



**HAL**  
open science

# La prescription d'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires : la fin d'un casse-tête

Clarisse Kani

► **To cite this version:**

Clarisse Kani. La prescription d'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires : la fin d'un casse-tête. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02474963

**HAL Id: dumas-02474963**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02474963>**

Submitted on 11 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse n° 57

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

**DES DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Par Clarisse KANI

Née le 05/02/1989 à BRUGES(33)

Présentée et soutenue publiquement

Le 20/05/2019

-----

**La prescription d'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires : la fin d'un casse-tête.**

Sous la Direction du Dr Nicolas MARMION

-----

*Président du Jury : Monsieur le Professeur FRANCO Jean Marc*

*Directeur de thèse : Monsieur le Docteur MARMION Nicolas*

*Membres du Jury : Madame le Professeur NOBECOURT Estelle*

*Monsieur le Professeur CASTERA Philippe*

*Monsieur le Docteur COURNOT Maxime*

# **REMERCIEMENTS**

## **A Monsieur le Professeur Jean-Marc FRANCO,**

Professeur des Universités, Médecine Générale, Université de la Réunion.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect pour votre travail et vos qualités d'enseignant.

## **A Monsieur le Professeur Philippe CASTERA,**

Professeur associé, Médecine Générale, Université de Bordeaux.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en participant à l'évaluation et à la soutenance de ce travail de thèse en tant que membre de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

## **A Monsieur le Docteur Nicolas MARMION,**

Praticien Hospitalier, Service de Médecine Polyvalente au Centre Hospitalier de saint Louis, Université de la Réunion.

Un grand merci d'avoir accepté de diriger ce travail et d'être à mes côtés pour ce moment fort qui clôture la fin de mes études de médecine. Merci pour ta patience, pour tous ces précieux conseils, ton engagement, ton perfectionnisme et ton enthousiasme qui m'ont aidée et guidée tout au long de ce travail. Merci également pour tes qualités d'enseignant et d'accompagnement durant mon semestre en tant qu'interne au sein du service de Médecine Polyvalente où j'ai énormément appris.

## **A Monsieur le Docteur Maxime COURNOT,**

Praticien Hospitalier, Service de Cardiologie du Centre Hospitalier de Gabriel Martin de Saint Paul, Université de la Réunion.

Un grand merci pour avoir accepté de participer à cette thèse et faire partie de mon jury. Merci pour ta collaboration dans mon travail statistique ainsi que pour toute la disponibilité avec laquelle tu m'as soutenue tout au long de ce travail. Merci pour ton engagement, ta confiance

et ton accompagnement qui m'ont beaucoup aidée dans l'avancée de mon projet et sa mise en œuvre.

**A Madame le Professeur Estelle NOBECOURT,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Diabétologie- Endocrinologie  
Centre Hospitalier Sud Réunion, Université de la Réunion.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être le rapporteur de ce travail et de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma gratitude.

**A tous mes enseignants et mes maîtres de stage de la Réunion,** qui ont fait de ma formation médicale un moment inoubliable et de grande richesse, que ce soit au sein du service de Gastro entérologie, ou du service des Urgences du CHU de Saint Pierre, du service de Médecine Polyvalente du Centre Hospitalier de St Louis, du service de Pédopsychiatrie à l'unité Vanille à l'EPSMR, ou bien encore du service de Pédiatrie et de Gynécologie au CHGM, je tiens à remercier tous ceux qui se reconnaîtront pour m'avoir délivrer de riches enseignements et des souvenirs mémorables.

### **A ma famille.**

**A ma maman**, pour tout l'amour que tu m'as donné, pour toute la confiance que tu as porté en moi, pour ta passion et ton amour de la médecine depuis toujours qui ont su résonner en moi, pour toute la tolérance et les conseils si précieux que tu as su me donner, pour ta patience et ton engagement sans faille dans chacun de mes choix, pour ce modèle que tu as toujours été pour moi, je voudrais te remercier encore et encore. Merci d'avoir toujours été là et d'être celle que tu es.

**A mon papa**, pour cet amour inconditionnel et cette fierté dans tes yeux ; pour ta patience et ta bienveillance qui m'ont accompagnée toute ma vie (et tous ces cheveux perdus au passage), pour ton amour des gens et ta gentillesse, pour ton sens du travail et toute la détermination qui ont fait ce modèle que tu as toujours été pour moi, je voudrais te remercier de tout mon cœur. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de croire en moi.

**A mon frère Victor**, pour ton regard rempli d'amour, de tendresse et d'intelligence ; pour tout ce qui nous unit malgré la distance, pour ton écoute bienveillante et ton soutien précieux, pour nos confessions et nos éclats de rires passés ainsi que pour tous ceux à venir, je voudrais te remercier de tout mon cœur.

**A ma tatie, ma mamie et ma cousine adorée**, merci pour votre soutien, votre amour et votre bienveillance. Je vous aime.

### **A ma famille de cœur.**

**A Lucile**, pour notre amitié inconditionnelle depuis toujours (25 ans exactement). Pour nos éclats de rire et nos discussions sans fin, pour ton soutien infini et ta bienveillance, pour nos retrouvailles toujours aussi géniales que ni le temps ni la distance n'abîment, je te remercie du fond du cœur d'être celle que tu es, et d'être dans ma vie.

**A Julia**, pour ton amitié depuis si longtemps, pour ton écoute et tes précieux conseils, pour ta positivité, ton enthousiasme et ton sourire constants, merci d'être à mes côtés et d'avoir fait de moi une marraine comblée.

**A Delphine**, pour cette amitié incroyable qui nous lie, pour cet amour inconditionnel que nous nous portons, pour ta grande lucidité et tes précieux conseils, pour ton soutien sans faille et ton

écoute, pour tous nos fous rires passés et à venir, pour nos confessions inavouables, nos rires, nos larmes et surtout pour nos années « rosé », je te remercie du fond du cœur.

**A ma Lily**, pour ce lien si unique que nous avons su créer, pour cette amitié de cœur, pour tout ce partage et cette bienveillance, pour tous tes mots réconfortants et ton écoute si précieuse qui m'ont accompagnée ces dernières années, dans les meilleurs comme dans les pires moments, pour tes conseils si avisés qui m'ont fait grandir et croire en moi, et pour tous les bons moments à venir, je te remercie de tout mon cœur.

**A Jean-Phi**, pour toutes les piscines et salades délicieuses que tu m'as préparée chaque semaine, pour ta patience et ton soutien réconfortant dans les bons et moins bons moments, pour nos fous rires et nos larmes, pour être entré comme un grand frère dans ma vie, pour notre idéalisme fleur bleue et nos crises existentielles, pour ce mammoth que j'attends toujours et toutes les futures soirées à refaire le monde, je te remercie de tout mon cœur.

**A Elodie**, pour être entrée dans ma vie en m'achetant des coussins, pour tes conseils précieux et ta sensibilité, pour ta maturité, ta lucidité et ta bienveillance si précieuse, je te remercie d'être à mes côtés.

**A Adrien**, pour toutes ces années passées à tes côtés, pour ton soutien, pour ta patience lors de mes moments de doute et toute la confiance en moi dont tu as fait preuve de la première à la dernière année, pour cette décision de venir s'installer à la Réunion qui fut une des meilleures que j'ai prise, je te remercie d'avoir partagé tous ces moments de ma vie.

**A mes compagnons de médecine de Bordeaux et de la Réunion.**

**A Fatéma**, pour ton accompagnement durant la quasi-totalité de mes études, de nos premiers stages de sémio, à notre début d'internat en Gastro; pour tout ce soutien dans les moments de solitude extrême et tous nos fous rires, pour toutes ces choses que nous avons partagé depuis plus de dix ans et cette belle amitié, je te remercie profondément.

**A Marie**, pour ton soutien pendant toutes ces longues journées de prépa, pour les visites et les stages stressants, pour notre belle complicité durant toutes ces années et surtout ce fameux jour J à Toulouse ; mais surtout pour tous ces bons moments partagés ensemble et à venir, pour avoir fait de moi un témoin honoré, je te remercie de tout mon cœur.

**A Julie**, pour ta confiance et ta belle amitié, pour toutes ces années de complicité, de partage, de voyages ensoleillés, et de merveilleux souvenirs. Pour nos rires, nos larmes, nos confidences et ce lien si précieux qui nous lie malgré la distance ; pour toutes ces années de covoiturage et de prépa qui remontent et pour avoir fait de moi un témoin si ému il y a peu, je te remercie profondément.

**A Mélanie et Romain**, pour votre soutien sans faille durant des mois si compliqués, pour ne jamais m'avoir jugée et pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir tant fait rire et pour cette quantité d'apéros passés ensemble ; pour la découverte de votre belle région (notamment du zazou et de la rince cochon), pour cette magnifique histoire de cœur qui nous lie et tous ces moments incroyables à vos côtés, je vous remercie d'être ceux que vous êtes et d'être entrés dans ma vie.

**A tous mes amis du tout début de cette aventure réunionnaise.**

**A Audrey**, mon compagnon de route, mon amie depuis déjà 5ans, je te remercie pour tous ces superbes moments de partage et de rires ; pour avoir été à mes côtés depuis le début à notre arrivée sur l'île, pour avoir partagé notre première coloc' ensemble, nos premières bonnes galères de voiture, et plus encore. Pour ton soutien dans le DU d'Hypnose médicale l'an dernier et tous les bons moments à venir. Merci pour tout.

**A Marinou et Mathieu, Sarah, Guigui, JM, Coco et Chacha, Claire et Jeannou, et tous mes compagnons d'internat, notamment la team pédiatrie : Aurélie, Lucie, Lucile et Marie, et tous les autres, Marco, Anne-Lise, Olga, PO, et Val**, merci pour tous ces superbes moments partagés ensemble et à venir.

**A Clara**, merci pour nos introspections et nos doutes infinis, nos confidences improbables, classées secret défense, ainsi que tous ces bons moments partagés.

**A Nono**, merci pour ta bonne humeur en toute circonstance, ton écoute précieuse et ton amitié ; merci de m'avoir incitée à choisir St Louis, qui a fait de moi une partie de ce que je suis aujourd'hui.

**A toutes ces belles rencontres qui ont marqué mon parcours réunionnais.**

**A F**, merci pour cette confiance absolue en celle que j'étais, ainsi qu'en celle que je suis devenue ; pour ce regard et ce soutien qui m'a fait grandir, m'émerveiller et qui m'a donné envie d'être encore meilleure chaque jour. Merci pour ces moments inoubliables, et tes enseignements précieux.

**A Marie-Cécile**, « ma collaboratrice », pour croire en moi depuis plus d'un an et me permettre de travailler comme je le souhaite ; pour cette belle personne et ce super médecin que tu es et que les patients adorent.

**A Virginie**, qui m'a beaucoup inspirée et m'a montré la voie de l'hypnose qui me passionne et m'apporte chaque jour un peu plus.

**A Christophe Coppin et toute l'équipe du CHOI**, pour ces enseignements si riches et ce bouleversement dans ma vie, pour tout ce que cela m'apporte au quotidien, tant personnellement que professionnellement et qui me permettent sans doute aujourd'hui de faire cette soutenance en public le plus sereinement possible.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE</b> .....	<b>16</b>
1) <i>Justification de la recherche</i> .....	16
a- Les maladies cardiovasculaires : un enjeu majeur de santé publique.....	16
b- Propriétés pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique (AAS).....	17
c- En pratique clinique : de nombreux questionnements.....	19
2) <i>Recommandations de prescription de l'AAS en prévention primaire cardiovasculaire (état des lieux de la littérature scientifique) : un paradoxe</i> .....	20
a- Qu'est-ce qu'une recommandation de bonne pratique ?.....	20
b- Qu'est-ce que l'AMM d'un médicament ?.....	21
c- Recommandations et place de l'AAS en prévention primaire CV en France.....	22
d- Recommandations et place de l'AAS en prévention primaire CV sur le plan International.....	26
<b>DEUXIÈME PARTIE</b> .....	<b>29</b>
I. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	29
1) <i>Contexte et justification de l'étude</i> .....	29
2) <i>Type d'étude</i> .....	29
3) <i>Population</i> .....	29
a- Critères d'inclusion.....	30
b- Critères d'exclusion.....	30
4) <i>Questionnaire</i> .....	30
a- La forme.....	30
b- Le fond.....	31
5) <i>Recueil des données</i> .....	33
6) <i>Analyse des données/analyse statistique</i> .....	34
7) <i>Éthique</i> .....	34
II. RÉSULTATS.....	35
1) <i>Habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire CV par les médecins généralistes à la Réunion</i> .....	35
2) <i>Les échelles de calcul du risque cardiovasculaire en pratique clinique</i> .....	37
3) <i>Critères de prescription de l'AAS en prévention CV primaire en pratique clinique par les MG à la Réunion</i> .....	39
4) <i>Ressenti des médecins généralistes réunionnais dans le cadre de cette prescription</i> .....	41
<b>TROISIÈME PARTIE</b> .....	<b>44</b>
III. DISCUSSION.....	44
1) <i>Intérêt de l'étude</i> .....	44
a- Le sujet de l'étude.....	44
b- Des résultats intéressants.....	44
2) <i>Limites de l'étude</i> .....	45
a- Biais de sélection.....	45
b- Autres limites de l'étude.....	46
3) <i>Principaux résultats</i> .....	46
a- Population.....	46
b- Analyse du questionnaire.....	47
c- Comparaison avec d'autres études.....	52
d- Autres données de la littérature sur le sujet.....	53
IV. PERSPECTIVES.....	55
1) <i>Évaluation des données de la littérature scientifique sur la place de l'AAS en prévention primaire des maladies cardiovasculaires</i> .....	55
a- D'où viennent ces croyances ?.....	55
b- Les méta-analyses : une nouvelle approche.....	62

c-    Qu'en est-il des recommandations actuelles sur le sujet ?.....	65
2) <i>Quelle place pour l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires à la lumière des données récentes de la littérature ?.....</i>	67
3) <i>Que faut-il retenir en pratique clinique selon les données récentes de la science ? .....</i>	71
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>73</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>75</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>80</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>85</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1</b> : Mécanisme d'action de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire .....	18
<b>Figure 2</b> : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'Anaes .....	21
<b>Figure 3</b> : Stratégies d'évaluation du RCV et de prise en charge de l'hypercholestérolémie (HAS 2017) .....	24
<b>Figure 4</b> : Évaluation du risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'ESC 2016.....	25
<b>Figure 5</b> : Prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires par les MG interrogés .....	35
<b>Figure 6</b> : S'agit-il d'une prescription systématique dans cette indication pour tous les patients présentant au moins 1 FRCV? .....	36
<b>Figure 7</b> : Critères de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires par les MG interrogés .....	37
<b>Figure 8</b> : Connaissance des échelles SCORE et UKPDS par les MG interrogés .....	38
<b>Figure 9</b> : Utilisation des échelles de risque pour la prescription d'ASS en prévention primaire CV par les MG interrogés .....	38
<b>Figure 10</b> : Critères de prescription de l'AAS en prévention CV primaire en pratique clinique .....	40
<b>Figure 11</b> : Sur quelles recommandations/autorités de santé/sociétés savantes s'appuie le choix de prescription de l'AAS des MG dans cette indication ? .....	41
<b>Figure 12</b> : Sentiment de difficulté des MG face à la prescription de l'AAS dans cette indication .....	42
<b>Figure 13</b> : Principaux résultats de l'étude WHS sur la survenue d'événements CV avec et sans aspirine .....	58
<b>Figure 14</b> : Principaux résultats de 9 essais thérapeutiques évaluant les effets de l'AAS en prévention primaire des événements CV de 1988 à 2010.....	61
<b>Figure 15</b> : Graphique récapitulatif des résultats de l'essai ARRIVE : aspirine vs placebo ..	68
<b>Figure 16</b> : Graphique récapitulatif des résultats de l'essai ASCEND .....	69
<b>Figure 17</b> : Principaux résultats de 14 essais de prévention primaire évaluant les effets de l'AAS sur la mortalité cardiovasculaire .....	70

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAA : Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis  
AAS : Acide AcétylSalicylique  
ACC : American College of Cardiology  
ACCEPT-D : Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes  
ACCP : American College of Chest Physicians  
ACD : Association Canadienne du Diabète  
ACS : Acute Coronary Syndrome  
ADA : American Diabetes Association  
AHA : American Heart Association  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
AMI : Acute Myocardial Infarction  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
AOD : Anticoagulants Oraux Directs  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
ARRIVE : Aspirin to reducing Risk of Initial Vascular Events  
ASCEND : A Study of Cardiovascular Events in Diabetes  
ASPREE : Aspirin in Reducing Events in the Elderly  
ATT : Antithrombotic Trialists  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BDT : British Doctor's Trial  
BMJ : British Medical Journal  
BP : Blood Pressure  
CKD : Chronic Kidney Disease  
COX-1 : Cyclo-Oxygénase 1  
CPMV : Collège Français de Médecine Vasculaire  
CV : Cardiovasculaire  
CVD : Cardiovascular Disease  
DM : Diabetes Mellitus  
EMA : Agence européenne d'évaluation des médicaments  
ESC : Société Européenne de Cardiologie  
ESE : Société Européenne d'Endocrinologie  
FDA : Food and Drug Administration  
FFC : Fédération Française de Cardiologie  
FOGD : Fibroscopie Oeso Gastro Duodénale  
FRCV : Facteur de Risque Cardiovasculaire  
GFR : Glomerular Filtration Rate  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HOT : Hypertension Optimal Treatment Study  
HTA : Hypertension Artérielle  
IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
JPAD : Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes  
JPPP : Japanese Primary Prevention Project  
MCV : Maladies Cardiovasculaires  
MG : Médecins Généralistes  
NEJM : New England Journal of Medicine  
PAD : Peripheral Artery Disease  
PHS : Physician's Health Study  
POPADAD : Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes  
PPP : Primary Prevention Project  
RBP : Recommandations de Bonne Pratique  
ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique  
RPC : Recommandations de Pratique Clinique  
SCC : Société Canadienne de Cardiologie  
SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation  
SCV : Société de Chirurgie Vasculaire  
SFC : Société Française de Cardiologie  
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence  
SFMV : Société Française de Médecine Vasculaire  
TIA : Transient Ischaemic Attack  
TPT : Thrombosis Prevention Trial  
UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study  
URML : Union Régionale des Médecins Libéraux de la Réunion  
USM : Unité de Soutien Méthodologique  
USPSTF : US Préventive Services Task Force  
WHS : Women's Health Study

# INTRODUCTION

L'acide acétylsalicylique « AAS », plus connu sous le nom commercial d'aspirine, est un médicament à large prescription en France, présentant des indications reconnues en prévention secondaire des événements cardiovasculaires, et recommandé en prévention primaire selon certaines sources, telle que la HAS (1). Il présente par ailleurs des risques non négligeables en termes d'effets secondaires, notamment hémorragiques, et le bénéfice-risque doit être discuté pour chaque indication.

