquement diabétique).

Cette méta-analyse évoque d'autre part un sur-risque d'AVC hémorragiques et des saignements extra-crâniens dans le sous-groupe diabétique, comparativement aux non diabétiques. Il s'agit d'une analyse en sous-groupe, ce qui limite l'extrapolation des résultats, mais cela mériterait d'être étudié plus spécifiquement par des études complémentaires. En effet, si un sur-risque hémorragique était associé au diabète de façon indépendante, la balance bénéfice-risque de l'aspirine chez ces patients pourrait être encore davantage remise en question.

C) Biais et facteurs limitant la puissance de notre étude

Certains biais sont à considérer dans le relevé des événements de notre étude et nécessitent d'être pris en compte pour l'analyse des résultats.

- Biais d'information :

Les résultats de notre étude sont basés sur des données issues de la lecture des dossiers médicaux des patients suivis en HJD. Il était difficilement envisageable d'interroger individuellement chaque patient ou médecin traitant pour les 489 sujets sélectionnés dans notre population d'étude, en complément de notre analyse des dossiers.

Le recensement des événements ischémiques et hémorragiques survenus repose donc sur les événements mentionnés dans le dossier médical hospitalier. Ainsi, les événements ayant occasionné une consultation, une exploration ou une hospitalisation au sein du centre hospitalier de Paray le Monial étaient systématiquement notifiés dans le dossier médical, et ont été enregistrés dans notre étude.

Les événements ayant nécessité une prise en charge en unité de soins intensifs voire réanimation (structures non présentes), ou un acte spécialisé non réalisé au centre hospitalier de Paray le Monial n'ont pas été intégrés par ce système. Pour ces événements pris en charge dans d'autres structures, des courriers étaient censés être transmis au médecin correspondant du service de Médecine Interne-orientation Diabétologie, et donc intégrés au dossier médical hospitalier ; d'autre part, l'histoire clinique et les antécédents des patients pris en charge en HJD étaient théoriquement mis à jour dans le courrier de synthèse réalisé à l'issue de chaque hospitalisation de jour (interrogatoire des patients). Le biais d'information le plus remarquable concerne, à notre sens, les événements hémorragiques peu sévères, ne nécessitant pas de consultation médicale ou pris en charge en médecine de ville ambulatoire, probablement sous-déclarés par les patients.

Ce biais peut donc avoir occasionné un sous-enregistrement d'événements, ischémiques, mais surtout hémorragiques peu sévères.

- Biais de suivi :

En théorie, les patients pris en charge dans le cadre de l'HJD bénéficient d'une hospitalisation de jour annuelle ; et éventuellement de consultation itératives pluri-annuelles, pour ceux suivis sur le plan du diabète par un médecin du service.

Toutefois, pour de multiples raisons, une partie des patients ayant été pris en charge une ou plusieurs fois dans le cadre de l'HJD, ont été perdus de vue. Il n'est pas impossible que certains de ces patients aient présenté un événement, restant alors méconnu pour notre étude.

D'autres paramètres limitent également la puissance de l'étude que nous avons réalisée :

- L'effectif de population restreint, avec une population d'étude de 489 patients,
- La durée d'enregistrement des événements sur 4 ans. Par ailleurs, pour une partie des patients, le suivi en HJD a débuté plus tardivement après l'ouverture de ce service, réduisant leur durée d'observation.

Ces deux paramètres ont limité le nombre d'événements enregistrés et donc la puissance statistique des résultats de notre étude.

- L'absence de quantification de l'observance au traitement par aspirine, pour le groupe traité.

Par ailleurs, la population de patients suivis en HJD correspond généralement à des sujets autonomes, capables de tirer bénéfice des séances d'éducation thérapeutique. Ainsi, les patients diabétiques dépendants d'une tierce personne, présentant des troubles cognitifs et/ou très âgés, ne sont que rarement pris en charge dans cette structure.

