

ASCEND-aspirine

Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus The ASCEND Study Collaborative Group

II Contexte et hypothèse

Les patients diabétiques ont un risque cardiovasculaire 2 à 3 fois supérieur à la population générale.

En prévention secondaire, il est établi depuis longtemps que l'aspirine diminue significativement le risque de récurrence de ces événements.

Cependant, ce bénéfice n'a jamais été établi de façon claire en prévention primaire, d'autant plus si on le rapporte aux risques d'événements hémorragiques. Dans les dernières recommandations ESC de 2016, cette stratégie n'est clairement pas recommandée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer - sur une durée prolongée, ce qui manquait jusque-là - les effets de l'aspirine sur la survenue d'événements cardiovasculaires en prévention primaire dans une population à haut risque, la population diabétique, mais également d'en évaluer le risque hémorragique.

La question posée est donc de savoir s'il est efficace et raisonnable de traiter par aspirine au long cours les patients diabétiques, en l'absence de maladie cardiovasculaire avérée.

II Critères d'inclusion

Tout patient diabétique (type 1 ou 2) de plus de 40 ans en l'absence de maladie cardiovasculaire connue. Le principal critère d'exclusion était la présence formelle d'une indication ou d'une contre-indication à l'aspirine.

II Plan d'étude et traitements étudiés

Essai thérapeutique contrôlé, en aveugle, avec randomisation centralisée et un plan factoriel 2 x 2 (ASCEND évaluait dans le même temps l'effet des oméga-3) avec analyse en intention de traiter, il a été réalisé par le centre d'investigation clinique de l'université d'Oxford, et financé par la *British HeartFoundation*.

Dans chaque groupe, les participants recevaient quotidiennement par voie orale un comprimé de 100 mg d'aspirine gastro-protégée ou un comprimé de placebo.

SEPTEMBRE 2018

II Critères de jugement

- CRITÈRE D'EFFICACITÉ PRINCIPAL : événements cardiovasculaires majeurs, critère composite rassemblant les infarctus myocardiques et cérébraux non fatals, les accidents ischémiques transitoires (ajoutés à postériori pour augmenter la puissance statistique) et le décès de cause vasculaire (sauf hémorragie intracrânienne prouvée).
- CRITÈRE DE SÉCURITÉ PRINCIPAL : événements hémorragiques majeurs, critère composite associant les hémorragies intracrâniennes, les saignements oculaires menaçant la vue, les saignements gastro-intestinaux et tout autre saignement majeur (fatal ou nécessitant une hospitalisation et/ou une transfusion).
- CRITÈRES SECONDAIRES : critère composite d'événement cardiovasculaire majeur et de revascularisation artérielle (quel que soit le site) ; survenue d'un cancer gastro-intestinal.

II Taille de l'échantillon et hypothèse statistique

Afin de détecter une réduction de 15% des événements cardiovasculaires graves dans le groupe traité par aspirine par rapport au groupe contrôle avec une puissance de 90% ($p < 0.05$), il a été calculé une taille d'échantillon d'au moins 15000 participants et un suivi de 7.5 ans (avec un taux attendu d'événement de 1.2 à 1.3% par an).

II Population

Entre juin 2005 et juillet 2011, 15480 patients ont été recrutés via des registres nationaux britanniques et randomisés en 2 groupes de façon centralisée, avec une durée moyenne de suivi de 7.4 ans.

	Aspirine 100 mg (n = 7740)	Placebo (n = 7740)
Age moyen (années)	63.2±9,2	63.3±9,2
Hommes (%)	4843 (62.6)	4841 (62.5)
Diabète de type 2 (%)	7282 (94.1)	7287 (94.1)
Indice de masse corporelle	30.8±6.2	30,6±6.3
Hypertension artérielle (%)	4766 (61.6)	4767 (61.6)
Aspirine avant screening (%)	2740 (35.4)	2768 (35.8)
Prise de statines (%)	5854 (75.6)	5799 (74.9)
Tabagisme actif (%)	639 (8.3)	640 (8.3)
Score de risque vasculaire - (%)		
Bas	3128 (40.4)	3136 (40.5)
Intermédiaire	3294 (42.6)	3254 (42.0)
Élevé	1318 (17.0)	1350 (17.4)

II Résultats

• CRITÈRE D'EFFICACITÉ PRINCIPAL :