Cependant, les données scientifiques et recommandations actuelles sur la place de cette molécule, en prévention primaire des événements cardiovasculaires en France, sont contradictoires et basées sur des études parfois discutables, tandis que celles-ci sont plus claires pour d'autres sociétés savantes, ce qui peut être à l'origine de difficultés, d'imprécisions, ou de disparités de prescription pour les médecins généralistes, et donc constituer un véritable « casse-tête ».

En effet, lors de mon internat de médecine générale réalisé à la Réunion puis dans la suite de ma pratique médicale, j'ai pu constater à de nombreuses reprises la réalité de cette difficulté de prescription. Ce constat a débuté notamment lors de mon stage en Médecine Polyvalente au centre hospitalier de Saint Louis, où de nombreux patients bénéficiaient d'un traitement quotidien par AAS à faible dose, dans le cadre de la prévention primaire des événements cardiovasculaires ; cependant, ces mêmes patients présentaient régulièrement des complications non négligeables avec pour la plupart des troubles digestifs et hémorragiques, notamment gastro-intestinaux. La question de la place de l'AAS était alors centrale et nécessaire.

En reprenant les différentes recommandations issues de sources scientifiques, j'ai pu me rendre compte de la présence d'un certain paradoxe au sein de celles-ci, rendant la prescription de cette molécule, dans cette indication précise, complexe et délicate.

Il est également important de rappeler qu'en France, la HAS recommande, en prévention primaire des événements cardiovasculaires, la prescription d'aspirine quotidienne à faible dose (75-160mg) pour tous les patients à haut risque cardiovasculaire. Cependant, l'AAS ne présente pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, tandis que la Caisse

nationale d'assurance maladie justifie pourtant la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) des médecins le prescrivant.

C'est, de plus, un sujet particulièrement d'actualité puisque trois études de grande envergure sont récemment parues dans le LANCET et le New England Journal, et apportent des résultats probants. Elles sont les premières à évaluer le rapport bénéfice-risque de la prise quotidienne d'aspirine dans une population présentant un score de risque cardiovasculaire élevé, indemne d'événements cardiovasculaires, à la fois chez des patients diabétiques et non diabétiques.

Il semblait alors intéressant de se pencher sur la question de recherche suivante : Quelles sont les difficultés de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pour les médecins généralistes libéraux à la Réunion, face à ce paradoxe ?

Notre hypothèse de travail était l'existence d'un paradoxe concernant les recommandations pour la prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pouvant être à l'origine de difficultés de prescription de cette molécule pour les médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion.

L'objectif principal de ce travail était de mettre en évidence les difficultés de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaire pour les médecins généralistes à la Réunion face à ce « casse-tête ».

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de connaître les habitudes et critères de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires des médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion. Il s'agissait également de comprendre la place réelle de l'AAS en prévention CV primaire selon les données scientifiques récentes.

Dans un premier temps nous réaliserons une première partie centrée sur la justification de la recherche et sur un état des lieux des données de la littérature scientifique sur le sujet ayant permis l'élaboration de ce constat. Dans une deuxième partie, nous présenterons une étude de pratique à l'aide d'une enquête auprès des médecins généralistes libéraux à la Réunion quant à cette prescription par le biais d'un questionnaire afin de tenter de répondre à notre question de recherche. Dans une troisième partie, nous réaliserons une synthèse de la littérature scientifique

nationale et internationale sur le sujet, pour comprendre la place réelle de l'AAS en prévention CV primaire.



# PREMIÈRE PARTIE

## 1) Justification de la recherche

### *a- Les maladies cardiovasculaires : un enjeu majeur de santé publique*

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité et de morbidité dans le monde, et la deuxième en France (première pour les femmes), juste après les cancers. Malgré quatre décennies de baisse de la mortalité et morbidité grâce à la prévention et aux progrès thérapeutiques, les maladies cardiovasculaires restent à l'origine d'environ 140000 décès par an selon le dernier rapport de l'InVS, soit environ 25% des décès en France (2).

À l'échelle de l'Union européenne, les maladies de l'appareil circulatoire représentent 37,9 % des décès. Elles sont aussi l'une des principales causes de morbidité en France, avec 3,5 millions de personnes traitées en 2012 et plus de 11 millions pour risque vasculaire ou diabète. Elles constituent donc un véritable enjeu de santé publique en France et dans le Monde.

Les MCV regroupent entre autres l'infarctus du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, l'accident ischémique transitoire (AIT), l'athérome carotidien clinique ou artériopathie périphérique clinique.

Le risque cardiovasculaire est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardio-vasculaire majeur, sur une période donnée (par exemple : à 5ans, à 10 ans).

Les facteurs de risque majeurs d'athérosclérose impliqués dans la survenue des maladies cardio-vasculaires sont connus et, bien souvent, associés entre eux. Ils ne s'additionnent pas mais se potentialisent. On distingue les facteurs non modifiables que sont l'âge, le sexe et l'hérédité. Les facteurs modifiables sont l'hypercholestérolémie, la dyslipidémie mixte et certaines hypertriglycémies, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, l'obésité abdominale, la sédentarité.

Selon les recommandations françaises, l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire chez les personnes âgées de 40 à 65 ans doit être réalisée à l'aide de l'échelle européenne « SCORE » (Systematic Coronary Risk Estimation) (cf. Annexe 1) (3), qui évalue le risque de décès par maladie cardiovasculaire à 10 ans. Le risque cardio-vasculaire est divisé en 4 niveaux de risque (faible, modéré, élevé, très élevé). Cet outil n'est cependant pas adapté

pour les patients hypertendus sévères, diabétiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'hypercholestérolémie familiale (1), (4). Chez les patients diabétiques de type 2, il est recommandé selon la Haute Autorité de Santé (HAS) de calculer le risque cardiovasculaire par l'équation de risque de l'UKPDS (cf. Annexe 2) (5).

Des stratégies préventives ont été établies afin de limiter la survenue des maladies cardiovasculaires à l'échelle mondiale. A ce titre, la prévention primaire peut être définie comme l'utilisation de stratégies visant à empêcher la survenue d'événements cardiovasculaires cliniques chez des individus sains de telles pathologies. Différentes approches préventives des événements cardiovasculaires existent, médicamenteuses et non médicamenteuses. Celles-ci incluent notamment une modification du style de vie (activité physique, sevrage alcoolotabagique, perte de poids), ainsi que le traitement et la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires modifiables avec notamment l'emploi de médicaments antihypertenseurs, d'agents hypolipémiants et d'antiplaquettaires. Cependant, ces derniers font l'objet d'études depuis de nombreuses années et leur utilisation, notamment celle de l'AAS, est controversée en prévention primaire, compte tenu des données récentes des recherches scientifiques sur le sujet.

### ***b- Propriétés pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique (AAS)***

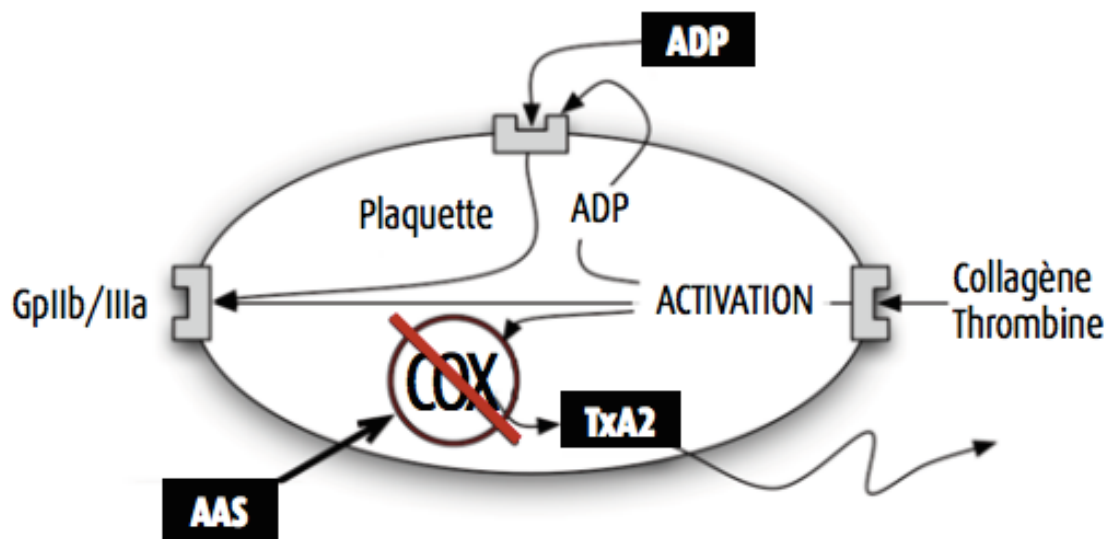
Connu dans un premier temps pour ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, l'acide acétylsalicylique fut secondairement employé comme anti-thrombotique, dont la compréhension du mécanisme d'action sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines valut à Sir John Vane le prix Nobel de Médecine en 1982.

L'aspirine est actuellement un des médicaments les plus consommés au monde avec une consommation annuelle estimée à 40 000 tonnes soit l'équivalent de 120 milliards de comprimés de 300mg. En France, 237 médicaments commercialisés contiennent de l'aspirine et chaque année, 1500 tonnes d'aspirine sont consommées.

Pour rappel, l'AAS empêche l'agrégation plaquettaire en inhibant de façon permanente les enzymes cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2). En effet, l'AAS inhibe de manière irréversible la COX-1 par acétylation. Au niveau des plaquettes, cette action a pour effet de

bloquer la formation du thromboxane A2 (conduisant normalement à l'agrégation plaquettaire et à la vasoconstriction) et ce durant toute la durée de vie des plaquettes (7 à 15 jours). Cet effet inhibiteur s'observe avec des doses quotidiennes dès 30mg/j d'acide acétylsalicylique. Les doses recommandées en pratique clinique, variant de 75mg à 325mg, sont donc suffisantes pour assurer l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, mécanisme impliqué dans la formation des thrombus, et donc recherché en prévention cardiovasculaire.

### MÉCANISME D'ACTION DE L'AAS SUR L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE



**Figure 1.** Mécanisme d'action de l'AAS sur l'agrégation plaquettaire

L'AAS est le premier médicament à être utilisé à visée antiplaquettaire en prévention des maladies cardiovasculaires, notamment du fait de son faible coût et de son apparente innocuité. Cependant, cette molécule présente des effets secondaires non négligeables, notamment des complications hémorragiques intra ou extra-crâniennes, et des atteintes digestives variées. Ils sont expliqués par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et par l'altération de la cytoprotection induite par les prostaglandines et les prostacyclines de la muqueuse intestinale. Le premier mécanisme est indépendant de la dose à partir de 30mg, tandis que le second devient plus fréquent pour des doses plus élevées. D'autres effets secondaires sont également reconnus, notamment hypersensibilités, allergiques ou non.

### *c- En pratique clinique : de nombreux questionnements*

Mon questionnaire sur la place de l'AAS en prévention primaire des maladies cardiovasculaires est né d'un constat au cours de mon internat de médecine générale réalisé à la Réunion, en stage hospitalier en Médecine Polyvalente. Il s'agissait d'une situation clinique courante qui fût à l'origine d'un véritable casse-tête intellectuel.

Mr P., un patient de 68 ans, était hospitalisé dans le service pour la prise en charge d'une hémorragie digestive haute. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) réalisée a révélé la présence d'un ulcère duodénal avec saignement actif pour lequel un traitement hémostatique a été effectué. Il a également bénéficié d'une transfusion sanguine et de l'instauration d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Mr P. était suivi pour un diabète de type 2 équilibré sous Metformine, une hypertension artérielle équilibrée par un traitement par IEC, une dyslipidémie sous règles hygiéno-diététiques et Statines. Dans son traitement de fond, on retrouvait une prise quotidienne de Kardégic 75mg, débutée il y a déjà quelques années, et renouvelée tous les 3mois par son médecin traitant. Ce patient ne présentait pas d'atteinte clinique de maladie cardiovasculaire. Il bénéficiait d'un suivi cardiologique annuel, et avait effectué il y a moins d'un an, un doppler des troncs supra-aortiques, des membres inférieurs et de l'aorte, revenus normaux. Il n'avait aucun antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Je me suis donc posée la question de la nécessité de la prise quotidienne d'aspirine (ici le Kardégic 75mg) chez ce patient. Il s'agissait là d'un traitement de prévention primaire chez un patient à risque cardiovasculaire élevé (4) selon les critères de la HAS.

Cette situation a soulevé plusieurs interrogations : L'AAS est-il réellement indiqué chez ce patient compte tenu du risque hémorragique? Quelles sont les recommandations en vigueur en France en prévention primaire des événements cardiovasculaires ? En pratique, quelle attitude ? C'est à partir de ce questionnaire auquel je me suis fréquemment retrouvée confrontée, que j'ai souhaité approfondir mes recherches sur le sujet. A mon grand étonnement, compte tenu des divergences de points de vue et de recommandations dans la littérature scientifique nationale et internationale, je me trouvais face à un véritable casse-tête.

## **2) Recommandations de prescription de l'AAS en prévention primaire cardiovasculaire (état des lieux de la littérature scientifique) : un paradoxe**

### ***a- Qu'est-ce qu'une recommandation de bonne pratique ?***

Si l'on se réfère à la définition de la Haute autorité de santé (HAS), agence chargée de les produire et de les diffuser, les recommandations de bonne pratique (RBP) sont « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif étant « d'informer les professionnels de santé et les patients et usagers du système de santé sur l'état de l'art et les données acquises de la science afin d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins » (6).

La préoccupation principale des sociétés savantes ou scientifiques est la production de savoirs scientifiques. Il faut savoir que la production de recommandations de pratique clinique (RPC) est ancienne, et a longtemps été à l'initiative d'hommes ou d'écoles. La production de RPC est maintenant bien mieux formalisée grâce à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) puis maintenant la HAS. Il existe des RPC incontournables (par exemple issues de conférences de consensus), dont l'élaboration est un processus long et difficile. Il y en a aussi de moins lourdes à l'initiative des sociétés savantes (issues de travaux scientifiques, de consensus d'experts plus ou moins formalisés) qui sont le plus souvent publiées et ont leur propre validité. L'important est de couvrir le champ le plus large possible des pratiques, et d'actualiser très régulièrement les recommandations. Sans RPC, il n'y a pas d'évaluation pertinente des pratiques. Les publications des sociétés savantes peuvent également être considérées comme des données acquises de la science, à condition de présenter certaines garanties de fiabilité quant à leurs auteurs et leurs moyens de diffusion, et de ne pas être contredites par des publications d'une fiabilité équivalente.

Elles sont notées par grades et niveaux de preuve scientifique, comme le présente le tableau ci-dessous.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 : - Etudes cas-témoin Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

**Figure 2.** Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'Anaes (1).

### ***b- Qu'est-ce que l'AMM d'un médicament ?***

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'agrément de commercialisation accordé par l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) dans l'Union Européenne, ou par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France, pour chaque spécialité pharmaceutique. Elle garantit la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Le rapport bénéfice/risque du médicament (effets thérapeutiques par rapport aux risques pour la santé du patient) doit être jugé favorable et au moins équivalent à celui des produits commercialisés pour la même pathologie. Cette autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit (RCP), qui définit les conditions de prescription (dénomination, composition, indications, posologies, voie d'administration, durée de traitement, etc.) (7).

En théorie, la prescription hors AMM est aussi hors remboursement par l'Assurance maladie et engage particulièrement la responsabilité du prescripteur. Les caractéristiques de la prescription hors AMM en médecine générale en France sont peu connues.

Pour l'aspirine, il y a des AMM différentes selon les spécialités. Une recommandation française de 2006 (retirée en 2011) la préconisait en prévention primaire alors que l'AMM n'a jamais mentionné que la prévention secondaire (8).

### ***c- Recommandations et place de l'AAS en prévention primaire CV en France***

Alors que la place de l'AAS est bien établie en prévention secondaire des événements cardiovasculaires en France et au niveau international, par le biais de résultats précis et de recommandations claires, les données scientifiques appuyant son rôle en prévention primaire sont au contraire moins probantes et controversées.

En France, depuis 2012, la HAS recommande, dans un document de « bon usage des antiagrégants plaquettaires » édité conjointement avec l'ANSM (1), une prescription d'aspirine quotidienne à faible dose (75 à 160mg), en prévention primaire des maladies cardiovasculaires, pour tous les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et chez tous les diabétiques présentant un risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé, en l'absence de risque hémorragique important. Il en est de même pour les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique à haut risque cardiovasculaire (1), (4).

Plusieurs sociétés savantes ont été consultées pour relire ces recommandations avant validation, à savoir la Société française d'anesthésie et de réanimation (S.F.A.R.), le Collège français des anesthésistes réanimateurs (CFAR), la Société française de cardiologie (SFC), la Fédération française de cardiologie (FFC) et la Société de chirurgie vasculaire (SCV).

Comme nous l'avons vu plus haut, selon la HAS, l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire en France doit être réalisée selon l'échelle du système SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), (cf. Annexe 1). Cependant, cet outil ne s'applique pas pour les patients diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, hypertendus sévères (TA  $\geq$  180/110 mmHg) ou atteints d'hypercholestérolémie familiale. Selon cette échelle, les patients à risque cardiovasculaire élevé sont ceux dont le risque CV à 10 ans est supérieur à 5% (1).

En ce qui concerne les patients diabétiques, si l'on reprend les recommandations actuelles de la HAS (1), le risque cardiovasculaire est défini comme élevé lorsqu'il existe une micro albuminurie confirmée ou une protéinurie, une maladie coronarienne silencieuse documentée, et/ou au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires associés (niveau de preuve grade B). Elle propose également un algorithme de calcul du risque CV propres à cette population de patients, l'échelle UKPDS (cf. Annexe 2). Le risque CV est alors défini comme élevé pour un score UKPDS supérieur à 10% et intermédiaire pour un score compris entre 2,5 et 10% (1).