De façon inhérente à la population que nous avons étudiée, notre travail n'inclut donc que peu de ces catégories de patients, potentiellement à risque accru d'événements. Toutefois, il est probable qu'une partie d'entre eux se trouve déjà en situation de prévention secondaire, et ne corresponde donc pas à la population que nous avons étudiée.

D) Intérêt d'un score de risque cardio-vasculaire chiffré

Il n'a pas été retrouvé dans les dossiers étudiés d'évaluation chiffrée du risque cardio-vasculaire ; bien qu'il s'agisse d'un des items influençant la prescription d'aspirine en prévention primaire dans les recommandations de plusieurs sociétés savantes, et notamment celles de la HAS-ANSM de juin 2012. Ce calcul d'un score de risque CV chiffré paraît néanmoins fort utile en pratique clinique (14), plutôt qu'une évaluation subjective devant le cumul de FDRCV.

Comme l'indique l'ESC, l'évaluation approximative d'un niveau de risque CV élevé par le cumul de plusieurs FDRCV n'est pas la meilleure méthode pour cibler les patients réellement à haut risque, qui pourraient tirer le meilleur rapport bénéfice-risque de stratégies préventives (29), à la différence de la quantification d'un risque CV chiffré, plus informative.

Les échelles de score qui semblent les plus adaptées aux sujets diabétiques sont l'UKPDS Risk Engine, et le calculateur de risque de l'ADA (ADA Risk Assessment Tool, Diabetes PHD, My Health Advisor).

Ainsi, ne pourrait-on pas optimiser l'évaluation et la prévention du risque CV des patients suivis en HJD en intégrant systématiquement aux actes réalisés le calcul personnalisé du risque CV chiffré de chaque patient ?

Concernant les préconisations des sociétés savantes au sujet des scores de risque cardio-vasculaires, on constate à nouveau des divergences.

La HAS-ANSM recommande de calculer le risque cardio-vasculaire fatal à 10 ans (indication théorique d'aspirine si ce score est > 5%). Les sociétés savantes nord-américaines préconisent de calculer le risque d'accidents cardio-vasculaires global (accidents fatals ou non), avec une indication théorique d'aspirine en prévention primaire si le score est > 10% à 10 ans.

En termes fonctionnel et de qualité de vie des patients, l'évaluation globale du risque cardio-vasculaire semblerait plus intéressante qu'une évaluation isolée du risque fatal. Cette évaluation globale paraît également à privilégier en terme médico-économique, les décès engendrant bien moins de dépenses de santé que les patients survivant à une complication cardio-vasculaire, avec parfois de lourdes séquelles.

D'ailleurs, les scores de risque préconisés pour les patients diabétiques UKPDS Risk Engine et ADA Risk Assessment Tool indiquent un résultat de risque cardio-vasculaire global, et non fatal uniquement. La table SCORE, préconisée par la HAS-ANSM, calcule quant à elle un risque fatal à 10 ans, ne permettant d'obtenir qu'une approximation floue chez les diabétiques (score obtenu à multiplier par 2 à 4, car ne tient pas compte du risque « diabète »).

E) Enjeux thérapeutiques

Le manque de preuves statistiques significatives d'un effet préventif franc de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques, associé à l'hypothèse de la « résistance à l'aspirine », ont conduit les auteurs à évoquer l'intérêt d'éventuelles adaptations thérapeutiques chez ces patients.

- Faut-il augmenter les doses d'aspirine utilisées dans le but d'augmenter son effet (57) ?

Cette hypothèse ne semble pas valide car aucun effet préventif significatif n'a été mis en évidence dans l'étude ETDRS ayant utilisé des doses de 650mg d'aspirine par jour, ni dans la méta-analyse de l'ATT ayant effectué des analyses en sous-groupes selon des doses d'aspirine croissantes (35,40,52,54).