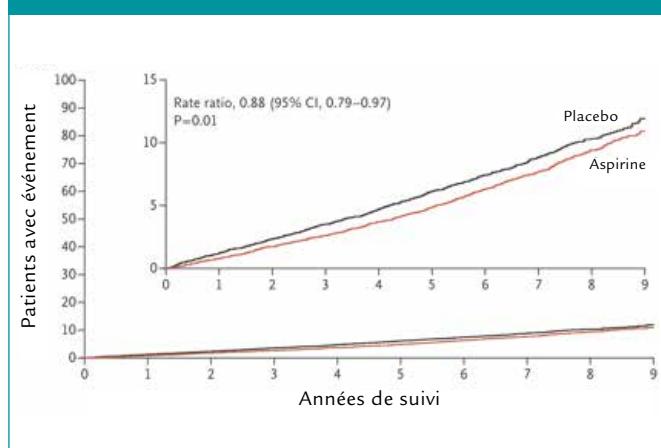
Le taux d'évènement cardiovasculaire majeur était significativement plus bas dans le groupe recevant l'aspirine (658 [8.5%] vs. 743 [9.6%] ; **RR 0.88** ; IC 95% 0.79-0.97, p = 0.01). Ce bénéfice était maximal dans les **5 premières années** de suivi.

Ce résultat est principalement porté par la réduction du risque d'accident ischémique transitoire (AIT), évènement sans lequel le critère composite n'est pas significativement réduit.

• CRITÈRE DE SÉCURITÉ PRINCIPAL :

Le taux d'évènements hémorragiques majeurs était significativement plus élevé dans le groupe traité par aspirine (314 [4.1%] vs. 245 [3.2%] ; **RR 1.29** ; IC 95% [1.09-1.52] ; p = 0.003). Ce surrisque persistait

Figure 1. Evènements cardiovasculaires majeurs

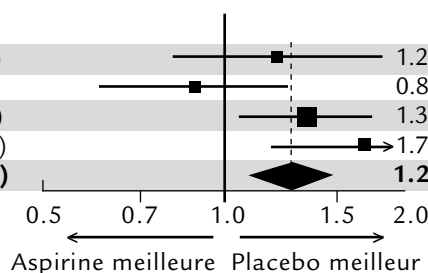


quelle que soit la durée de suivi. La plupart des évènements hémorragiques étaient d'origine **gastro-intestinale** (41.3%). Les taux d'hémorragies fatales étaient similaires dans les 2 groupes (0.2%).

Figure 2. Evènements hémorragiques majeurs

Saignements majeurs

Hémorragies intracrâniennes	55 (0.7)	45 (0.6)	1.22 (0.82-1.81)
Saignement oculaire menaçant la vision	57 (0.7)	64 (0.8)	0.89 (0.62-1.27)
Hémorragie gastrointestinale sévère	137 (1.8)	101 (1.3)	1.36 (1.05-1.75)
Autres hémorragies sévères	74 (1.0)	43 (0.6)	1.70 (1.18-2.44)
Toutes hémorragies	314 (4.1)	245 (3.2)	1.29 (1.09-1.52) 0.003