Par ailleurs, en février 2017, la HAS a publié une recommandation de stratégie de prise en charge des dyslipidémies dans laquelle l'évaluation du risque cardiovasculaire différait de celle précédemment citée pour le patient diabétique, comme le montre la figure 2 ci-dessous (9). Cette recommandation semblait suivre les recommandations actuelles des Sociétés Françaises et Européennes de cardiologie (SFC et ESC) et de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE), plaçant d'emblée cette population comme à risque cardiovasculaire élevé (entre 5 et 10%), (cf. figure 3) (10). Celle-ci a cependant été retirée fin 2018 suite à un conflit d'intérêts laissant place aux recommandations HAS citées précédemment sur le bon usage des antiplaquettaires, et aux recommandations de bonnes pratiques de l'ESC de 2016 (10), ayant toutes deux des conclusions différentes.

En effet, il est important de rappeler qu'à l'inverse de la HAS, la Société Française de Cardiologie (SFC) ne recommande pas la prescription d'AAS en prévention primaire, et ce, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire du patient (y compris chez le diabétique à haut risque CV et les sujets ayant une lésion athéromateuse asymptomatique) en raison du risque accru d'hémorragie majeure (niveau de preuve III B).

Comme nous venons de le voir, les recommandations dans le domaine changent parfois rapidement et peuvent différer des avis d'experts d'autres sociétés savantes, ce qui entretient le flou autour de cette problématique. En pratique clinique, on peut se demander comment les médecins généralistes s'approprient ces échelles de calcul du risque cardiovasculaire et s'ils sont informés de l'existence de nouvelles recommandations puisque celles-ci n'apparaissent pas dans les textes de la HAS actuels. On peut également se questionner sur l'emploi de ces scores de calcul par les médecins généralistes et/ou autres spécialistes en pratique courante.



Niveau de risque cardio-vasculaire		Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %  Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	5 % ≤ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée  TA ≥ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ≥ 10 %	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardio-vasculaire documentée ( <b>prévention secondaire</b> )			

**Figure 3.** Stratégies d'évaluation du RCV et de prise en charge de l'hypercholestérolémie (HAS 2017), (9).

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima–media thickness of the carotid artery.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10%.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (with the exception of young people with type I DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10%.</li> </ul>
<b>Moderate-risk</b>	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
<b>Low-risk</b>	SCORE <1%.

*ACS : acute coronary syndrome, AMI : acute myocardial infarction, BP : blood pressure, CKD : chronic kidney disease, CVD : cardiovascular disease, DM : diabetes mellitus, GFR : glomerular filtration rate, PAD : peripheral artery disease, TIA : transient ischaemic attack.*

**Figure 4.** Évaluation du risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'ESC 2016

Cependant, un autre point important et moins connu doit être énoncé ici. Il est important de rappeler que l'AAS n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (8) dans cette indication, et est donc réglementairement non remboursable. En effet, l'aspirine, que ce soit en 75, 160, ou 300mg, n'est indiquée qu'en prévention secondaire, après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. Pourtant, en France, la prescription des antiagrégants plaquettaires a augmenté de 7,2% entre 2011 et 2015 (11) chez le patient diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Ces molécules représentent 9,6% de l'ensemble des prescriptions hors AMM (11), avec de possibles sanctions financières de l'Assurance Maladie. De même, sur le plan juridique, bien que la prescription hors AMM soit légale, la responsabilité civile ou pénale du médecin généraliste peut-être engagée si le patient porte plainte (12).

Pourtant, cette même Assurance Maladie justifie la « rémunération sur objectifs de santé publique » (ROSP) pour les médecins généralistes qui prescrivent cette molécule dans cette indication (13).

Les contradictions sont nombreuses. Cette situation problématique pour les médecins généralistes de ville, soulève beaucoup d'interrogations, d'autant plus que la balance bénéfice/risque de l'utilisation de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires, diabétiques y compris, n'est pas clairement établie dans la littérature scientifique, ce que nous verrons par la suite.

#### ***d- Recommandations et place de l'AAS en prévention primaire CV sur le plan International***

Comme nous allons le voir ici, il existe nombreuses recommandations contradictoires dans les directives internationales concernant la place de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires.

Sur le plan européen, selon les lignes directrices de la 6<sup>e</sup> Task Force de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2016 (10), l'aspirine n'est pas recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires en raison du risque accru d'hémorragies majeures. Ces conclusions, semblables à celles de la 5<sup>e</sup> Task Force de 2012, effacent les précédentes parues lors de la 3<sup>e</sup> Task Force en 2003, qui préconisaient l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques, chez les patients hypertendus et chez les hommes avec un risque cardiovasculaire à dix ans > 5%, selon l'échelle européenne SCORE.

Au Canada, la Société Canadienne de Cardiologie (SCC) (14), tout comme l'American Heart Association (AHA) aux États Unis, ne recommandent pas de manière systématique la prise quotidienne d'aspirine à faible dose en prévention primaire d'événements cardiovasculaires, et ne la retiennent qu'en cas de risque de MCV élevé et de faible risque de saignements.

De même, au Japon, l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires n'est actuellement pas généralisée (15).

Inversement, les conclusions de l'American College of Chest Physicians (ACCP) étaient en faveur d'une prescription d'aspirine à faible dose (75 à 100mg par jour) chez les patients âgés de 50 ans et plus, dépourvus de maladie cardiovasculaire symptomatique, soulignant que l'aspirine réduisait légèrement la mortalité totale quel que soit le profil de risque cardiovasculaire si elle était prise sur 10 ans (16). Chez les personnes présentant un risque cardiovasculaire modéré à élevé, la réduction du nombre d'IDM était étroitement compensée par une augmentation des saignements majeurs. Cette société savante préconisait l'intégration du patient dans la discussion de la prescription compte tenu de ce bénéfice-risque difficile à apprécier et ne la propose que chez les personnes qui attachent plus d'importance à la prévention d'un IDM qu'à la prévention d'un saignement gastro-intestinal.

En 2014, la Food and Drug Administration (FDA) a émis un avis (17) indiquant que les données probantes n'appuient pas l'utilisation généralisée de l'aspirine pour la prévention primaire des infarctus du myocarde et des AVC. Par contre, un comité indépendant composé d'experts, le US Preventive Services Task Force (USPSTF), a recommandé en 2016 l'utilisation de l'aspirine à faible dose pour prévenir le cancer colorectal et les maladies cardiovasculaires pour les adultes âgés de 50 à 59 ans présentant un risque CV d'au moins 10 % à 10 ans. Les adultes de 60 à 69 ans qui ont un risque CV d'au moins 10 % à 10 ans pourraient également bénéficier de la prise d'aspirine selon l'USPSTF, mais la décision doit être prise au cas par cas (18).

En ce qui concerne le diabète, les directives de l'ACCP suggéraient que le bénéfice relatif de l'aspirine était similaire chez les patients diabétiques et non diabétiques (16). En effet, L'American Diabetes Association, l' AHA et l'American College of Cardiology (ACC) (19) recommandaient comme raisonnable la prescription d'AAS chez les patients diabétiques dont le risque d'événements sur 10 ans était  $> 10\%$  ( hommes  $> 50$  ans et femmes  $> 60$  ans, avec au moins un facteur de risque supplémentaire : tabagisme, hypertension, dyslipidémie, albuminurie ou antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires prématurés), et qui ne présentaient pas de risque accru de saignement (aucun antécédent de saignement gastro-intestinal ou d'ulcère gastroduodéal, aucun traitement concomitant par d'autres médicaments

qui augmentent le risque de saignement). L'AAS n'était cependant pas recommandé chez les patients diabétiques à faible risque d'événements cardiovasculaires, car les éventuels effets indésirables des saignements contrebalançaient les avantages potentiels, mais il pouvait être envisagé chez les patients diabétiques présentant un risque intermédiaire d'événements cardiovasculaires (patients plus jeunes avec au moins un facteur de risque, patients âgés sans facteur de risque ou patients présentant un risque à 10 ans de 5% à 10%).

Cependant, à l'inverse de l'ADA et de l'ACC, l'Association Canadienne du Diabète (ACD) préconise d'éviter l'utilisation de l'aspirine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques puisque les études chez ces patients ne montrent aucune efficacité mais un risque accru de saignements, tout en laissant le praticien juger de la pertinence clinique de cette prescription.

Il est intéressant de noter qu'à l'échelle mondiale, le score le plus utilisé pour calculer le risque cardiovasculaire est le **score de Framingham** (cf. Annexe 3) (3). Celui-ci évalue le risque coronarien (événements mortels ou non) à 10 ans. Il tient compte du sexe, de l'âge (de 20 à 79 ans), du taux de cholestérol total, du taux de HDL-C, du tabagisme, de l'existence d'un diabète et de la pression artérielle systolique (traitée ou non), un nombre de points différents étant attribué à chaque niveau de ces différents FRCV. A l'issue de ce calcul, doivent être considérés comme à haut risque cardiovasculaire, les sujets dont le score est supérieur à 20 %. L'échelle **SCORE** (3) que nous avons vu plus haut, est une alternative européenne permettant de tenir compte des disparités géographiques (modèles applicables à l'Europe du Nord et du Sud). Elle n'évalue pas le risque coronarien global à 10 ans comme Framingham, mais le risque de décès d'origine cardio vasculaire à 10 ans. SCORE prend en compte les mêmes facteurs de risque que Framingham (à l'exception du taux de HDL-C, de l'existence d'un diabète et des âges inférieurs à 40 ans et supérieurs à 65 ans).

# DEUXIÈME PARTIE

## I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

### 1) Contexte et justification de l'étude

Comme nous venons de le voir, les recommandations en matière de prévention primaire des événements cardiovasculaires sont contradictoires à l'échelle Nationale et Internationale, et diffèrent des directives et des opinions d'experts, reflétant l'incertitude d'un rapport bénéfice/risque précis dans cette indication. Compte tenu de ces nombreuses incertitudes, la prescription de l'AAS dans cette indication peut représenter un véritable casse-tête pour les médecins généralistes, au centre de cette problématique. Afin de tenter de répondre à notre question de recherche, nous avons donc réalisé dans la partie suivante, une enquête de d'opinion auprès des médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion afin de connaître leurs positions et leurs éventuelles difficultés face à ce paradoxe et comprendre leurs critères et habitudes de prescription de l'AAS dans cette indication de soins primaires cardiovasculaires.

### 2) Type d'étude

Il s'agissait d'une étude quantitative descriptive de type enquête d'opinion menée entre Janvier et Mai 2017.

### 3) Population

La population étudiée était celle des médecins généralistes libéraux thésés exerçant sur l'île de la Réunion et inscrits sur la mailing liste de l'Union Régionale des Médecins Libéraux de la Réunion (URML).

Sur les recommandations du Conseil de l'Ordre, l'URML a fait parvenir notre questionnaire informatisé par email à tous les médecins généralistes inscrits. Nous n'avons nous-même aucune information sur le nombre exact et l'identité des médecins contactés. L'URML nous a

cependant communiqué que leur liste de diffusion contenait un peu plus de 500 médecins généralistes.

#### ***a- Critères d'inclusion***

Les critères d'inclusion étaient d'être médecin généraliste thésé, d'exercer en libéral, d'être inscrit à l'Union des Médecins Libéraux de la Réunion (URML), d'avoir accès aux courriers électroniques provenant de cette association, et d'être volontaire pour participer à l'enquête. Il n'y avait pas de nombre minimum de médecins requis pour la validité de notre questionnaire.

#### ***b- Critères d'exclusion***

Il n'y avait pas de critère d'exclusion. Le fait de passer par le biais de l'URML excluait d'emblée les médecins généralistes remplaçants non thésés et tous ceux qui n'étaient pas inscrits à l'URML au moment de l'étude. Au cours des différentes relances, toutes les personnes ayant déjà répondu au questionnaire ont également été exclues.

### **4) Questionnaire**

#### ***a- La forme***

L'étude a été réalisée à partir d'un questionnaire anonyme informatisé adressé par mail aux médecins généralistes libéraux exerçant à la Réunion, par le biais de l'URML. Le questionnaire complet, composé de 8 questions, est disponible pour le lecteur en annexe (cf. Annexe 4).

Celui-ci a été élaboré conjointement avec l'aide du Dr Cournot, cardiologue statisticien spécialisé, praticien au centre hospitalier de Gabriel Martin dans l'ouest de l'île de la Réunion, nommé par l'Unité de Soutien Méthodologique (USM) du Centre d'Investigation Clinique de la Réunion pour accompagner mon travail de recherche.

Le questionnaire a été accompagné d'un email introductif, composé d'un texte synthétique énonçant le contexte, la justification, la problématique et les objectifs de mon travail de recherche pour la rédaction d'une thèse de médecine générale. Celui-ci précisait également mon identité, ma fonction professionnelle ainsi que mes coordonnées.

Les notions d'anonymat, de temps de passation et de diffusion ultérieure d'un retour sur les résultats de l'étude, étaient également clairement énoncés.

Ce texte précisait également un rappel de définitions de la « prévention primaire des événements cardiovasculaires » en termes de population de patients inclus dans ce cadre. (cf. Annexe 5).

La structure du questionnaire s'est voulue claire et concise afin d'obtenir un maximum de participants et donc de réponses. Sa mise en forme a été réalisée par le biais d'un logiciel nommé « Askabox », disponible en ligne et permettant de nombreuses fonctionnalités, comme le choix d'une trame standardisée, de questions à réponses obligatoires ou non, la possibilité d'ajout d'une zone de texte libre, le tout de manière informatisée. Il permettait également sa diffusion et sa mise en ligne sur une période donnée ainsi que l'intégration et le traitement des réponses sous la forme de résultats statistiques.

La rédaction du questionnaire a veillé à respecter les formules de politesse habituelles. La majorité des questions étaient des questions fermées (cinq sur les huit) afin de recueillir une information précise, ciblée. Certaines questions étaient par ailleurs ouvertes, et à choix multiples afin de recueillir un maximum d'informations. Les questions 1, 4 et 8 étaient des questions à réponses obligatoires permettant d'accéder à la suite du questionnaire. Ces indications étaient précisées pour chaque question. Une zone de texte libre était également parfois disponible à la fin de l'item afin d'offrir aux participants la possibilité de laisser un commentaire.

Certaines notions ont été redéfinies afin d'assurer une meilleure compréhension et un moindre biais de réponse pour les participants comme par exemple la notion « d'événements cardiovasculaires », définie dans l'item 2.

### ***b- Le fond***

Comme nous l'avons vu ci-dessus, le questionnaire a été élaboré afin de tenter de répondre à notre question de recherche. Il permettait de réaliser une enquête d'opinion auprès des médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion afin de connaître leurs positions, soulever leurs éventuelles difficultés face à la question de la prescription de l'AAS en prévention primaire des



événements cardiovasculaires chez leurs patients et mieux comprendre leurs critères et habitudes de prescription de l'AAS dans cette indication.

Les items du recueil permettaient de renseigner dans un premier temps, sur la notion de prescription ou non d'aspirine dans le cadre de la prévention primaire cardio vasculaire par les médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion. Cette première question était essentielle et à réponse obligatoire. Il était stipulé dans le texte que seuls les médecins ayant répondu « oui » à cet item pouvaient se rendre à la question n°2. Pour les autres, ils devaient aller directement à la question n°4.

Les deuxième et troisième items permettaient de rechercher et préciser les déterminants de sélection des patients par les médecins généralistes, pour la prescription de cette molécule dans cette indication.

Le quatrième item était à réponse obligatoire. Il interrogeait les médecins sur leurs connaissances des échelles de calcul du risque cardio-vasculaire SCORE et/ou UKPDS ; échelles recommandées pour le choix de prescription de l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire par la HAS.

Le cinquième item les questionnait sur l'utilisation ou non de ces échelles de calcul pour la prescription de l'AAS dans cette indication.

Le sixième item permettait de préciser les déterminants et habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire pour ceux qui le prescrivaient.

Le septième item recherchait les recommandations utilisées par les médecins généralistes concernés pour la prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires.

Le huitième et dernier item, à réponse obligatoire, interrogeait les médecins généralistes sur leur ressenti face à la prescription et/ou au renouvellement de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires et plus précisément sur l'existence ou non, à un moment donné, d'un sentiment de difficulté.

Les questions à réponses obligatoires étaient ciblées et nécessaires pour notre projet; elles permettaient donc de s'assurer de l'obtention de réponses claires et informatives pour la suite de notre travail.

## **5) Recueil des données**

Le questionnaire a été adressé par mail à plus de 500 médecins généralistes libéraux de l'île de la Réunion par le biais de l'Union Régionale des Médecins Libéraux de la Réunion (URML) disposant de sa propre base de données, en plusieurs fois entre les mois de Janvier et Mai 2017. Un premier contact téléphonique a été réalisé auprès du Conseil de l'Ordre des Médecins de la Réunion en Janvier 2017, afin de prendre connaissance de la procédure de diffusion du questionnaire dans le cadre de mon projet de thèse. La procédure habituelle à la Réunion est de passer par le biais de l'URML qui est chargée de diffuser tous les questionnaires et enquêtes destinés à la rédaction des thèses des étudiants à la Réunion. Un premier contact par mail a donc été réalisé auprès de l'URML le 23 Janvier 2017. Puis à la suite d'un court échange téléphonique à visée explicative, je leur ai fait parvenir le 10 Février 2017 l'ensemble de mon projet, à faire suivre aux médecins généralistes libéraux de la Réunion, comprenant un court texte introductif de mon projet de recherche, ainsi que le lien actif permettant de répondre au questionnaire en ligne. Le lien de réponse n'était valide que pendant un mois, ce qui a été précisé dans mon mail.

Ce premier envoi a permis de récolter 8 réponses. Une première relance a donc été réalisée début mars par le même biais, soit un mois plus tard en précisant à tous ceux qui avaient déjà répondu la première fois de ne pas répondre à nouveau ; 26 réponses ont ainsi été obtenues.

Une deuxième et dernière relance a été effectuée de nouveau un mois plus tard en avril 2017 ; celle-ci a permis l'obtention de 24 réponses supplémentaires, soit un nombre total de 50 réponses récoltées début mai 2017, provenant de 50 médecins généralistes différents, toutes exploitables.

Il s'agissait donc de répondants aléatoires et anonymes ; il n'y avait pas de taille minimale pour cet échantillon. Il a été convenu en accord avec le médecin statisticien m'accompagnant sur ce travail que nous pouvions nous arrêter à ce taux de réponse, puisqu'il est statistiquement difficile d'obtenir plus de 10% de réponses dans ce genre d'enquête.

Les réponses et résultats ont été directement récoltés, consolidés et traités par le biais du logiciel « Askabox ». Ceux-ci étaient disponibles en ligne et exportables sous la forme de pourcentages pour chaque item sous format Excel et PDF.

## **6) Analyse des données/analyse statistique**

Il s'agissait de statistiques descriptives.