Par ailleurs, une méta-analyse incluant des patients diabétiques sous aspirine à la fois en prévention primaire et secondaire, n'a pas mis en évidence d'effet préventif dose-dépendant de l'aspirine (66).

- Faut-il passer d'une dose quotidienne à une prise bi-quotidienne pour surpasser le turn-over plaquettaire accéléré (1,17,54,59) ?

L'hypothèse serait d'optimiser l'efficacité de l'aspirine en répartissant la dose en plusieurs prises quotidiennes, afin de contourner le problème du turn-over plaquettaire ; ce renouvellement accéléré participant à une perte d'efficacité de l'aspirine au cours du cycle nycthéral.

Le ralentissement de l'hématopoïèse chez les sujets âgés pourrait en partie expliquer les résultats retrouvés dans l'étude JPAD, montrant un effet préventif de l'aspirine dans le groupe d'âge de plus de 65 ans.

- Faut-il utiliser d'autres agents anti-plaquettaires plus puissants chez les diabétiques (35,57,59) ?

La classe des inhibiteurs de la voie de l'ADP (prasugrel, ticagrelor) semble avoir une meilleure efficacité anti-plaquettaire que l'aspirine, chez les diabétiques en particulier ; mais ces molécules n'ont jamais été évaluées en prévention primaire et donc actuellement non utilisées dans ce contexte.

Le clopidogrel semble avoir une moindre efficacité chez les patients diabétiques.

Certains auteurs posent également la question d'utiliser le picotamide (inhibiteur du TXA2) qui pourrait contourner les canaux dysfonctionnels de l'aspirine chez les diabétiques (54,59).

Toutes ces questions restent ouvertes et nécessitent donc la réalisation d'études complémentaires, afin d'optimiser la prévention primaire cardio-vasculaire des patients diabétiques. Ces derniers ont un risque CV particulièrement marqué. Il est donc indispensable d'obtenir chez eux une anti-agrégation efficace et la plus sécuritaire possible, malgré les difficultés susmentionnées. Ce d'autant que la prévalence du diabète, et de ses complications cardio-vasculaires, ne cesse de s'accroître.

L'enjeu actuel serait donc d'identifier une molécule ayant une action anti-plaquettaire optimale chez les patients diabétiques, permettant d'obtenir un effet préventif net sur les événements cardio-

vasculaires, sans toutefois péjorer le pronostic des patients en induisant un risque hémorragique égalant ou dépassant le bénéfice préventif (59).

- Par ailleurs, d'autres stratégies médicamenteuses en prévention primaire cardio-vasculaire semblent avoir un rôle supérieur à l'aspirine, comme les statines (17,20,28,52).

L'effet pharmacologique de l'aspirine repose essentiellement sur son rôle d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la formation d'un caillot plaquettaire en cas de rupture de plaque d'athérome. Ainsi, son rôle est essentiel quand l'événement thrombotique survient et en aval (prévention secondaire), mais paraît moins important en amont.

Contrairement aux agents hypolipémiants, l'aspirine n'a pas d'effet sur la progression ou la stabilité de la plaque d'athérome. Donc en situation de prévention primaire (plaques athéromateuses stables), les statines paraissent avoir une meilleure place préventive.

Plusieurs essais cliniques, menés sur des populations exclusivement diabétiques (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) ou des sous-groupes de patients diabétiques (Heart Protection Study, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ont montré un bénéfice sous statines, avec des réductions significatives d'événements cardio-vasculaires majeurs en prévention primaire (67–69). En revanche, seule la Collaborative Atorvastatin Diabetes Study a étudié spécifiquement le taux de mortalité toutes causes (critère secondaire), montrant une réduction non statistiquement significative de la mortalité toutes causes chez les patients diabétiques traités par statine (68).

La méta-analyse de De Vries et al. (70), portant sur une population de 10 187 patients diabétiques en situation de prévention primaire, a mis en évidence les mêmes résultats avec une réduction statistiquement significative des événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires majeurs, des IDM fatals ou non, et des AVC fatals ou non ; et également une réduction non significative de la mortalité toutes causes.