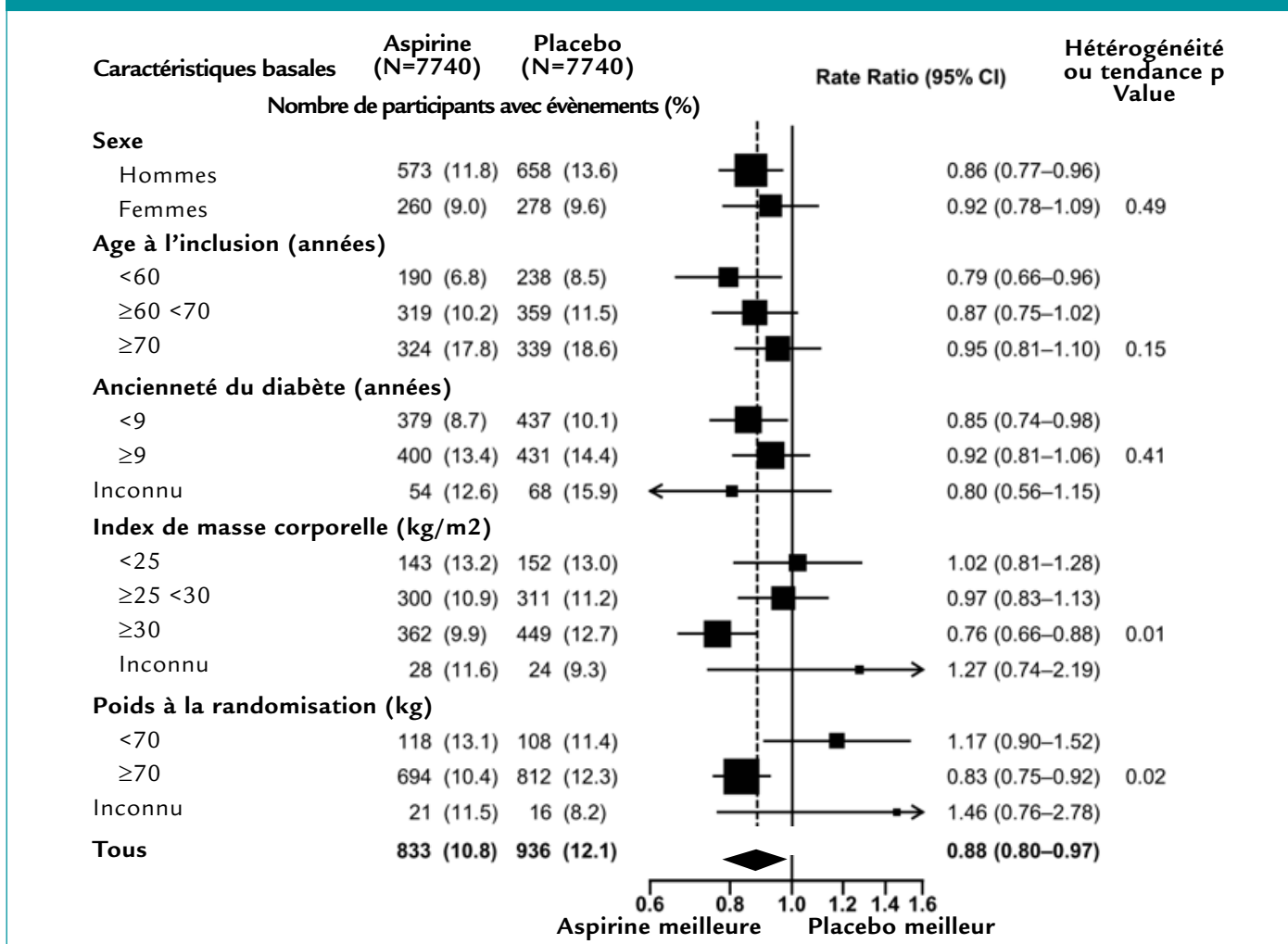
• MORTALITÉ

Les décès de cause vasculaire n'étaient **pas significativement différents** dans les 2 groupes (197 [2.5%] dans le groupe aspirine vs. 217 [2.8%] dans le groupe placebo ; RR 0.91 ; IC 95% [0.75-1.10]).

• ANALYSE EN SOUS-GROUPES

Les seules interactions statistiquement significatives concernent le poids et l'IMC : les personnes de moins de 70 kg ou avec un IMC < 30Kg/m² ne présentaient **pas de réduction significative** du risque d'évènement cardiovasculaire majeur ou de revascularisation artérielle sous aspirine.

Figure 3. Analyse en sous-groupes des effets de l'aspirine



• CRITÈRES SECONDAIRES

Le risque d'évènement cardiovasculaire majeur ou de **revascularisation artérielle** était significativement **réduit dans le groupe traité par aspirine** (833 [10.8%] vs. 936 [12.1%] ; RR 0.88 ; IC 95% [0.80-0.97]).

Contrairement à certaines données de la littérature, il n'existait pas dans cette étude **de diminution des cancers gastro-intestinaux sous aspirine** (897 [11.6%] vs. 887 [11.5%] ; RR 1.01 ; IC 95% [0.92-1.11]).

du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques en prévention primaire, principalement dans les 5 premières années. Ce bénéfice est contrebalancé par un surrisque d'évènement hémorragique grave (+ 29%, augmentation absolue de risque de 0,9 %), principalement d'origine gastro-intestinale (haute le plus souvent). Il n'existe pas de sous-groupe dans lequel on observe une balance plus favorable en faveur de l'aspirine. Il faut cependant noter que le taux d'évènements cardiovasculaires était assez faible et moins important qu'attendu, dans une population comportant relativement peu d'individus avec un score de risque vasculaire très élevé (17%).

Benjamin Alos, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne

II Conclusion

Après un suivi moyen de 7.4 ans chez plus de 15000 patients, ASCEND montre un discret bénéfice (- 12%, réduction absolue de risque de 1,1 %) sur la réduction