Les données ont été collectées via un masque de saisie sur internet par le biais de la plate-forme d'Askabox, puis transposées sur le tableur Microsoft Excel®. L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide du Dr Cournot de l'Unité de Soutien Méthodologique du Centre d'Investigation Clinique de la Réunion.

## **7) Éthique**

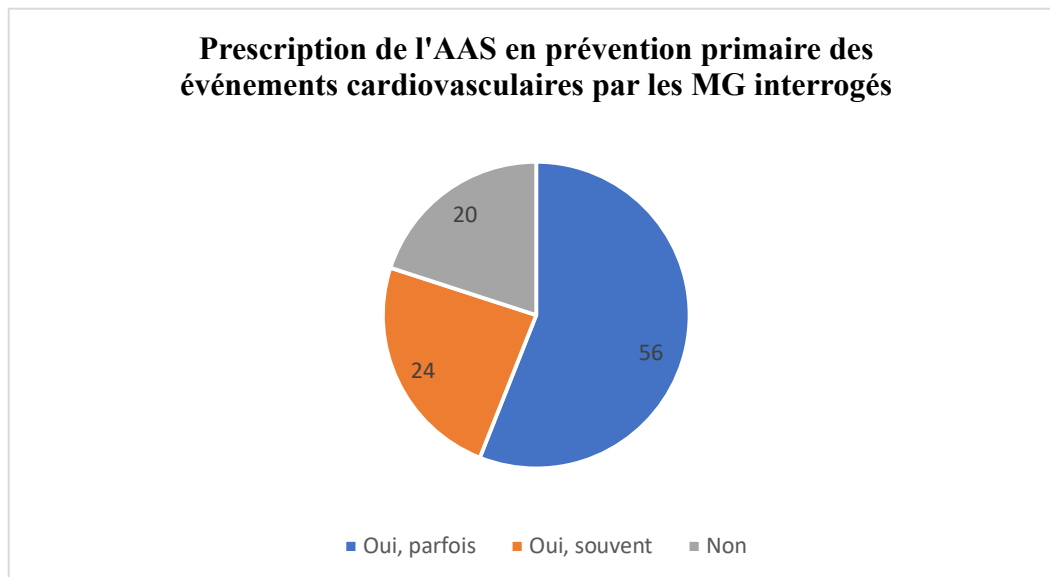
Les questionnaires remplis étaient anonymes et numérotés dans le tableau Excel®. L'étude n'a pas nécessité l'accord d'un comité d'éthique en raison de son caractère non interventionnel. De plus, il ne s'agissait pas de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) et il n'y avait pas de données nominatives en raison de son caractère anonyme, donc les avis du CNIL et du CPP n'étaient pas nécessaires.

## II. RÉSULTATS

### 1) Habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire CV par les médecins généralistes à la Réunion

Sur les 50 médecins généralistes (MG) répondants, 80% d'entre eux (n=40) signalaient prescrire de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardio-vasculaires (CV).

24% (n=12) ont déclaré en prescrire « souvent », 56% (n=28) ont répondu en prescrire « parfois ». Les 20% restants (n=10) ont déclaré ne pas en prescrire. Il s'agissait de la première question du test, à réponse obligatoire.

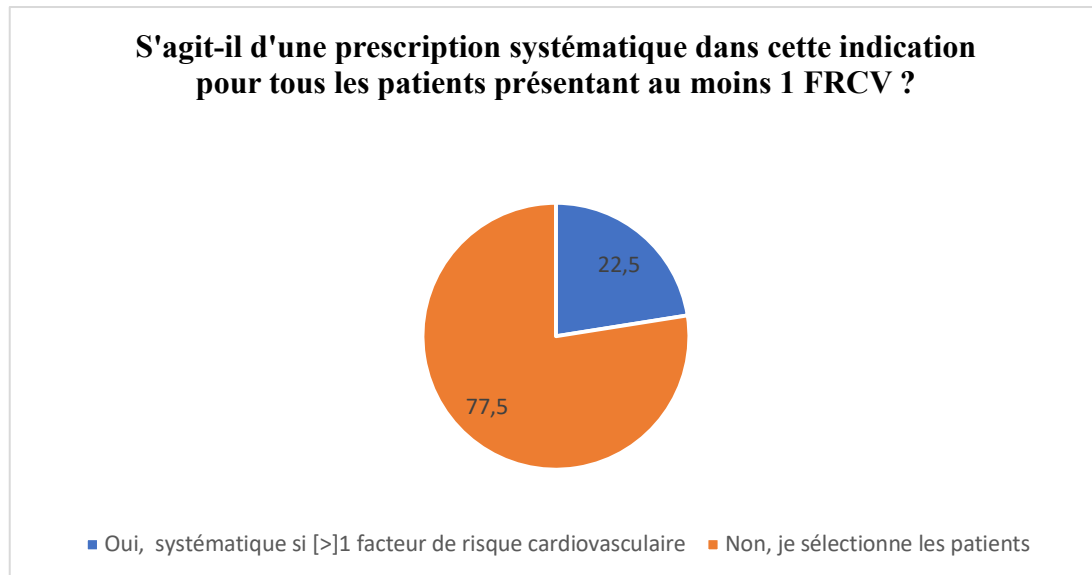


**Figure 5.**

Le second item interrogeait les médecins généralistes sur la sélection de leur patient pour la prescription d'AAS dans ce cadre. Sur la population interrogée, 41 réponses ont été obtenues au lieu de 40 attendues. En effet, une personne ayant répondu « non » à la question 1 a également répondu à celle-ci en déclarant sélectionner les patients. En conséquence, sa réponse a été déduite des résultats.

Au total, 22,5% (n=9) ont répondu prescrire l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire de manière systématique, à partir du moment où les patients présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire. A l'inverse, 77,5% des répondants (n=31) ont déclaré qu'ils ne

prescrivaient pas l'AAS de manière systématique à tous les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires mais qu'ils sélectionnaient leurs patients sur certains critères.



**Figure 6.**

Le troisième item a permis de recueillir 40 réponses, provenant des médecins ayant répondu « oui » à la première question.

Parmi les critères de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires, on retrouve principalement la présence d'un **nombre de facteurs de risque cardiovasculaire supérieur ou égal à 2** pour 72,5% d'entre eux (n=29). On retrouve ensuite l'existence d'une **plaque athéromateuse ou d'une sténose infra clinique** pour 47,5% d'entre eux (n=19). En troisième position, l'existence d'un **diabète**, pour 40% d'entre eux (n=16). On retrouve également pour 20% d'entre eux (n=8), la présence d'**au moins un facteur de risque cardiovasculaire**.

Cependant, sur les 9 médecins qui avaient déclaré prescrire l'AAS de manière systématique si le patient présentait au moins 1FRCV à la question précédente, seuls 4 d'entre eux ont répondu de nouveau la même chose à cet item. Pour la majorité d'entre eux, la présence d'un diabète et/ou d'une plaque athéromateuse ou d'une sténose infra clinique était également rapportée comme critère de sélection.

L'existence d'**autres critères** pour 15% d'entre eux (n=6) a été rapportée et définie en texte libre. Il s'agissait de l'existence d'une « **sténose significative** », de la présence d'une « **AOMI selon le stade** » ou d'une « **athéromatose significative au doppler** », d'un « **SCORE risque**

élevé » ou de « l'utilisation du site Cardiorisk », et de la présence « d'au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires parmi le tabagisme actif, le diabète et les antécédents cardiovasculaires familiaux ».

Pour finir, le dernier critère de sélection rapporté était l'existence d'un **risque hémorragique** pour 5% d'entre eux (n=2).

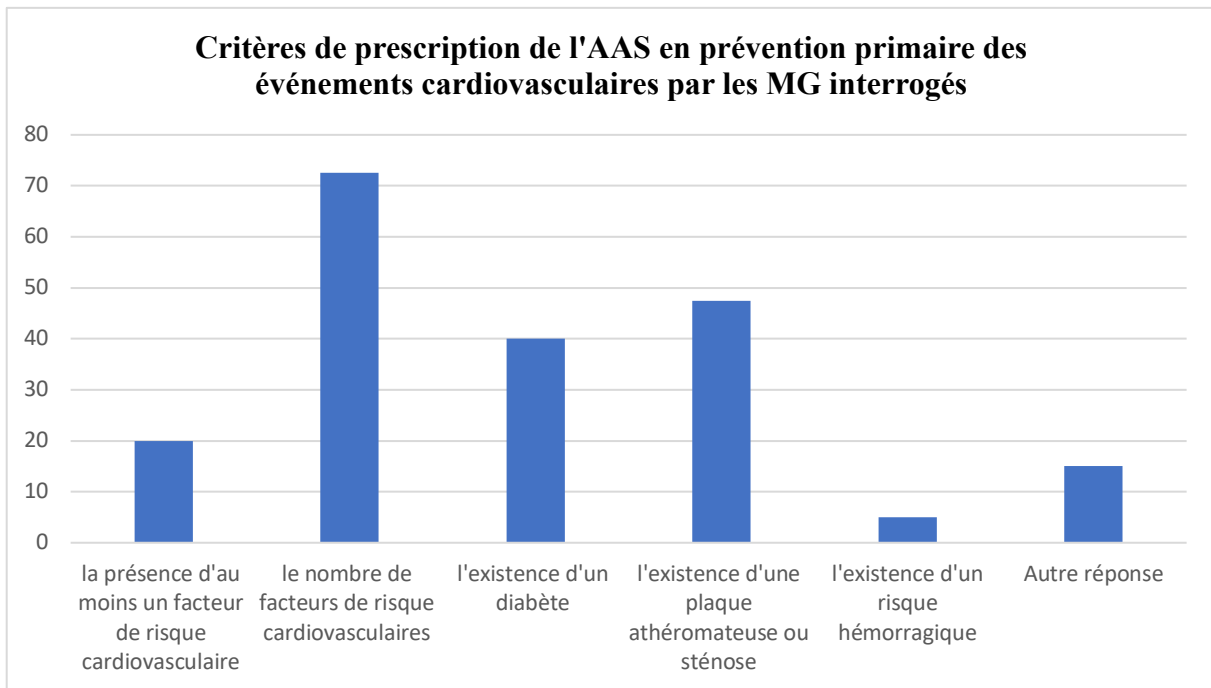
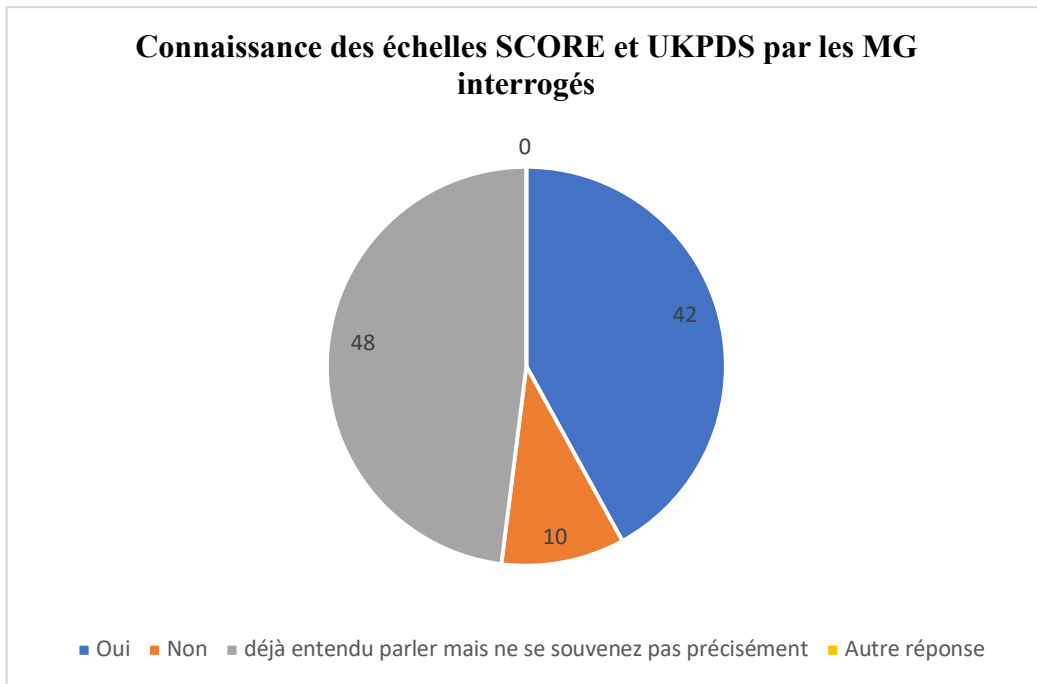


Figure 7.

## **2) Les échelles de calcul du risque cardiovasculaire en pratique clinique**

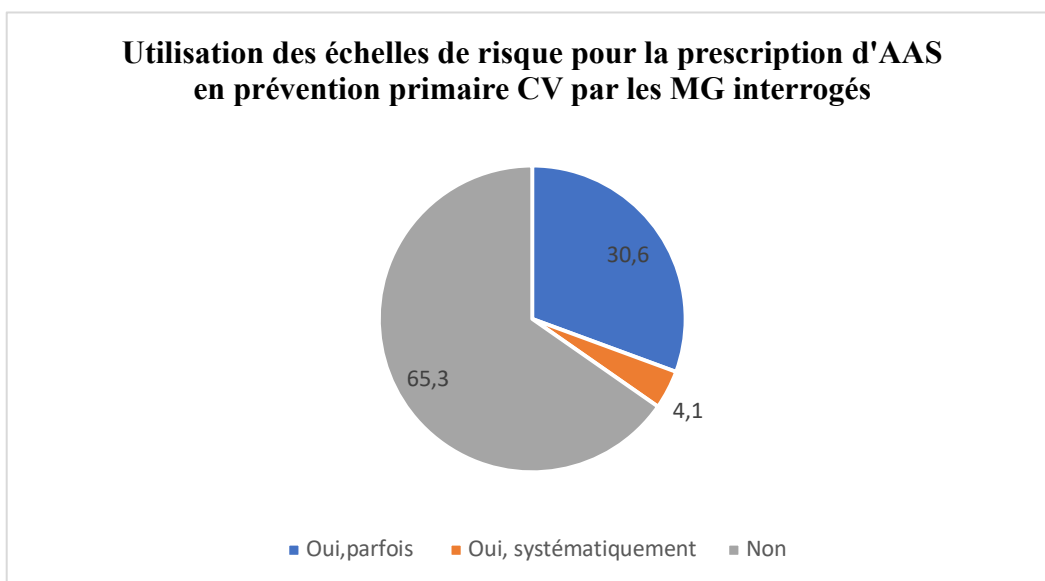
Le quatrième item questionnait les patients sur leurs connaissances des principales échelles de calcul du risque cardiovasculaire, à savoir les échelles SCORE et UKPDS.

L'ensemble des médecins interrogés a répondu à cet item. 42% (n=21) ont répondu les connaître, 48% d'entre eux (n=24) ont répondu « **avoir déjà entendu parler de ces échelles, mais ne pas s'en souvenir précisément** » et 10% (n=5) ont répondu ne pas les connaître. Il n'y a pas eu d'autre réponse ni commentaire.



**Figure 8.**

Sur les 50 participants, 49 médecins ont répondu au cinquième item portant sur l'utilisation de ces échelles en pratique clinique pour la prescription d'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires. En majorité, 65,3% d'entre eux (n=32) ont répondu ne pas utiliser ses échelles dans cette indication, tandis que 30,6% (n=15) ont répondu les utiliser « parfois » et 4,1% (n=2) les utiliser « systématiquement ».



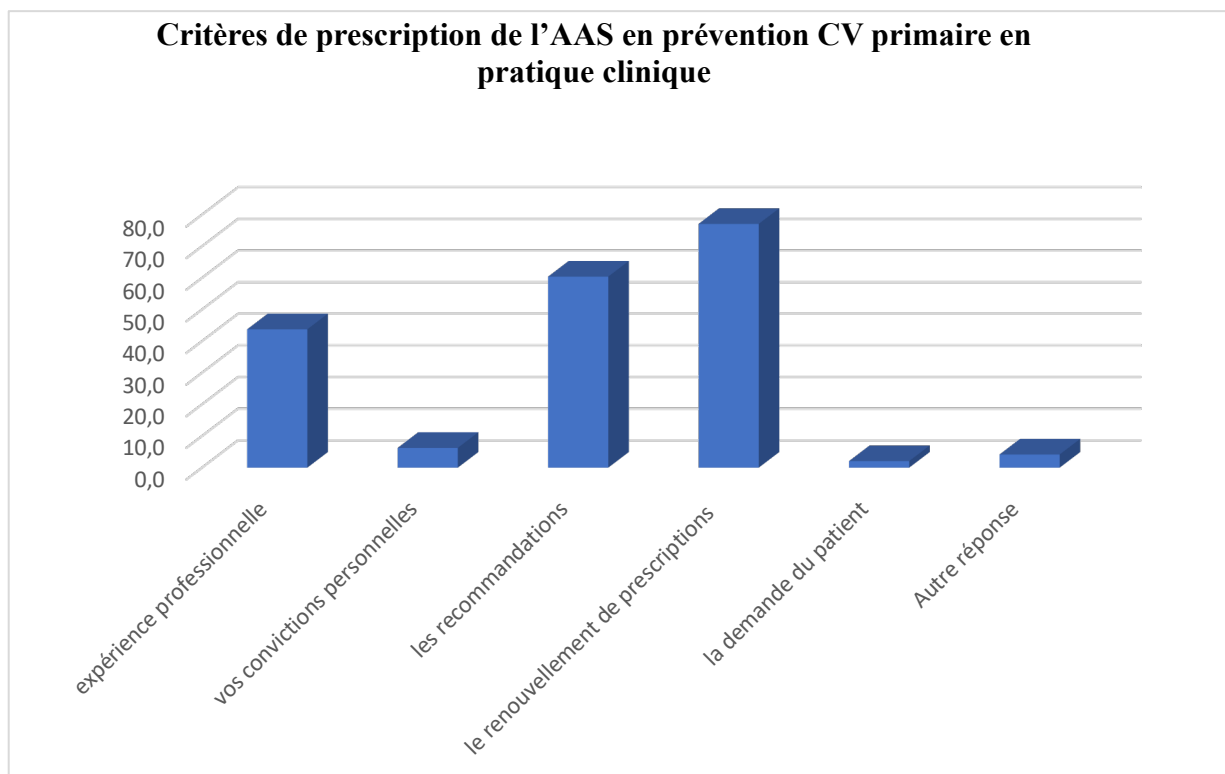
**Figure 9.**

### **3) Critères de prescription de l'AAS en prévention CV primaire en pratique clinique par les MG à la Réunion**

Sur les 50 participants, 48 médecins ont répondu au sixième item concernant les critères et habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Un même médecin pouvait choisir plusieurs réponses. Le critère de prescription le plus fréquemment retrouvé était pour 37 (77,1%) d'entre eux « **le renouvellement de prescriptions de spécialistes notamment cardiologues, endocrinologues** ». 29 (60,4%) ont répondu se servir des « **recommandations/autorités de santé/sociétés savantes** ». 21 (43,8%) d'entre eux ont déclaré se servir de leur « **expérience professionnelle** » ; 3 d'entre eux, s'appuyer sur leurs « **convictions personnelles** » et 1 a déclaré faire son choix en fonction de la « **demande du patient** ».