La méta-analyse de Kearney et al. (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators) (71) a retrouvé les mêmes résultats pour la prévention primaire d'événements cardio-vasculaires majeurs dans une population de 18 686 patients diabétiques. Cette méta-analyse a également mis en évidence une réduction significative de la mortalité CV sous statines en prévention primaire dans cette population, et une réduction non significative de la mortalité toutes causes.

Pour comparer l'aspirine et les statines en prévention primaire CV, nous pouvons citer le nombre de sujets diabétiques à traiter pour prévenir un événement (72):

- En ce qui concerne l'aspirine: le nombre de sujets à traiter est de 120 patients pour prévenir un événement cardio-vasculaire, et 162 patients pour prévenir un IDM non fatal ; alors qu'il existe un risque de un événement hémorragique pour 73 patients traités, et l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardio-vasculaire.
- En ce qui concerne les statines : le nombre de sujets à traiter est de 35 patients pour prévenir un événement cardio-vasculaire, et 56 patients pour prévenir un événement coronarien. Elles

permettent de réduire la mortalité CV avec une cible de 30 sujets à traiter pour prévenir un décès de cause CV.

Ces données incitent actuellement à privilégier en premier lieu une thérapeutique prophylactique par statines dont les bénéfices sont nets, alors que le bénéfice préventif de l'aspirine est, quant à lui, relativement incertain. Ce d'autant que la dyslipidémie constitue un facteur participant aux dysfonctionnements plaquettaires rencontrés chez les patients diabétiques (64,65) ; ainsi, le contrôle lipidique pourrait participer à juguler le processus d'athérosclérose accélérée de ces patients.

A ce sujet, l'essai ACCEPT-D a pour objectif d'évaluer si l'aspirine prescrite à des patients diabétiques traités par simvastatine a un rôle préventif sur la survenue d'événements cardio-vasculaires, en complément du traitement hypolipémiant (31).

F) Synthèse des problématiques soulevées

Comme cela a été explicité au début de ce travail, la question suivante reste toujours en suspens à ce jour : l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques a-t-elle un rôle supérieur en terme de prévention des événements cardio-vasculaires ischémiques, que de risques iatrogènes en particulier hémorragiques ?

Les études et méta-analyses publiées jusqu'alors ne permettent pas de répondre à cette question de façon tranchée ; il semblerait que l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les patients diabétiques permette d'observer une tendance à la réduction de la survenue d'événements CV, de l'ordre de 10%. Toutefois, il n'est pas observé d'impact statistiquement significatif sur la mortalité CV. En parallèle de cela, le nombre d'événements ischémiques prévenus serait égalé par le nombre d'événements hémorragiques iatrogènes.

Notre étude n'a pas montré de tendance différente à celles décrites dans la littérature publiée jusqu'alors.

Un argument défendu par certains auteurs malgré l'absence de franc bénéfice préventif de l'aspirine, est qu'en termes de qualité de vie, la prévention des événements ischémiques pourrait être considérée comme plus importante que le risque hémorragique éventuel (11).

Effectivement, les événements ischémiques observés chez les patients diabétiques laissent fréquemment de lourdes séquelles. Sous couvert d'un développement insidieux, ces événements se manifestent de façon plus sévère, et sont plus fréquemment associés à des complications, voire une issue fatale (3,5,13,33).

En revanche, tous les épisodes hémorragiques iatrogènes n'occasionnent pas systématiquement une mise en jeu du pronostic fonctionnel, voire vital des patients ; bien que cela puisse néanmoins être le cas pour certains.

Les résultats des essais ACCEPT-D et ASCEND, portant sur de larges échantillons de population, aideront peut-être à éclairer la question de la balance bénéfice-risque.