Les médecins interrogés pouvaient préciser leur réponse par le biais d'un commentaire libre sans obligation par ailleurs. Parmi les commentaires libres recensés, l'utilisation de l'échelle de calcul SCORE a été citée à deux reprises. Un participant a également cité s'aider du site « Cardiorisk » (20). Ce site permet de calculer le risque cardiovasculaire global à 10 ans du patient selon les modèles de Framingham et de l'échelle SCORE, vus précédemment. Deux autres commentaires libres ont été laissés sous la forme de réflexions plus personnelles : « *il me semble qu'on nous avait demandé de prescrire du Kardégic 75 à tous les patients diabétiques. (recommandation de la Sécu..) mais peut-être était-ce excessif...* » ; « *au-delà de 75-80 ans, je ne vois aucun intérêt, j'arrête de renouveler les prescriptions d'AAS par des spécialistes en prévention primaire* ».

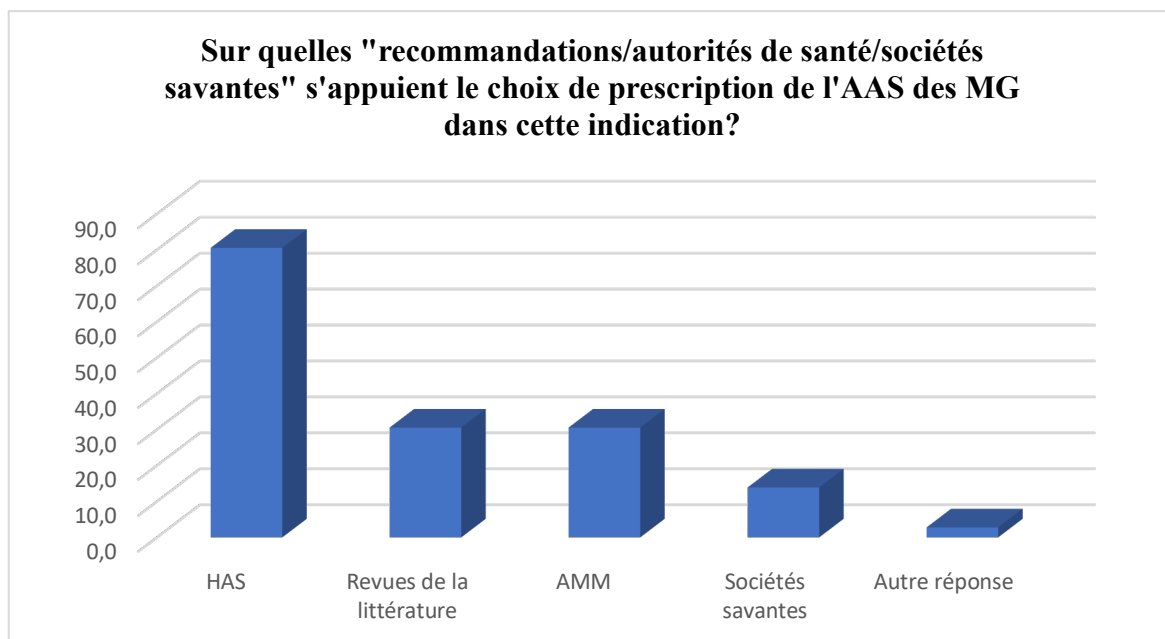




**Figure 10.**

Dans le septième item, il était demandé à tous les médecins ayant répondu avoir comme critère de prescription l'utilisation des « recommandations/autorités de santé/sociétés savantes », de citer celles sur lesquelles ils s'appuyaient parmi celles énoncées. Plusieurs réponses pouvaient être choisies et un commentaire libre était également possible.

36 médecins ont répondu à cet item. La majorité des répondants, soient 29 (80,6%) d'entre eux ont déclaré utiliser les recommandations de la HAS ; 11 (30,6%) ont répondu se servir de revues de la littérature ; 11 (30,6%) se baser sur l'AMM de l'aspirine ; enfin, 5 ont déclaré se baser sur les avis de sociétés savantes telles que la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), le Collège Français de Médecine Vasculaire (CPMV) ou encore la Société Française de cardiologie (SFC). Pour finir, 1 seul médecin a répondu « Autre » en laissant comme commentaire libre se servir de la revue médicale « Prescrire ». Cette revue a également été citée au sein d'un autre commentaire libre. Sur les 29 médecins ayant répondu se baser sur les recommandations de la HAS, 31% (n= 9) ont également répondu faire leur choix en s'appuyant sur la connaissance de l'AMM du médicament.



**Figure 11.**

#### **4) Ressenti des médecins généralistes réunionnais dans le cadre de cette prescription**

L'ensemble des 50 médecins généralistes a répondu au huitième et dernier item. Une seule réponse par participant était attendue.

Une majorité de 72% d'entre eux (n=36) a déclaré s'être déjà sentie en difficulté pour la prescription et/ou le renouvellement de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires. D'une manière plus détaillée, 38% (n=19) ont déclaré s'être sentis « rarement » en difficulté, 28% (n=14) s'être senti « souvent » en difficulté et 6% (n=3) de manière « systématique ». 26% des médecins (n=13) ont répondu ne pas se sentir en difficulté dans ce contexte. Aucun n'a répondu « ne jamais s'être posé la question ». Un seul médecin a répondu « Autre ».

Parmi les médecins qui déclaraient ne pas se sentir en difficulté dans la prescription et/ou le renouvellement de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires (n=13), quelques précisions peuvent être apportées.

- Concernant les critères de prescription :

6 ont déclaré prescrire l'AAS dans cette indication de manière systématique si le patient présentait « au moins un facteur de risque cardiovasculaire (patients non diabétiques y compris) ».

5 sélectionnaient leurs patients : 3 si les patients présentaient « au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire et/ou une plaque athéromateuse ou sténose infra clinique » et 2 si les patients présentaient « au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire et/ou un diabète peu importe le nombre de FRCV associé ».

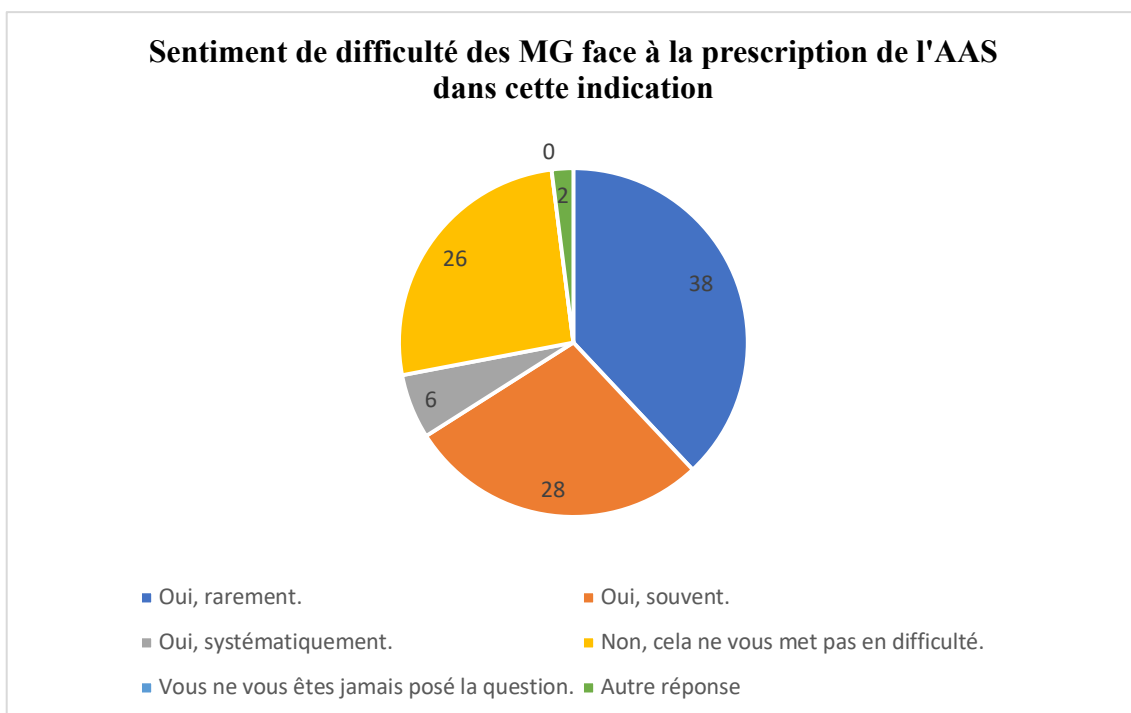
2 ne prescrivaient pas l'AAS dans cette indication.

- Concernant les échelles de calcul de risque CV :

4 ont déclaré connaître les échelles de calcul du risque cardiovasculaire telles que SCORE et/ UKPDS. 1 seul les utilisait systématiquement pour la prescription de l'AAS, 2 d'entre eux les utilisaient parfois et 1 ne les utilisait jamais.

7 avaient déjà entendu parler de ces échelles de calcul mais ne s'en souvenaient pas réellement et n'avaient pas l'habitude de les utiliser (hormis 1 ayant répondu les utiliser parfois).

Les 2 restants ne les connaissaient pas ; à noter que ce sont les 2 mêmes qui ont répondu ne pas prescrire d'AAS dans cette indication.



**Figure 12.**

Les commentaires libres rapportés dans cet item étaient les suivants :

- pour les médecins ayant répondu s'être sentis en difficulté : « *anévrisme cérébral* » ; « *oui, si prescrit par spécialistes* » ; « *à ma connaissance, il n'y a pas de preuve scientifique de l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire* » ; « *oui, surtout les associations avec de nouvelles molécules, après pose d'un stent par exemple* » ; « *aide du site Cardiorisk* ».
- pour le médecin ayant répondu « Autre » : « *de temps à autre* », « *problème des prescriptions sur les sujets sensibles aux épigastralgies* ».

# TROISIÈME PARTIE

## III. DISCUSSION

### 1) Intérêt de l'étude

#### *a- Le sujet de l'étude*

Cette enquête d'opinion permet d'aborder un thème important en médecine générale puisqu'en pratique clinique, il s'agit d'une prescription quasi quotidienne pour la plupart des médecins généralistes, que ce soit une prescription de novo ou surtout, un renouvellement de traitement. L'idée de rechercher les difficultés concernant cette prescription chez les médecins généralistes exerçant à la Réunion, et de mettre en évidence leurs habitudes et critères de prescription dans cette indication, compte tenu du paradoxe existant dans la littérature scientifique, me paraissait intéressante pour la pratique en général, d'autant que la prise d'aspirine au long cours est souvent la source d'effets secondaires non négligeables chez nos patients. Sa prescription devrait donc reposer sur des critères précis et compris de tous, ce sur quoi il me paraissait important d'insister.

Il s'agit de plus d'un sujet d'actualité dans la littérature scientifique internationale comme nous le verrons plus loin.

#### *b- Des résultats intéressants*

Cette étude d'opinion a permis de souligner l'existence de réelles difficultés de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pour les médecins généralistes libéraux exerçant à la Réunion. De plus l'évaluation de leurs habitudes et critères de prescription de cette molécule dans cette indication a permis de mettre en évidence une importance disparité et l'absence de ligne de conduite unique marquée, ce qui vient appuyer la notion de difficulté de prescription pour la population des médecins généralistes interrogés.

Il a également été intéressant de découvrir que peu d'entre eux suivent finalement les recommandations existantes en ce qui concerne la prescription de l'AAS en prévention primaire, principalement du fait d'un manque de connaissance de celles-ci et des échelles de

calcul de risque recommandées. Il en est de même pour la notion de risque hémorragique qui semblait peu présente à l'esprit au moment de la prescription de cette molécule.

Bien que la taille de l'échantillon soit faible, il s'agit d'une tendance marquée, pouvant probablement s'étendre à une population de médecins généralistes plus large.

Ceci permet de souligner la notion de paradoxe planant autour de cet usage en prévention primaire et sous-entendant la nécessité de retrouver plus d'uniformité dans cette prescription pour les médecins généralistes.

## **2) Limites de l'étude**

Plusieurs biais méthodologiques sont présents dans notre étude.

### ***a- Biais de sélection***

Le choix d'un questionnaire auto-administré par mail permettait de renforcer le sentiment d'anonymat de l'information transmise ; il permettait de plus, à l'enquêté, de répondre au moment qu'il jugeait le plus opportun, ce qui peut être important compte tenu du planning des médecins généralistes, peu accessibles par téléphone ou bien physiquement lors d'une journée de consultation. Le questionnaire a volontairement été conçu pour être le plus clair et concis possible ; l'absence d'interaction et de réajustement possible avec les personnes interrogées nécessitait de fournir des explications précises.

Cependant cette méthode est connue pour souffrir d'un nombre important de non-réponse. Dans cette étude, environ 10% de l'échantillon interrogé au départ a répondu au questionnaire. L'utilisation d'une méthode plus traditionnelle ou d'un plus grand nombre de relance auraient pu être réalisés ici, mais un biais de sélection et de réponses aurait pu apparaître si des personnes ayant déjà répondu précédemment avaient répondu de nouveau, ce qui n'a pas été le cas ici.

Il s'agissait d'un échantillonnage aléatoire nécessitant une base de données exhaustive que nous ne possédions pas. Le fait de passer par le biais de l'URML sans savoir à quels médecins étaient adressés les questionnaires nous était imposé par le Conseil de l'Ordre de la Réunion. Ainsi notre échantillon de départ d'environ 500 médecins généralistes n'était pas modulable. A noter qu'au premier Janvier 2017, 1182 médecins généralistes étaient en activité à la Réunion, hors remplaçants.

Sachant qu'il existe habituellement un ratio de 10% de réponse à ce type de questionnaire, le fait d'avoir recueilli 50 réponses paraissait dans la norme attendue, mais ne permettait pas de fournir à cette étude une représentativité suffisante. Cependant, il n'y avait pas de minimum requis ici quant à la taille optimale de l'échantillon ; il s'agissait avant tout de dégager une tendance permettant d'interpréter et d'extrapoler le ressenti et les habitudes des médecins généralistes d'une manière globale face à cette problématique de prescription, courante en pratique clinique et le sens des réponses obtenues permettaient déjà l'élaboration d'une réflexion malgré ce faible taux de répondants.

Bien que le risque de biais de sélection lié à un support auto-déclaratif ne soit pas négligeable, l'anonymat de cette enquête permettait une réponse plus libre des participants.

Cependant, on peut se demander si les médecins ayant choisi de répondre ne sont peut-être pas ceux pour qui le sujet fait le plus écho, ce qui pourrait constituer un biais de sélection ; cependant au vu de la disparité des réponses au questionnaire, cela ne semble pas avoir été le cas.

#### ***b- Autres limites de l'étude***

Une autre limite possible est la notion de délai entre le moment où le questionnaire a été réalisé et présenté aux médecins généralistes de l'île (2017), et le moment où le travail de recherche a été rédigé ; cela peut également constituer un biais notable puisque des résultats récents d'essais cliniques de grande envergure sont parus entre temps. Ainsi, les réponses à une enquête du même type pourraient être différentes aujourd'hui.

Cependant, la problématique et le paradoxe autour de la question de la prescription de l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire était déjà une question d'actualité à cette époque. C'est d'ailleurs pour cette raison que les résultats de ces récents essais cliniques étaient attendus.

### **3) Principaux résultats**

#### ***a- Population***

Cette enquête a permis de souligner dans un premier temps qu'il s'agissait bien là d'un sujet important, concernant directement les médecins généralistes libéraux de la Réunion, puisque

80% des médecins généralistes interrogés ont déclaré prescrire de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires.

En effet, même si l'effectif des médecins répondants était faible (50 répondants), et donc peu représentatif de la population de médecins généralistes en général, les résultats de cette enquête de pratique ont tout de même permis de mettre en évidence une tendance nette nous permettant de répondre à notre problématique initiale, à savoir l'existence de réelles difficultés de prescription dans ce contexte.

### ***b- Analyse du questionnaire***

Les résultats de ce questionnaire soulignent l'existence d'une réelle disparité de prescription de l'AAS dans le cadre de la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les médecins généralistes libéraux de la Réunion, et ce, à différents niveaux.

- *Objectif principal*

Rappelons que sur les 50 médecins répondants, 72% d'entre eux (n=36) ont déclaré s'être déjà sentis en difficulté pour la prescription et/ou le renouvellement de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires, soit plus de deux tiers d'entre eux.

Seuls 26% des médecins (n=13) ont répondu ne pas se sentir en difficulté dans ce contexte ; cependant, parmi eux, seuls 3 suivaient les recommandations en vigueur de la HAS ; seul l'un d'entre eux connaissait et utilisait systématiquement les échelles de calcul du risque cardiovasculaire pour la prescription de l'AAS dans cette indication (recommandées par la HAS) ; 6 étaient hors recommandation puisqu'ils prescrivaient l'AAS de manière systématique à tous les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.

Ces résultats questionnent et soulignent l'absence de ligne de conduite claire de prescription dans cette indication.

Les résultats de l'étude montraient également une importante disparité dans les critères et habitudes de prescription de cette molécule (cf. item 3). En effet, près d'un quart des médecins généralistes répondants (22,5%) ne suivaient pas les recommandations de prescription de l'AAS dans cette indication puisque ils le prescrivaient dès lors que le patient présentait au moins un facteur de risque cardiovasculaire notamment l'existence d'une plaque athéromateuse



ou sténose infra-cliniques, ou bien l'existence d'un diabète isolé pour plus de la moitié d'entre eux.

De plus, on retrouvait également une importante hétérogénéité sur les critères de sélection des patients dans cette indication (question 2), ce que nous aborderons dans la partie suivante.

Par ailleurs, les résultats de l'étude ont également permis de mettre en évidence une importante disparité de connaissance des échelles et scores de calcul du risque cardiovasculaire, comme indiqué dans les recommandations de la HAS dans ce contexte de prescription.

En effet, seuls 42% (n=21) ont répondu les connaître, 48% d'entre eux (n=24) en avaient déjà entendu parler mais ne s'en souvenaient pas précisément et 10% (n=5) ne les connaissaient pas. De plus, 65,3% d'entre eux (n=32) ont répondu ne pas utiliser ces échelles dans cette indication de prescription, tandis que 30,6% (n=15) ont répondu les utiliser « parfois » et seuls 4,1% (n=2) les utiliser « systématiquement ».

Ces résultats très hétérogènes relatent une réelle incohérence compte tenu des recommandations HAS qui mentionnent ces échelles de calcul pour la prescription de l'AAS en prévention primaire et soulignent que les médecins généralistes prescrivant cette molécule dans ce cadre ont des critères de prescription qui leurs sont propres, ne suivant pas de réelle cohérence, ni de majorité.

Les réponses à la question 7 soulignent également cette incohérence et toute l'imprécision qui règne autour de cette question, puisqu'une majorité d'entre eux déclaraient suivre les recommandations de la HAS alors que dans les faits, ce n'est pas ce qui a été rapporté dans les items précédents. Sur les 29 médecins ayant répondu se baser sur les recommandations de la HAS, 31% (n= 9) ont également répondu faire leur choix en s'appuyant sur la connaissance de l'AMM du médicament, qui rappelons-le, n'existe pas dans cette indication...

De plus, dans ce même item il apparaît là encore une importante disparité dans les réponses puisque 11 des médecins interrogés déclaraient se baser sur des revues de la littérature ; 11 sur la notion d'AMM du médicament. Pour finir, 5 s'appuyaient sur les conclusions de sociétés savantes telles que la SFC, la SFMU, la CPMV, ou encore la SMFV.

Certains commentaires libres comme « *il me semble qu'on nous avait demandé de prescrire du Kardegic 75 à tous les patients diabétiques (recommandations de la sécu...) mais peut-être était-ce excessif...* » permettaient également de souligner l'idée de paradoxe auquel les

médecins généralistes doivent faire face ; ceci révèle une fois de plus toute la complexité que ce thème peut constituer en pratique clinique.

Ces résultats rapportent globalement une importante difficulté de prescription de cette molécule dans cette indication et une hétérogénéité des pratiques. Ceci souligne une véritable notion de flou voire de casse-tête en pratique clinique pour les médecins généralistes, ayant tous des avis et habitudes qui leurs sont propres ; le tout reflétant un manque de clarté des recommandations actuelles et des conclusions des sociétés savantes, souvent contradictoires.

- Objectifs secondaires

***Critères de sélection des patients pour la prescription d'AAS en prévention primaire***

Parmi les médecins ayant répondu qu'ils sélectionnaient leur patients (n=31) :

- 74% (n=23) suivaient les recommandations de la HAS en prescrivant l'AAS à tous les patients présentant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV).

Cependant, 6 d'entre eux le prescrivaient également aux patients présentant une plaque athéromateuse ou sténose infra clinique isolées et 6 autres à tous ceux présentant un diabète même isolé. Ceci vient renforcer l'idée de paradoxe au sein même des prescriptions des praticiens puisqu'ils sont finalement hors recommandation pour la moitié d'entre eux.

- 48% (n=15) le prescrivaient dès lors qu'ils présentaient une plaque athéromateuse ou sténose infra-cliniques, même isolées, dont 3 qui ne le prescrivaient que dans ce cadre-là.

Rappelons que cela ne fait pas parti des critères et indications de prescription recommandés par la HAS.

- 38% (n=12) le prescrivaient en présence d'un diabète, peu importe le nombre de facteur de risque CV associé. Rappelons que la HAS ne recommande actuellement la prescription d'aspirine chez le diabétique uniquement si celui-ci présente un risque cardiovasculaire intermédiaire à élevé.

- Seuls 2 d'entre eux (6%) tenaient compte du risque hémorragique.

Bien qu'une majorité des médecins sélectionnaient les patients pour la prescription d'AAS en prévention primaire, les critères de sélection différaient et les résultats rapportés montraient bien cette hétérogénéité des critères de sélection des patients.

De plus, seuls 2 des médecins généralistes ayant répondu au questionnaire ont pris en compte le risque hémorragique, pourtant fréquent et source de complications majeures voire

d'hospitalisations, ce qui figure pourtant dans les textes de recommandations de la HAS. Dans les recommandations de bonne pratique du « bon usage des antiplaquettaires » datant de 2012, amendées en 2014, il est recommandé de prendre également en compte le calcul du risque hémorragique chez les diabétiques alors qu'aucun score de risque hémorragique n'a été validé à ce jour pour l'aspirine. Les scores hémorragiques fréquemment utilisés sont validés pour les traitements anticoagulants.

Parmi les médecins ne sélectionnant pas leur patient et ayant déclaré prescrire de l'aspirine à tous les patients présentant au moins un FRCV (n=9), les résultats différaient également dans la précision de leurs critères. En effet, 3 d'entre eux prescrivaient également l'AAS aux patients présentant un diabète isolé, mais aussi une plaque athéromateuse ou sténose infra-cliniques ; les autres ne le prescrivaient qu'à ceux présentant un diabète ou à ceux ne présentant qu'une plaque ou sténose infra cliniques de manière distincte. 3 ont même répondu ne le prescrire que lorsque les patients présentaient au moins deux FRCV.

Ces résultats soulignent là encore l'importance du « flou » autour de la question de la prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pour les médecins généralistes d'une manière générale.

### ***Habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire***

Comme nous l'avons vu plus haut, 48 médecins ont répondu à l'item concerné (cf. item 6). Le critère de prescription le plus fréquemment retrouvé était pour 37 d'entre eux « **le renouvellement de prescriptions de spécialistes (cardiologues, endocrinologues notamment)** ».

29 ont répondu se servir des « **recommandations/autorités de santé/sociétés savantes** » et 21 ont déclaré se servir de leur « **expérience professionnelle** ». Pour finir, 3 d'entre eux s'appuyaient sur leurs « **convictions personnelles** » et un seul a déclaré faire son choix en fonction de la « **demande du patient** ».

Parmi les commentaires libres recensés, certains ont attiré mon attention :

*« il me semble qu'on nous avait demandé de prescrire du Kardégic 75 à tous les patients diabétiques. (recommandation de la Sécu..) mais peut-être était-ce excessif... » ;*

*« au-delà de 75-80 ans, je ne vois aucun intérêt, j'arrête de renouveler les prescriptions d'AAS par des spécialistes en prévention primaire ».*

*« à ma connaissance, il n'y a pas de preuve scientifique de l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire ».*

En ce qui concerne les échelles de calcul du risque cardiovasculaire mentionnées dans la HAS, notamment les échelles SCORE et UKPDS, seuls 42% des médecins ont répondu les connaître. Deux d'entre eux déclaraient les utiliser systématiquement et quinze parfois.

Ces résultats permettent de souligner la difficulté liée à cette prescription en pratique clinique, et de rapporter les principaux critères et habitudes de sélection des patients et de prescription en prévention cardiovasculaire primaire des médecins généralistes libéraux interrogés, exerçant sur l'île de la Réunion. Ils témoignent également, de même que l'ensemble des commentaires libres rapportés, de l'existence d'un manque d'uniformité et de précision dans la prescription de l'AAS dans ce contexte, à l'origine d'une importante hétérogénéité de prescription.

La tendance de prescription globale est plutôt la « sur-prescription » de la molécule dans ce cadre et souvent hors recommandations. Celles-ci ne semblent pas toujours bien connues ou utilisées pour diverses raisons sans doute qui n'ont pas été recherchées ici.

De plus, le risque hémorragique du patient entre rarement dans l'arbre décisionnel de prescription ; et l'évaluation du rapport bénéfice-risque n'est jamais mentionnée.

Il en ressort de manière plus générale un réel manque de clarté autour de cette question, source d'un véritable « casse-tête » pour les médecins généralistes concernés, probablement du fait d'un manque de cohérence et de précision dans les recommandations actuelles, ce que nous allons analyser dans la partie suivante afin de mieux comprendre d'où proviennent ces incohérences.

Par ailleurs, entre la réalisation de cette enquête d'opinion et la rédaction de ce travail de thèse, plusieurs résultats d'essais cliniques de grande ampleur sont parus et ont été discutés par différents experts dans le domaine. Compte tenu du manque de clarté dans les différentes recommandations nationales et internationales sur le sujet, il semblerait que ces derniers essais puissent enfin apporter un élément de réponse à ce casse-tête en pratique clinique. Il me paraissait donc intéressant de revenir sur ce qu'il faut retenir de la littérature scientifique récemment parue afin de tenter de trouver la meilleure approche possible pour nos patients.

### *c- Comparaison avec d'autres études*

Peu de travaux similaires ont pu être trouvés dans la littérature. Cependant, il semblait intéressant de citer les résultats d'une thèse de médecine générale, réalisée en 2017, visant à évaluer les pratiques des médecins généralistes picards dans la prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Il s'agissait également d'une étude descriptive observationnelle dont l'objectif principal était d'observer et d'analyser les habitudes de prescription des médecins généralistes picards concernant l'aspirine en prévention CV primaire. Les objectifs secondaires étaient de connaître les facteurs associés à la prescription ou non de l'aspirine en prévention primaire, et d'évoquer des pistes afin d'aider les médecins généralistes à prendre une décision thérapeutique éclairée concernant cette prescription (21).

Il s'agissait d'un questionnaire informatisé adressé à 528 médecins généralistes picards ; 114 réponses ont pu être analysées et les résultats semblaient aller dans le même sens que ceux de notre étude, de moindre effectif. Les échelles de risque cardiovasculaire utilisées étaient celles de la HAS. Parmi les 114 répondants, 79,8% (n=91) prescrivaient de l'aspirine en prévention primaire aux patients diabétiques ayant un risque CV élevé, et 64,9% (n=74) en prescrivaient aux patients non diabétiques ayant un risque CV élevé. 20,2% en prescrivaient à tout patient diabétique quel que soit son risque CV, et seuls 7% (n=8) d'entre eux déclaraient en prescrire aux patients non diabétiques ayant au moins un facteur de risque CV.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans notre étude puisqu'ils étaient 72,5% à prescrire l'AAS à tout patient, diabétique ou non, présentant au moins 2 FRCV ; 22,5% le prescrivaient à tout patient diabétique quel que soit son risque CV. Ils étaient cependant plus nombreux à prescrire l'AAS aux patients non diabétiques présentant au moins 1 FRCV dans notre étude, à raison de 20%.

De même, la grande majorité (67,5%, n=77) des médecins ayant répondu au questionnaire n'utilisait pas d'outil d'évaluation du risque cardiovasculaire comme recommandé par la HAS. Ces chiffres sont semblables dans notre étude puisque 65,3% déclaraient une réponse identique. Une majorité disait suivre les recommandations de la HAS de 2012 et n'avait pas connaissance de l'absence d'AMM dans cette indication, ce qui a été comparable dans les résultats de notre enquête bien qu'aucune question directe sur la connaissance de l'AMM dans cette indication ou sur l'usage des ROSP n'ait été posée dans notre questionnaire. Comme dans l'étude précédemment citée, notre enquête a montré que la majorité des MG interrogés (50,9%, n=29) citait les recommandations HAS comme référence de prescription dans cette indication ; il en ressortait par ailleurs un faible suivi de ces recommandations en pratique courante et de manière

plus générale, une méconnaissance des médecins généralistes sur le sujet. On pouvait également noter une sous-évaluation du risque hémorragique dans cette étude, ce qui était similaire dans notre travail. Pour finir, 55,3% considéraient que les recommandations actuelles concernant la prescription d'AAS en prévention primaire n'étaient pas suffisantes pour les guider dans leur prescription, ce qui n'a pas été abordé dans notre questionnaire.

Ces résultats semblent étayer notre travail et soulèvent là encore la notion de flou autour de cette indication de prescription, mettant les médecins généralistes en difficulté.

#### ***d- Autres données de la littérature sur le sujet***

Une autre étude ayant fait l'objet d'une thèse de médecine générale en 2016 a été réalisée et semblait intéressante à analyser dans ce contexte (22) ; elle visait à évaluer la proportion de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire cardiovasculaire à l'aide d'une étude quantitative ainsi que la fréquence de prescription d'un antiagrégant plaquettaire par les MG dans cette population. Puis par le biais d'une étude qualitative, elle s'intéressait à l'opinion des MG par rapport aux recommandations sur le sujet. Globalement les MG interrogés semblaient se référer en majorité aux recommandations de la HAS via internet ; venaient ensuite les revues médicales et les journées de formation continue. Cependant ils reconnaissaient tous la difficulté de compréhension et d'application de celles-ci, souvent trop longues et complexes en pratique courante. L'étude a également mis en évidence une hétérogénéité de connaissance de la définition du patient à haut risque CV, des recommandations de prescription HAS 2012 concernant le bon usage des antiplaquettaires, ainsi que des échelles de calcul de risque CV ; ces dernières étant finalement peu utilisées par les praticiens. Il en ressort un manque de suivi des recommandations sur le bon usage des antiplaquettaires par les médecins généralistes en pratique, ce qui vient conforter les résultats de notre étude.

De plus, l'auteur fait référence à une revue de la littérature publiée en 2008 par A.L. Francke et al (23), qui a tenté d'identifier les raisons du non suivi des recommandations par les médecins. Elle regroupe 885 articles et 12 méta analyses les plus pertinentes. Les résultats de l'étude montrent que le suivi des RBP par le corps médical reste très faible, entre 21 et 76% dans la littérature, en précisant les raisons de cette faible observance pour chaque article analysé. Les arguments les plus fréquemment retrouvés sont la complexité des recommandations, le manque de démonstration d'une réelle utilité pour le patient ainsi que l'absence de prise en compte des difficultés de terrain, en pratique clinique. Cette revue semble confirmer là encore l'existence

de réelles difficultés dans la compréhension et la mise en pratique des recommandations pour les médecins généralistes d'une manière générale.

Une autre revue de la littérature est également citée dans ce travail de thèse ; il s'agit d'un article écrit par J. Carthey et al, publié dans le British Medical Journal (BMJ) en 2011 (24). Celui-ci s'intéresse à la multiplicité des recommandations qui sont, pour les auteurs, trop nombreuses, souvent trop longues et complexes, manquant d'un système de diffusion fiable auprès des médecins. Ils reprennent les solutions possibles pour qu'elles puissent être plus utiles aux professionnels de santé tout en essayant de comprendre les raisons du manque de suivi de celles-ci.

Au total, comme nous venons de le voir et malgré le peu de données disponibles dans la littérature scientifique sur ce sujet, le manque de connaissance et de suivi des recommandations par les médecins généralistes est un sujet complexe retrouvé dans d'autres travaux de thèse et autres articles scientifiques reconnus ; ceci semble s'appliquer à la prescription d'AAS en prévention primaire cardiovasculaire mais également de manière plus générale à d'autres indications de prescription. Cela met en lumière l'existence de réelles difficultés pour les praticiens et médecins généralistes qui se sentent souvent perdus face à des recommandations complexes, changeantes et parfois contradictoires d'un texte à l'autre. On peut également se demander ce que doivent faire les médecins généralistes quand il n'y a pas de recommandation claire et comment ce système pourrait évoluer pour les guider au mieux.

## **IV. PERSPECTIVES**

### **1) Évaluation des données de la littérature scientifique sur la place de l'AAS en prévention primaire des maladies cardiovasculaires**

La place et l'importance des antiagrégants plaquettaires ont largement été démontrés en prévention secondaire cardiovasculaire dans la littérature scientifique ; les recommandations concernant leur prescription dans ce cadre sont similaires dans les différentes sociétés savantes. Cependant, les données scientifiques concernant la place de l'aspirine en prévention primaire sont moins claires. Les recommandations diffèrent considérablement des directives et des opinions d'experts, reflétant l'incertitude du rapport bénéfice-risque dans cette population, ce dont témoignent les nombreux essais et méta analyses effectués au cours des trente dernières années. De nombreuses données scientifiques sont actuellement disponibles et les recommandations n'ont cependant pas toutes été réajustées ; c'est notamment le cas des recommandations de bonnes pratiques de la HAS comme nous l'avons vu précédemment.

Il paraissait alors intéressant de reprendre les différentes données scientifiques disponibles afin d'éclairer la pratique clinique médicale pour cette prescription puisque cela semble en effet être un sujet posant de nombreuses interrogations et difficultés au quotidien, ce que confirme notre enquête, notamment pour les médecins généralistes consultés exerçant à la Réunion.

#### ***a- D'où viennent ces croyances ?***

La croyance répandue du bénéfice de l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires provient pour l'essentiel d'un essai thérapeutique ancien (22) comportant de nombreux biais, de recommandations n'ayant pas pris en compte la totalité des données disponibles et d'un modèle théorique de prescription chez les patients à haut risque cardiovasculaire qui est erroné.

En effet, l'effet clinique de l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire a initialement été évalué dans 6 grands essais thérapeutiques contrôlés parus entre 1988 à 2005 (22), (23), (24), (25), (26), (27), ayant servi de support à de nombreuses méta analyses et à des recommandations de pratique.



- Études chez l'homme

L'histoire de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire a débuté en 1989, lorsque sont parus les résultats d'une étude nommée *Physicians's Health Study* (PHS). Il s'agissait d'un essai clinique ayant inclus 22071 médecins nord-américains de sexe exclusivement masculin, recevant de l'aspirine (325mg tous les deux jours) ou un placebo, suivis pendant 5 ans. Cette étude a mis en évidence une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 44% (139 vs 329 cas ; RR : 0,56 ; IC= 95% : 0,45-0,70 ;  $p < 0,0001$ ), ce qui a d'ailleurs conduit à l'arrêt prématuré de l'étude. C'est ainsi que l'idée d'un bénéfice de l'aspirine en prévention primaire cardiovasculaire est née.

Cependant, dans cet essai, plusieurs limites auraient dû et doivent être prises en compte. Notamment le fait que le résultat annoncé, à savoir la réduction significative du nombre d'IDM n'était pas le critère de jugement principal de l'étude. Celui-ci était constitué des décès d'origine cardiovasculaire, pour lequel aucun effet significatif n'a pu être démontré (81 cas sous aspirine vs 83 cas sans aspirine ; RR : 0,96 ; IC= 95% : 0,60-1,54). De plus, il n'y a pas eu de réduction significative des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, et même une tendance à l'augmentation de 22% pour l'ensemble des AVC dans le groupe traité, significatif pour les AVC hémorragiques. Cet essai n'a pas non plus montré d'effet sur la mortalité totale (RR : 0,96 ; IC=95% : 0,79-1,15). Les preuves concernant la mortalité cardiovasculaire et les AVC n'étaient donc pas concluantes. De plus, les données concernant les effets secondaires hémorragiques, majorés dans le groupe sous aspirine (2979 cas avec aspirine vs 2248 cas sans aspirine ; RR : 1,32 ; IC=95% : 1,25-1,40 ;  $p < 0,00001$ ), ne semblaient pas non plus avoir été prises en considération à cette époque.