Par ailleurs, la théorie de la « résistance à l'aspirine », liée aux dysfonctionnements plaquettaires rencontrés chez les patients diabétiques, reste à explorer afin d'en identifier plus finement les mécanismes. Ceci pourrait participer à optimiser les modalités de traitement par aspirine, ou bien à identifier d'autres molécules plus adaptées pour obtenir une anti-agrégation plaquettaire optimale chez les patients diabétiques.

En termes de coût-efficacité, l'aspirine a l'avantage de son faible prix. Néanmoins, comme évoqué précédemment, nous manquons actuellement de données permettant de positionner précisément la balance bénéfice-risque de ce traitement en prévention primaire, notamment chez les diabétiques, et pour élucider l'hypothèse de la « résistance à l'aspirine ».

Par conséquent, il est difficile d'objectiver clairement le rapport coût-efficacité de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire CV chez les diabétiques (53). Effectivement, le coût net de l'aspirine est faible, mais si le coût engendré par les événements iatrogènes dépasse le coût évité par les événements ischémiques prévenus, le rapport coût-efficacité devient négatif.

A ce jour, l'attitude thérapeutique à adopter reste incertaine.

La ligne de conduite pour la prescription d'aspirine en prévention primaire est de cibler les patients diabétiques à haut risque d'événement CV. Il est souhaitable pour cela d'évaluer le niveau de risque avec la méthode la plus objective possible, à savoir l'utilisation de scores de risque CV adaptés aux patients diabétiques, comme l'UKPDS Risk Engine ou l'ADA Risk Assessment Tool.

D'autre part, la décision de prescription doit être personnalisée, en évaluant de façon individuelle la balance bénéfice préventif- risque hémorragique selon la situation clinique du patient, et ses convenances personnelles.

Enfin, avant toute instauration d'aspirine à visée préventive, il est nécessaire de maîtriser les FDRCV associés au diabète afin d'assurer une prise en charge globale du patient. Sans cette attitude d'optimisation de la prise en charge, l'effet préventif de l'aspirine sera nettement amoindri et ne justifiera pas la prise de risque iatrogène encourue (28,31,35).

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mme MAIRE-SEBILLE Raphaëlle

CONCLUSIONS

La prévalence du diabète enregistre une forte progression depuis ces dernières décennies, ce qui s'associe à une hausse de la prévalence des complications cardio-vasculaires qu'il favorise. Les patients diabétiques présentent un risque d'accidents cardio-vasculaires 2 à 4 fois plus élevé que les sujets non-diabétiques, et 65% des décès chez ces patients sont d'origine cardio-vasculaire.

L'enjeu actuel est donc d'améliorer la prévention primaire cardio-vasculaire de ces patients. L'aspirine a été largement recommandée dans ce cadre jusqu'au début des années 2000, mais n'a finalement pas montré la preuve d'un bénéfice franc en terme de prévention versus risques hémorragiques, dans plusieurs études et méta-analyses menées depuis. Cette incertitude du rapport bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire cause des divergences dans les recommandations émises par les sociétés savantes, et donc en pratique clinique quotidienne.

Notre travail visait à étudier de façon descriptive la population de patients suivis en hôpital de jour de diabétologie du centre hospitalier de Paray-le-Monial, présentant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire. Les objectifs étaient d'évaluer le nombre de patients traités par aspirine en prévention primaire, puis de recenser les événements ischémiques et hémorragiques survenus dans les groupes traité et non traité, afin de rechercher une association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue de ces événements.

Seuls 45,2% des patients de la population étaient traités par aspirine en prévention primaire. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements cardio-vasculaires ischémiques, y compris pour les événements coronariens et cérébro-vasculaires étudiés indépendamment, ni avec la fréquence de survenue d'événements hémorragiques.

Les résultats de notre étude paraissent concordants avec les données actuelles de la littérature. Afin d'optimiser la prescription d'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques de notre population d'étude, il paraît intéressant d'intégrer le calcul d'un score de risque cardio-vasculaire chiffré à chaque hospitalisation de jour, pour cibler les patients à haut risque d'accidents cardio-vasculaires.