Il est également intéressant de comparer cet essai clinique au seul autre essai randomisé paru un an auparavant, en 1988, dont les résultats divergeaient. Il s'agit de l'étude nommée *British Doctor's Trial* (BDT) (25), effectuée sur 5139 médecins de sexe masculins britanniques, recevant ou non une dose quotidienne d'aspirine (500mg/j ou 300mg/j en fonction de la tolérance), et suivis pendant 6 ans. En effet, celle-ci ne retrouvait aucune différence significative en matière d'IDM mortels ou non (0,90 % dans le groupe sous aspirine contre 0,93% dans le groupe non traité) ; il n'a pas non plus été démontré de bénéfice significatif au niveau de la mortalité annuelle. Cependant, un taux d'AVC toutes étiologies confondues plus important a été rapporté dans le groupe traité par aspirine, ainsi qu'un taux d'hémorragies extra-crâniennes et de dyspepsies majorés.

Pour finir, ces deux essais étaient assez peu reproductibles à l'ensemble de la population car ils s'adressaient à des hommes d'âge moyen, ayant un faible risque cardio-vasculaire global.

Un autre essai paru plus tard en 1998 s'intéressant à la population masculine, le *Thrombosis Prevention Trial* (TPT) (26), a comparé la prise quotidienne d'AAS et/ou de warfarine contre placebo chez 5499 hommes. Dans les groupes aspirine (aspirine seule et aspirine + warfarine), il retrouvait une diminution de 32% du nombre d'IDM non fatals, sans diminution des IDM fatals, ni de la mortalité globale ; il a cependant mis en évidence la survenue d'une légère augmentation du nombre d'AVC hémorragiques. Cette dernière étude a été la première à laisser planer le doute autour de la question de l'efficacité et du bénéfice de l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire.

D'autres grands essais thérapeutiques ont permis d'étayer ces premières hypothèses et de dresser des conclusions différentes en fonction du sexe et du type de patients, diabétiques ou non notamment, ce que nous allons détailler plus loin.

- Étude chez la femme

À l'inverse, la *Women's Health Study* (WHS) (27) fut le seul essai à étudier l'effet de l'AAS en prévention cardiovasculaire primaire spécifiquement chez des femmes. Cet essai réalisé début 2005, a inclus 39876 femmes non diabétiques de plus de 45 ans suivies sur 10 ans, prenant 100mg d'aspirine 1jour sur 2 dans le groupe traité, contre placebo. Les résultats de cette grande étude randomisée n'ont pas montré de réduction significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (IDM non fatals, AVC non fatals, mortalité d'origine cardiovasculaire). Les analyses de sous-groupes ont montré que seules les femmes âgées de plus de 65 ans avaient une réduction significative de 26% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Cette étude a cependant mis en évidence une réduction significative du risque d'AVC global de 17% : baisse de 24% du risque d'AVC ischémiques et légère augmentation non significative du risque d'AVC hémorragiques.

Le tableau ci-dessous reprend l'ensemble des résultats principaux de l'étude :

**Table 2. Incidence and Relative Risk of Confirmed Cardiovascular End Points.**

End Point	Aspirin (N=19,934)	Placebo (N=19,942)	Relative Risk (95% CI)*	P Value
	<i>no. of events</i>			
Major cardiovascular event†	477	522	0.91 (0.80–1.03)	0.13
Stroke	221	266	0.83 (0.69–0.99)	0.04
Ischemic	170	221	0.76 (0.63–0.93)	0.009
Hemorrhagic	51	41	1.24 (0.82–1.87)	0.31
Fatal	23	22	1.04 (0.58–1.86)	0.90
Nonfatal	198	244	0.81 (0.67–0.97)	0.02
Myocardial infarction	198	193	1.02 (0.84–1.25)	0.83
Fatal	14	12	1.16 (0.54–2.51)	0.70
Nonfatal	184	181	1.01 (0.83–1.24)	0.90
Death from cardiovascular causes	120	126	0.95 (0.74–1.22)	0.68
Transient ischemic attack	186	238	0.78 (0.64–0.94)	0.01
Coronary revascularization	389	374	1.04 (0.90–1.20)	0.61
Death from any cause	609	642	0.95 (0.85–1.06)	0.32

\* CI denotes confidence interval.

† A major cardiovascular event was defined as a nonfatal myocardial infarction, a nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes.

**Figure 13.** Principaux résultats de l'étude WHS sur la survenue d'événements CV avec et sans aspirine (27).

Ces résultats ont donc permis de suggérer une inégalité de protection par l'AAS, en fonction du sexe, ce qui était assez inattendu à l'époque compte tenu des différentes études parues précédemment. A part l'étude faite chez les médecins anglais (BDT), toutes les études ayant inclus essentiellement des hommes âgés de 50 ans et plus, ont montré une diminution du risque d'événements cardiovasculaires, mais pas de protection significative pour le risque d'accidents vasculaires cérébraux. Cette étude a permis de souligner que la diminution du risque était différente en fonction du sexe, de protection préférentielle coronarienne chez l'homme ou cérébro-vasculaire chez la femme.

- Étude dans une population mixte

Il est également intéressant de revenir sur deux autres grands essais thérapeutiques ayant étudié l'effet de l'AAS en prévention primaire en population mixte : *Hypertension Optimal Treatment study* (HOT) (28) paru en 1998 et *Primary Prevention Project* (PPP) (29) paru en 2001, ayant également servi de socle aux recommandations en faveur de l'aspirine en prévention primaire, notamment pour l'ESC (2003) et la HAS. Le premier cherchait à démontrer l'effet de l'aspirine à la dose de 75mg/j associé à un contrôle tensionnel sur la survenue des événements

cardiovasculaires chez 18790 patients de 26 pays, âgés de 50 à 80 ans, hypertendus, suivis sur une durée moyenne de 4,8 ans. Cette étude a permis de montrer une baisse de 15% des événements CV et notamment une baisse de 36% des IDM dans le groupe traité, sans surcroît d'hémorragies majeures, notamment cérébrales. Elle est donc venue confirmer l'idée de bénéfice de l'adjonction de faibles doses d'aspirine chez des patients à risque cardio-vasculaire élevé, en l'occurrence les hypertendus diabétiques. Cependant, ces chiffres sont à interpréter avec prudence car 3080 des patients répondaient aux critères de prévention secondaire (soit 6% de la population étudiée) et aucun effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire n'a pu être mis en évidence.

L'essai PPP comparait l'administration d'aspirine à 100mg/j avec ou sans Vitamine E, à un placebo chez 11466 patients en prévention primaire. Celui-ci retrouvait une réduction de 29% du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs, notamment une baisse de 44% de la mortalité cardiovasculaire. Les chiffres concernant la réduction du nombre d'IDM fatals ou non n'étaient cependant pas significatifs. Ces résultats ont également renforcé l'idée de bénéfice de l'AAS en prévention primaire cardiovasculaire.

- Étude chez le diabétique

Avant la parution des dernières études récentes évaluant les patients diabétiques sur lesquelles nous reviendrons par la suite (POPADAD (30), JPAD (31), ASCEND (32)), une seule étude avait permis d'étudier le bénéfice de l'aspirine dans cette population spécifique en prévention primaire : l'étude ETDRS (33) parue en 1992; celle-ci retrouvait une réduction de 17% du nombre d'IDM et de 9% du nombre d'événements cardiovasculaires totaux et ce, majoritairement chez les patients masculins, avec par ailleurs une majoration du nombre d'AVC toutes étiologies confondues. Cependant la moitié de la population de patients étudiée étaient des sujets en prévention secondaire et aucune analyse spécifique n'a été réalisée sur les patients en prévention primaire.

L'étude HOT (28) comptait 1501 diabétiques ; l'analyse en sous-groupe a permis de montrer une protection comparable chez les diabétiques et non diabétique, coronariens ou non.

Cependant les analyses en sous-groupe réalisées dans l'étude PPP (29) comptant 1031 patients diabétiques de plus de 50 ans ne retrouvait aucune baisse significative que ce soit pour les événements cardiovasculaires totaux, pour les décès d'origine CV, les IDM ou les AVC ; il a même été noté une hausse du nombre de décès CV de 23%, bien que non significative,

concluant alors à une protection moindre de l'aspirine chez le patient diabétique, tout en rappelant la faible puissance de cette analyse.

Au total, ces 6 grands essais thérapeutiques ont inclus 47 293 patients traités par aspirine et 45 580 patients n'ayant pas eu d'aspirine (cf. tableau suivant), et ont servi de support à des recommandations de pratique assez différentes selon les sociétés savantes. Depuis, d'autres études et méta analyses ont été réalisées et apportent des informations plus précises, ce que nous allons voir.

**ESSAIS CLINIQUES ALÉATOIRES ÉVALUANT LES BÉNÉFICES DE L'AAS EN PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES**

Étude	Population à l'étude	Dose d'AAS	Événements			Effets secondaires	Commentaires
			IM	AVC	Mortalité		
<b>British Doctor's Trial (1988)<sup>7</sup></b>	5139 hommes médecins apparemment en bonne santé, dont 101 (2 %) diabétiques suivis pendant 6 ans en moyenne	500 mg die	Taux IM non mortel/ 10 000 pa : AAS: 42,5 Pbo: 43,3 (NS)	Taux AVC non mortel/ 10 000 pa : AAS: 32,4 Pbo: 28,5 (NS)	Taux/ 10 000 pa : AAS: 143,5 Pbo: 159,5 (NS)	Taux/ 10 000 pa : Saignements non cérébraux : AAS: 10,6 Pbo: 7,4 (NS) Ulcère peptique : AAS: 46,8 Pbo: 29,6 (p < 0,05)	Effet neutre de l'AAS sur les événements. Peu d'événements (grands IC). Augmentation des effets secondaires.
<b>Physicians' Health Study (1989)<sup>8</sup></b>	22 071 hommes médecins apparemment en bonne santé, suivis pendant 5 ans en moyenne	325 mg aux 2 jours	AAS: 139 Pbo: 239 RR: 0,56 (IC 95 %: 0,45-0,70)	AAS: 119 Pbo: 98 RR: 1,22 (0,93-1,60)	AAS: 217 Pbo: 227 RR: 0,96 (0,80-1,14)	Symptômes GI : AAS: 34,8 % Pbo: 34,2 % (NS) Ulcères : AAS: 1,5 % Pbo: 1,3 (p = 0,08) Saignements : AAS: 27,0 % Pbo: 20,4 % (p < 0,0001)	Étude terminée précocement. Effet favorable sur les IM, mais effet neutre sur la mortalité et tendance à augmenter les AVC. Augmentation des effets secondaires.
<b>Thrombosts Prevention Trial (1998)<sup>9</sup></b>	5085 hommes à haut risque de maladie ischémique coronarienne, âgés en moyenne de 57,3 ans (6,6), suivis pendant 6,4 ans en moyenne	75 mg die	Taux MCI/ 1000 pa : AAS: 10,2 Pbo: 13,3 (NS)	Taux/ 1000 pa : AAS: 2,2 Pbo: 3,2 (NS)	Taux/ 1000 pa : AAS: 13,6 Pbo: 13,1 (NS)	Saignements GI majeurs : AAS: 5 Pbo: 1 (NS) Saignements mineurs : AAS: 484 Pbo: 398 (p < 0,001)	4 groupes: AAS, Pbo, warfarine et AAS+warfarine. Effet neutre sur les AVC et la mortalité. Augmentation des effets secondaires.
<b>Hypertension Optimal Treatment Trial (1998)<sup>6</sup></b>	18 790 hommes (53 %) et femmes (47 %) hypertendus, âgés en moyenne de 61,5 ans (7,5), dont 1501 (8 %) diabétiques suivis pendant 4 ans en moyenne	75 mg die	AAS: 157 (4,4/1000 pa) Pbo: 184 (5,2/1000 pa) RR: 0,85 (0,69-1,05)	AAS: 146 (4,1/1000 pa) Pbo: 148 (4,2/1000 pa) RR: 0,98 (0,78-1,24)	AAS: 284 (8,0/1000 pa) Pbo: 305 (8,6/1000 pa) RR: 0,93 (0,79-1,09)	Saignements fatals : AAS: 7 Pbo: 8 Saignements majeurs : AAS: 129 Pbo: 70 Saignements mineurs : AAS: 156 Pbo: 87	Effet neutre sur les événements. Effet significatif sur les événements cv et IM si les IM silencieux ne sont pas pris en compte. Augmentation des effets secondaires.
<b>Primary Prevention Project (2001)<sup>10</sup></b>	4495 hommes (42 %) et femmes (58 %) avec ≥1 facteur(s) de risque majeur d'événement cv âgés en moyenne de 64,4 ans (7,6), dont 742 diabétiques suivis pendant 3,6 ans en moyenne	100 mg die	AAS: 19 Pbo: 28 RR: 0,69 (0,38-1,23)	AAS: 16 Pbo: 24 RR: 0,67 (0,36-1,27)	AAS: 62 Pbo: 78 RR: 0,81 (0,58-1,13)	Saignements : AAS: 24 Pbo: 6 Maladie GI : AAS: 8 Pbo: 3	Étude arrêtée précocement. Effet neutre sur les événements sauf effet positif sur morts cv et événements cv totaux. Augmentation des effets secondaires.
<b>Women's Health Study (2005)<sup>11</sup></b>	39 876 professionnelles de la santé apparemment en bonne santé, âgées en moyenne de 54,6 ans (7,0), dont 1037 diabétiques suivis pendant 10,1 ans en moyenne	100 mg aux 2 jours	AAS: 198 Pbo: 193 RR: 1,02 (0,84-1,25)	AAS: 221 Pbo: 266 RR: 0,83 (0,69-0,99)	AAS: 609 Pbo: 642 RR: 0,95 (0,85-1,06)	Saignements GI: AAS: 910 Pbo: 751 (p < 0,001) Ulcère peptique : AAS: 542 Pbo: 413 (p < 0,001)	Effet neutre sur événements, sauf réduction AVC. Augmentation des effets secondaires.
<b>Popadad (2008)<sup>12</sup></b>	1276 adultes de 60 ans en moyenne avec diabète type 1 ou 2 sans MCV (mais maladie vasculaire périphérique asymptomatique). Médiane du suivi: 6,7 années	100 mg die (± anti-oxydant)	AAS: 55 Pbo: 56 RR: 0,98 (0,68-1,43)	AAS: 29 Pbo: 41 RR: 0,71 (0,44-1,14)	AAS: 94 Pbo: 101 RR: 0,93 (0,71-1,24)	Saignements GI: AAS: 28 Pbo: 31 RR: 0,90 (0,53-1,52) Symptômes GI : AAS: 73 Pbo: 94 RR: 0,77 (0,55-1,08)	Effet neutre sur événements et effets secondaires. Effet neutre aussi pour l'anti-oxydant.
<b>JPAD (2008)<sup>13</sup></b>	2539 adultes âgés en moyenne de 65 ans avec diabète type 2 sans MCV, suivi médian de 4,4 années	81 ou 100 mg die	AAS: 12 Pbo: 9 RR: 1,34 (0,57-3,19)	AAS: 22 Pbo: 24 RR: 0,93 (0,52-1,66)	AAS: 1 Pbo: 10 RR: 0,10 (0,01-0,79)*	Saignements GI: AAS: 12 Pbo: 4 Effets GI sans saignements : AAS: 47 Pbo: 4	* Mortalité coronarienne et cérébrovasculaire. Très petit nombre d'événements : prudence, même si résultat statistiquement significatif.
<b>Fowkes (2010)<sup>14</sup></b>	3350 adultes sans MCV âgés en moyenne de 62 ans, suivis pour une moyenne de 8,2 années	100 mg die	AAS: 62 Pbo: 68 (NS)	AAS: 37 Pbo: 38 (NS)	AAS: 176 Pbo: 186 RR: 0,95 (0,77-1,16)	Hémorragie majeure : AAS: 34 Pbo: 20 RR: 1,71 (0,99-2,97)	Effet neutre de l'AAS sur les événements. Augmentation du risque de saignements.

Note: À moins d'indication contraire, les chiffres représentent le nombre total d'événements (personnes ayant subi l'événement d'intérêt).

Abréviations: AVC: accident vasculaire cérébral; cv: cardiovasculaire; GI: gastro-intestinal; I.c. 95 %: intervalle de confiance à 95 %; IM: infarctus du myocarde; MCI: maladie coronarienne ischémique; NS: non significatif; pa: personnes-années; pbo: placebo; RR: rapport de cote.

**Figure 14.** Principaux résultats de 9 essais thérapeutiques évaluant les effets de l'AAS en prévention primaire des événements CV de 1988 à 2010.

### ***b- Les méta-analyses : une nouvelle approche***

Compte tenu des résultats cités précédemment, une première méta analyse des cinq études précédemment citées (34), a été réalisée en 2003, et souligne la baisse significative de 13% du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs grâce à la baisse du risque de survenue d'IDM non fatals sans aucune réduction significative concernant la baisse du nombre d'AVC.

Par ailleurs les auteurs de la WHS ont combiné leurs résultats à cette méta-analyse et ont pu confirmer l'existence d'une différence de protection de l'AAS chez les patients en fonction du sexe de manière significative, comme citée plus haut.

Pour aller plus loin, une nouvelle méta analyse réalisée en 2006 (35) a cherché à comparer les résultats de protection cardiovasculaire dans les populations des deux sexes, chez plus de 95000 patients. Celle-ci a mis en évidence une protection cardiovasculaire de l'AAS dans les deux sexes d'une manière générale comparativement au placebo, mais toujours avec cette différence de protection chez l'homme et chez la femme : réduction du risque d'infarctus du myocarde (de 32 % en valeur relative) mais pas du risque d'AVC chez l'homme, et réduction du risque d'AVC (de 17 % en valeur relative) mais pas du risque d'infarctus du myocarde chez la femme. Par ailleurs elle a soulevé la présence d'un risque hémorragique accru de 70% chez les patients sous AAS, de manière comparable dans les deux sexes, concluant pour la première fois que la balance bénéfice-risque de cette molécule dans cette indication devait être systématiquement considérée à l'échelle individuelle.