Le Président du jury,
Dijon, le 4/5/17



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 5 mai 2017

Le Doyen

Pr. P. HUET

BIBLIOGRAPHIE

1. Drouet L, Dillinger J-G, dit Sollier CB, Henry P. Antiagrégants plaquettaires et diabète. *Sang Thromb Vaiss.* 2012;24(3):109–18.
2. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur le diabète, résumé d'orientation. 2016.
3. Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.
4. Santé Publique France, Institut National de Veille Sanitaire. Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
5. HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014 Oct p. 1–98.
6. Sandrine Fosse-Edorh (s.fosse@invs.sante.fr), Laurence Mandereau-Bruno, Nolwenn Regnault. LE POIDS DES COMPLICATIONS LIÉES AU DIABÈTE EN FRANCE EN 2013. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES. *BEH bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2015 Nov 10;619–25.
7. Sandrine Fosse-Edorh (s.fosse@invs.sante.fr), Laurence Mandereau-Bruno, Valérie Olié. LES HOSPITALISATIONS POUR INFARCTUS DU MYOCARDE OU ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL CHEZ LES PERSONNES DIABÉTIQUES TRAITÉES PHARMACOLOGIQUEMENT EN FRANCE EN 2013. *BEH bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2015 Nov 10;625–31.
8. De Berardis G et al. Utilisation de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques de type 2. Le jeu en vaut-il la chandelle ? - main.pdf [Internet]. 2011 [cited 2016 Jan 3]. Available from: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/showarticlefile/709505/main.pdf>
9. Institut national de veille sanitaire (France). Prévalence du diabète par départements français en 2013. 2013.
10. Observatoire Régional de la Santé, Bourgogne. Portrait socio-sanitaire du pays Charolais-Brionnais. 2010 juillet.
11. Nicolucci A. Recommending aspirin for primary prevention in diabetic patients: what may we conclude from the data? *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(3):157.
12. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun;55(25):2878–86.
13. ACCEPT-D Study Group, De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, 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* [Internet]. 2007 Dec [cited 2016 Oct 26];8(1). Available from: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-8-21>

14. Nemerovski CW, Salinitri FD, Morbitzer KA, Moser LR. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease events. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(11):1020–35.
15. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, 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* [Internet]. 2008 [cited 2016 Jan 18];337. Available from: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1840>
16. F.Dievert. L'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire. *Réal Cardiol.* 2011 Nov;(281):27–33.
17. Santilli F, Pignatelli P, Violi F, Davi G. Aspirin for primary prevention in diabetes mellitus: from the calculation of cardiovascular risk and risk/benefit profile to personalised treatment: *Thromb Haemost.* 2015 Aug 6;114(5):876–82.
18. HAS, ANSM. Recommandations - Bon usage des agents antiplaquettaires. 2012 juin p. 1–11.
19. Société Européenne de Cardiologie. EuropEan SCorE MEMoCard (Systematic Coronary risk Evaluation) [Internet]. Available from: www.escardio.org/EACPR
20. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJHA, van Rosendael AR, van den Hoogen IJ, Kharagjitsingh AV, Wolterbeek R, et al. Value of Coronary Computed Tomography Angiography in Tailoring Aspirin Therapy for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients at High Risk With Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2016 Mar;117(6):887–93.
21. Risk Calculator - UKPDS [Internet]. [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://integrate.ccretherapeutics.org.au/Calculator/UkPds.aspx>
22. Référentiels | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://www.sfdiabete.org/recommandations/referentiels>
23. Société Française d'Endocrinologie. Diabète : guides, recos et avis SFEndocrino [Internet]. [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://www.s fendocrino.org/article/36/diabete>
24. Haute Autorité de Santé. ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE Diabète de type 1 et diabète de type 2. 2014 Mar.
25. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, 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. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1777–803.
26. ARIC Coronary Heart Disease Risk Calculator [Internet]. [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://www.aricnews.net/riskcalc/html/rc1.html>
27. Are You At Risk, My Health Advisor, American Diabetes Association [Internet]. [cited 2017 Apr 2]. Available from: <http://www.diabetes.org/are-you-at-risk/my-health-advisor/>
28. European Society of Cardiology. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - Summary The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, ESC Guidelines. 2013 Aug 30;

29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, 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 Aug 1;37(29):2315–81.
30. François Boustani. Les nouvelles recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (version 2012). 2012.
31. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, 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(1):21.
32. Benhamou Y, Lévesque H. L'utilisation d'aspirine en prévention primaire d'événements cardiovasculaires chez le diabétique est-elle justifiée ? *Rev Médecine Interne*. 2009 Dec;30(12):1001–3.
33. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2006 Dec 18;115(1):114–26.
34. Pouchain D, Lebeau J-P, Berkhout C, Le Reste J-Y, Moreau A, Wilmart F. Les objectifs préconisés dans la recommandation française sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 sont-ils encore d'actualité? *Exercer*. 2010;94:145–54.
35. Pignone M, Williams CD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Nov;6(11):619–28.
36. Sirois C, Poirier P, Moisan J, Grégoire J-P. The benefit of aspirin therapy in type 2 diabetes: What is the evidence? *Int J Cardiol*. 2008 Sep;129(2):172–9.
37. Bartolucci AA, Howard G. Meta-Analysis of Data from the Six Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *Am J Cardiol*. 2006 Sep;98(6):746–50.
38. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Nov 6;339(nov06 1):b4531–b4531.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9118):1755–62.
40. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. 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(12):3264–72.
41. ETDRS Investigators. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA*. 1992 Sep 9;268(10):1292–300.

42. Hisao Ogawa, MD, PhD; Masafumi Nakayama, MD, PhD; Takeshi Morimoto, MD, PhD; Shiro Uemura, MD, PhD; Masao Kanauchi, MD, PhD; Naofumi Doi, MD, PhD; Hideaki Jinnouchi, MD, PhD; Seigo Sugiyama, MD, PhD; Yoshihiko Saito, MD, PhD ; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) : Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial [Internet]. JAMA Network | JAMA | . [cited 2016 Jan 31]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=182877>
43. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;300(18):2134–41.
44. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Effect of Low-Dose Aspirin on Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Diabetic Patients at High Risk. *Circ J*. 2013;77(12):3023–8.
45. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009 May 30;373.
46. Trialists' Collaboration A, others. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71–86.
47. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Dec 1;32(12):2300–6.
48. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87(2):211–8.
49. Kokoska LA, Wilhelm SM, Garwood CL, Berlie HD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct;120:31–9.
50. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Oct 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.13133>
51. Dievart F. Les sessions consacrées aux grandes études cliniques - Congrès American Heart Association 2008. 2008.
52. Hall et al. Aspirin for primary prevention in diabetes? *Pr Diab Int*. 2009 Feb;26(1):6–8.
53. V. Aboyans. Aspirine en prévention primaire. *Lett Cardiol*. 2010 avril;(434):28–32.
54. Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy in Diabetes: Efficacy and Limitations of Current Treatment Strategies and Future Directions. *Diabetes Care*. 2009 Apr 1;32(4):531–40.

55. ASCEND Study Collaborative Group, Aung T, Haynes R, Barton J, Cox J, Murawska A, et al. Cost-effective recruitment methods for a large randomised trial in people with diabetes: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). *Trials* [Internet]. 2016 Dec [cited 2016 Oct 26];17(1). Available from: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-016-1354-9>
56. ASCEND Trial Website [Internet]. [cited 2016 Oct 26]. Available from: <http://rum.ctsuo.ox.ac.uk/~ascend/>
57. Bidet A, Nurden A, Nurden P. Résistance aux antiagrégants plaquettaires chez le diabétique. *Arch Mal Coeur Vaiss-Prat*. 2008;2008(171):29–31.
58. Schneider DJ. On Defining Aspirin Resistance* *Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov;46(9):1710–1.
59. Kumbhani DJ, Marso SP, Alvarez CA, McGuire DK. State-of-the-Art: Hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015 Jan;9:4.
60. FMPMC-PS - Pharmacologie - Pharmacologie cardio-vasculaire, agents anti-agrégants plaquettaires [Internet]. [cited 2017 Mar 16]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.9.html>
61. Christian GACHET. Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire. 2013.
62. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476–85.
63. Leon BM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246.
64. Tasdemir E, Toptas T, Demir C, Esen R, Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci*. 2014 Mar;119(1):25–31.
65. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Tyrpień K. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking. *J Endocrinol Invest*. 2014 Apr;37(4):331–8.
66. Simpson SH, Gamble J-M, Mereu L, Chambers T. Effect of Aspirin Dose on Mortality and Cardiovascular Events in People with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2011 Nov;26(11):1336–44.
67. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1151–7.
68. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 Aug 21;364(9435):685–96.

69. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jun 14;361(9374):2005–16.
70. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012 Dec 24;72(18):2365–73.
71. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 12;371(9607):117–25.
72. Bruckert E, Ferrières J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;107(3):188–200.

TITRE DE LA THESE :

**Aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez le patient diabétique :
Etude rétrospective descriptive sur la population suivie en hôpital de jour de diabétologie
à Paray-le-Monial, du 20 juin 2012 au 30 avril 2016.**

AUTEUR : MAIRE-SEBILLE RAPHAËLLE

RESUME :

Introduction. L'aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire chez les diabétiques est remise en cause actuellement : plusieurs études n'ont pas montré de bénéfice significatif sur la prévention des événements cardio-vasculaires ischémiques alors que ce traitement induit un risque hémorragique. Notre étude avait pour objectifs de décrire, au sein d'une population de patients diabétiques présentant des critères de prescription d'aspirine en prévention primaire : la proportion de patients traités, les incidences d'événements ischémiques et hémorragiques, et l'existence éventuelle d'une association entre traitement par aspirine et fréquence de survenue de ces événements.

Méthodes. Cette étude rétrospective descriptive porte sur la population suivie en hôpital de jour de diabétologie au centre hospitalier de Paray-le-Monial, du 20 juin 2012 au 30 avril 2016. Le critère d'inclusion concernait les patients ayant des critères de traitement par aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire selon les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament de juin 2012. Les événements ont été recensés transversalement : événements cardio-vasculaires ischémiques coronariens, cérébro-vasculaires et autres ; événements hémorragiques gastro-intestinaux, intracrâniens et autres.

Résultats. 489 patients ont été inclus, 221 patients (soit 45,2%) étaient traités par aspirine en prévention primaire, 268 patients n'étaient pas traités. L'incidence d'événements ischémiques totaux était de 4,55% et 4,47%, respectivement dans le groupe traité et non traité, avec 2,7% et 3% d'événements coronariens respectivement, et 1,4% et 1,1% d'événements cérébro-vasculaires respectivement. L'incidence d'événements hémorragiques était de 1,35% et 1,1% respectivement. Il n'a pas été retrouvé d'association entre le traitement par aspirine et la fréquence de survenue d'événements ischémiques (y compris coronariens et cérébro-vasculaires indépendamment), ni hémorragiques.

Conclusion. Les résultats de notre étude semblent concordants avec ceux des études déjà publiées. Deux essais portant sur de larges populations diabétiques sont en cours pour mieux évaluer le rapport bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire chez ces patients.

MOTS-CLES : DIABETE, ASPIRINE, PREVENTION PRIMAIRE CARDIO-VASCULAIRE.