Cependant, les conclusions d'une autre importante méta-analyse portant sur des études conduites entre 1988 et 2005 en prévention primaire sont parues dans le LANCET en 2009 ; il s'agit de l'*Antithrombotic Trialists (ATT)* (36). Celle-ci a permis l'élaboration du constat suivant : *en prévention primaire cardiovasculaire, l'AAS a un bénéfice clinique incertain car la réduction des événements vasculaires occlusifs est contrebalancée par l'importante majoration du nombre d'hémorragies majeures*. Plusieurs autres conclusions ont pu être énoncées. En effet, cette méta-analyse démontrait une diminution de 12% des événements cardiovasculaires graves notamment par le biais d'une baisse de 23% des IDM non fatals mais aucun effet significatif n'a été retrouvé sur la mortalité CV ni sur la survenue d'AVC ischémiques, avec au contraire, une majoration de 22% des AVC hémorragiques. De plus, une majoration d'environ 50% des saignements gastro-intestinaux et extra-crâniens majeurs a été retrouvée, ce qui avait été mis de côté dans les conclusions des études précédemment citées.

Par ailleurs, cette diminution de 12% de risque relatif correspond en fait à une réduction de 0,07 % en valeur absolue d'événements cardiovasculaires graves en prévention primaire, contre 1,49% en prévention secondaire. Ceci correspondrait à 1492 sujets à traiter en prévention primaire contre 67 sujets en prévention secondaire afin d'éviter un événement CV grave, concluant à l'absence de bénéfice.

Une autre conclusion a pu être dégagée lors de cette étude : les principaux facteurs de risque hémorragiques sont souvent les mêmes que les facteurs de risque cardio-vasculaires, ce qui explique en partie le fait que plus le risque CV augmente et plus le risque hémorragique augmente. Le diabète, le sexe masculin, le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'indice de masse corporelle constituent des facteurs de risque importants de saignements extra-crâniens. A l'exception notable de l'hypercholestérolémie, les mêmes facteurs de risque semblaient prédire des événements hémorragiques majeurs vasculaires ou extra-crâniens. Ce résultat contribue à expliquer la tendance apparente à une relation entre le risque cardiovasculaire sous-jacent et l'excès d'hémorragies majeures dues à l'aspirine.

Rappelons que si les recommandations ont évoqué les risques de saignements pour la population générale, elles ne l'ont précisé que tardivement pour le groupe des patients diabétiques. *Aucun outil d'évaluation du risque hémorragique et donc du rapport bénéfice risque de l'aspirine dans cette indication n'est disponible à ce jour.*

Depuis la publication de l'ATT, d'autres études randomisées sur la prévention CV primaire ont été publiées, notamment l'étude POPADAD (*Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes*) (30) ayant inclus 1270 patients diabétiques ayant une artérite asymptomatique, l'étude JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) (31) ayant inclus 2 539 patients diabétiques, l'étude AAA (*Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis- Fowkes 2010*) (37) chez l'artérite asymptomatique, ayant inclus 2 539 patients, et l'étude JPPP (*Japanese Primary Prevention Project*) (15). Ces études ont inclus des sujets à plus haut risque CV que l'ATT. *Aucune des quatre n'a apporté des résultats en faveur de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire, diabétiques et non diabétiques compris, et ce même en présence d'une lésion athéromateuse asymptomatique.*

D'autres méta-analyses sont venues compléter les résultats de l'ATT en incluant les études précédemment citées (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45). Globalement elles rapportent une diminution relative de 1 à 13% des événements CV majeurs dont 19-22% de réduction de l'IDM non fatal. La réduction du taux de mortalité toutes causes confondues a parfois été



retrouvée statistiquement significative, mais reste modeste, avec cependant une absence de différence significative sur la mortalité d'origine cardio-vasculaire la plupart du temps et surtout un risque de saignements qui s'est avéré accru (33 à 43% en plus d'AVC hémorragiques, 55-69% d'hémorragies majeures, 29-64% de saignements digestifs), notamment chez les sujets à plus haut risque CV.

Chez le patient diabétique, la publication des études POPADAD (30) et JPAD (31) en 2008, citées plus haut, ont permis de conclure à *l'absence d'effet bénéfique significatif sur la mortalité cardiovasculaire et sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs dans cette population spécifique*. Par ailleurs, les dommages, notamment hémorragiques, se produisent à une fréquence plus élevée et les taux estimés reposent sur des preuves plus solides. Les conclusions des dernières grandes méta-analyses citées plus haut semblent également aller dans le même sens : un bénéfice modeste et statistiquement incertain, contrebalancé par un risque hémorragique majeur important. Cependant l'appréciation de ce risque hémorragique restait encore à approfondir afin d'établir la balance bénéfice-risque de l'utilisation de l'AAS dans ce contexte.

Compte tenu de cette incertitude quant au rapport bénéfice-risque de la prise d'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires, un groupe d'auteurs a réalisé une revue des preuves en faveur et contre le traitement par aspirine en prévention primaire en se basant sur les preuves accumulées dans la littérature scientifique, y compris les données récentes reliant l'aspirine à la protection contre le cancer. Celle-ci a été publiée dans l'American Collège de Cardiologie en 2014 (46) et souligne qu'aucun résultat définitif pour l'utilisation de l'AAS en prévention primaire n'a pu être apporté par les différents essais randomisés contrôlés effectués chez les patients diabétiques, et ce, même en présence d'une lésion athéromateuse asymptomatique, voire chez les artéritiques symptomatiques. Il semblerait même qu'il puisse y avoir une efficacité moindre de l'AAS en prévention primaire dans cette population (47), (48), (49), probablement en lien avec une résistance à l'aspirine chez les patients diabétiques qui pourrait être due à un renouvellement de plaquettes plus rapide que chez les non-diabétiques ; ceci soulève la possibilité de l'emploi de doses plus élevées que les 100mg/j proposés, ou bien en plusieurs prises par jour, à doses supérieures.

### *c- Qu'en est-il des recommandations actuelles sur le sujet ?*

- « Review of guidelines on primary prevention of cardiovascular disease with aspirin »

Compte tenu de l'existence d'incertitudes et de contradictions dans les nombreuses directives nationales et internationales, un groupe d'auteur a tenté de comparer pour la première fois les recommandations et les preuves rapportées dans la littérature scientifique dans cette indication chez des patients diabétiques et non diabétiques. Leurs résultats ont été publiés dans « l'European Journal of Preventive Cardiology » (50) après avoir inclus 12 directives: six européennes, trois nord-américaines et une de Nouvelle-Zélande, d'Australie et de l'Organisation mondiale de la santé. Leurs conclusions semblent montrer que les recommandations diffèrent en ce qui concerne les résultats (morbidité et/ou mortalité), la durée (années de risque), le risque cardiovasculaire de base et la définition même du patient (l'âge ou les comorbidités par exemple). Bien que la majorité d'entre elles recommandent d'adapter l'intensité de la stratégie préventive au niveau de risque cardiovasculaire individuel, de grandes différences existent également dans le modèle utilisé pour estimer ce risque cardiovasculaire total. Comme nous l'avons vu plus haut, la plupart estiment le risque de développer un événement cardiovasculaire fatal ou non dans les 5 ou 10 ans, via le score de Framingham le plus souvent, mais là encore la définition des événements cardiovasculaires non mortels varie entre les modèles. L'échelle SCORE prend elle, en compte, le risque de décès d'origine cardiovasculaire à 10 ans.

Dans tous les cas, la plupart de ces recommandations ne sont pas conformes aux preuves récentes qui semblent indiquer que l'AAS n'est plus justifiable en prévention primaire que ce soit chez le diabétique ou bien dans la population générale et nécessitent d'être réactualisées.

- Concernant le lien entre prise d'aspirine et cancer

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées et ont soulevé la possibilité d'un lien entre la prise d'AAS au long cours et la diminution de la survenue et de la mortalité par cancer. 3 méta-analyses (51), (52), (53), ont étudié cet effet et leurs résultats sont rapportés dans l'American Collège de Cardiologie en 2014, cité précédemment (46). Globalement les résultats vont dans le même sens, à savoir une réduction de la mortalité par cancer, et ce, après une latence d'au moins 5 ans pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du cerveau et du poumon, voire parfois même d'au moins 20 ans pour certains cancers solides.

Sur la base de ces arguments, le groupe de travail de l'US Preventive Services Task Force composé d'experts Nord Américains a recommandé en 2016 l'utilisation de l'aspirine à faible dose pour prévenir le cancer colorectal et les maladies cardiovasculaires pour les adultes âgés de 50 à 59 ans présentant un risque CV d'au moins 10 % à 10 ans ; et pour les adultes de 60 à 69 ans présentant le même niveau de risque, au cas par cas.

Par ailleurs, il a été rapporté dans une grande méta analyse anglaise réalisée en 2013 que cette réduction du risque de mortalité, toutes causes confondues sur 20 ans , cancer y compris, n'était finalement pas significative (38).

Plusieurs études ont été publiées récemment et ont permis d'approfondir la question. En effet, l'étude ASCEND (32) a spécifiquement et prospectivement évalué l'incidence des cancers, notamment digestifs, survenant après la 3e année de l'étude et jusqu'à la fin de celle-ci. Cependant, aucune réduction de l'incidence des cancers tant digestifs que d'autre nature n'a été constatée, et ce avec 897 cancers survenus sous aspirine et 887 sous placebo. De plus, les résultats de l'étude ASPREE (54), réalisée chez 19 114 sujets âgés, rapportent que le risque de mortalité toutes causes confondues était significativement plus élevé (+14%) dans le groupe traité par aspirine par rapport au groupe placebo, du fait d'une mortalité par cancer supérieure dans le groupe traité de 3,1% vs 2,3% dans le groupe placebo, ce qui n'était pas attendu. Ces résultats contredit ceux des méta-analyses de précédents essais. L'interprétation de ces résultats doit cependant rester prudente ; une analyse précise de ces données est actuellement en cours.

A ce jour, la prescription d'aspirine dans la protection du cancer ne peut être recommandée compte tenu d'un manque de preuves probantes et des récents résultats contradictoires. Cependant, on ne peut exclure un éventuel effet favorable de l'aspirine si le traitement a été administré à un âge moins avancé ou entretenu durant une longue période, mais de nombreux paramètres restent encore à définir.

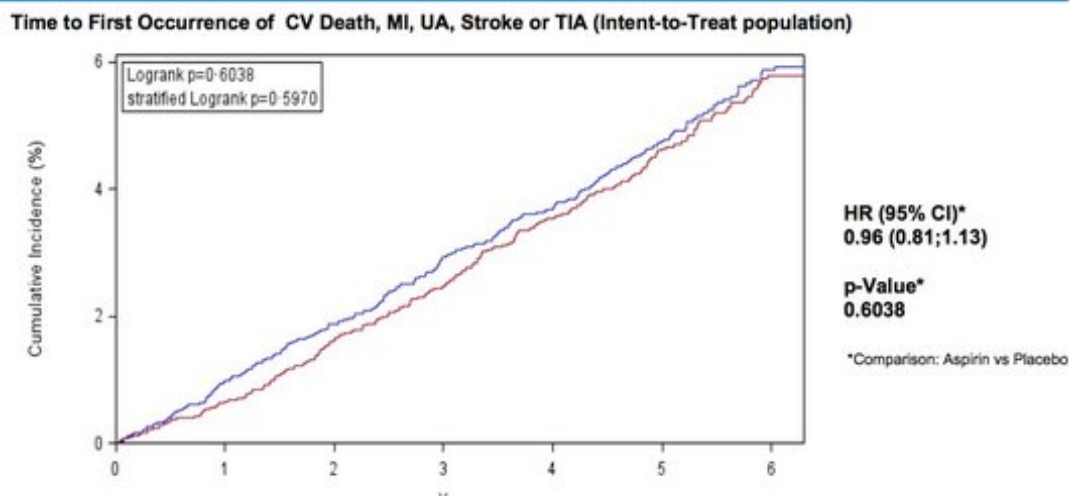
## **2) Quelle place pour l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires à la lumière des données récentes de la littérature ?**

Lors du dernier congrès de la Société européenne de cardiologie en 2018, les résultats de deux essais thérapeutiques contrôlés évaluant l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire ont été présentés : les études ARRIVE (55) et ASCEND (32). Ils confirment que l'aspirine n'a pas de place en prévention CV primaire, y compris chez le diabétique.

Dans le même temps, les résultats d'une autre étude d'envergure : ASPREE (54), évaluant l'aspirine en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 70 ans sont parus dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) et ont fait l'objet de trois publications qui devraient confirmer l'absence de bénéfice net de l'AAS dans cet indication. Une autre étude est également actuellement en cours, il s'agit de l'étude ACCEPT-D, conduite elle aussi chez des diabétiques ; celle-ci est cependant conduite en ouvert, et non en double aveugle, et sa puissance sera nettement inférieure à celle de l'étude ASCEND (5170 patients inclus vs 15480).

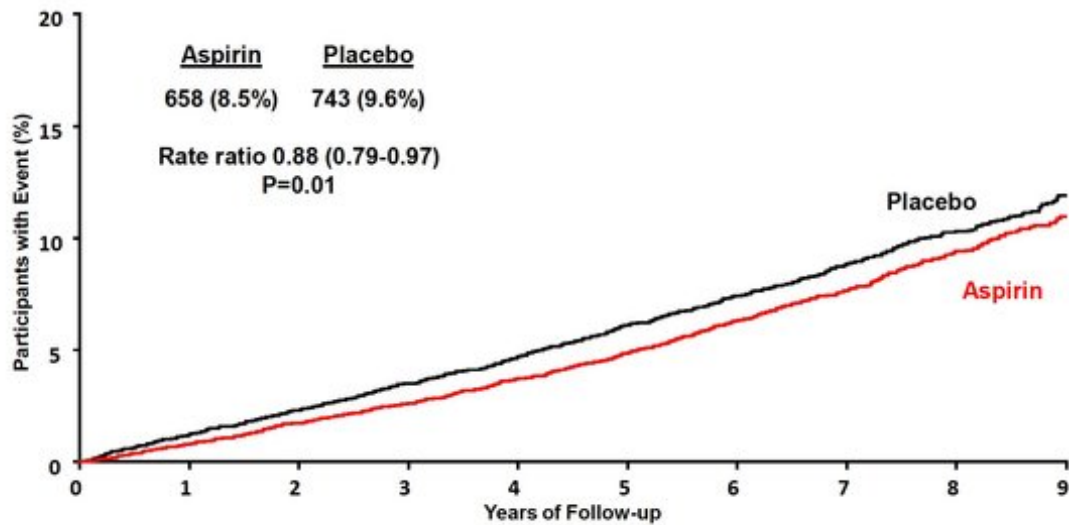
En effet, dans l'étude ARRIVE (55), 12546 patients à risque cardio-vasculaire modéré (soit entre 10 et 20% selon le score de Framingham), non diabétiques, ont été suivis pendant 5 ans en moyenne, en comparant une prise de 100mg/j d'AAS à un groupe placebo. Aucune modification significative des événements cardiovasculaires ni de la mortalité entre les deux groupes n'a été retrouvée, cependant l'incidence des saignements notamment gastro-intestinaux était deux fois plus fréquente dans le groupe traité par AAS.

## Primary Efficacy Endpoint: CVD Death, MI, UA, Stroke or TIA



**Figure 15.** Critère d'évaluation primaire de l'efficacité : décès par MCV, IDM, angor instable, AVC et AIT (ARRIVE, ESC 2018).

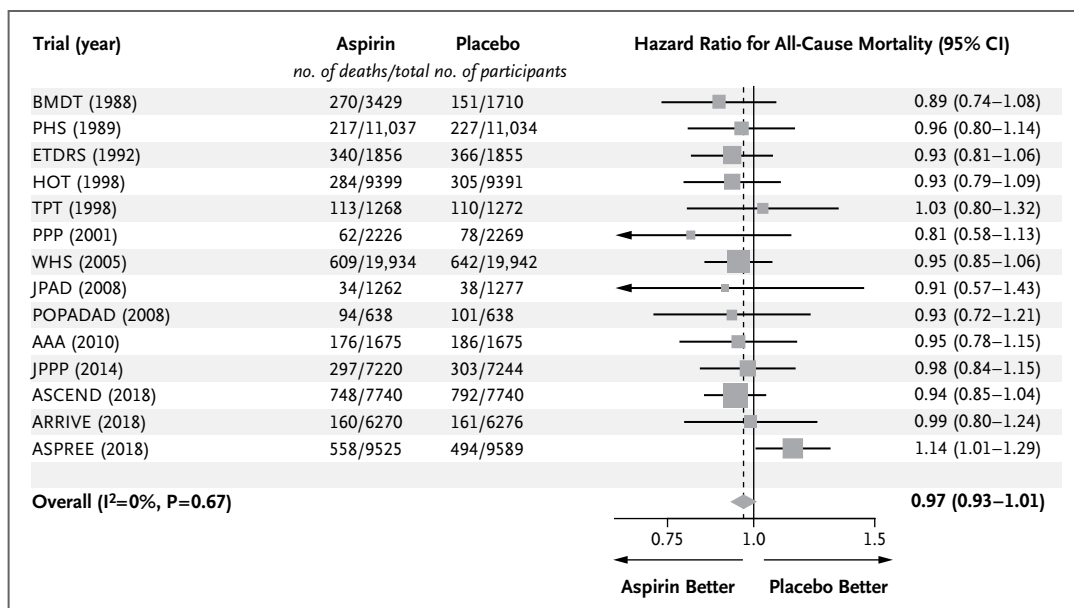
Dans l'étude ASCEND (32), 15480 patients exclusivement diabétiques ont été suivis pendant 7,4 ans en moyenne, en comparant une prise de 100mg/j d'AAS contre placebo. Son avantage est d'avoir inclus plus de patients que l'ensemble des sous-groupes de patients diabétiques jusqu'alors inclus dans les essais ayant évalué l'aspirine contre placebo. Celle-ci a mis en évidence une réduction significative de 12% des événements cardiovasculaires graves dans le groupe sous AAS (même à faible dose), mais une hausse significative de 29% du nombre d'événements hémorragiques majeurs ; cependant il n'y avait aucune différence en terme de mortalité dans les deux groupes. Comme le rapportent les auteurs, ceci équivaut à une absence de bénéfice clinique significatif puisque la diminution absolue de 1,1% des événements cardiovasculaires sous AAS est contrebalancée par une hausse absolue de 0,9% d'hémorragies sévères.



**Figure 16.** Effet de l'aspirine sur les événements vasculaires majeurs (ASCEND, ESC 2018)

Concernant l'étude ASPREE (54), 19114 patients de plus de 65 ans et 70 ans indemnes de démences ont été suivis pendant 4,7 ans en moyenne, en comparant la prise de 100mg/j d'AAS versus placebo. Trois grandes conclusions ont pu être dégagées : l'aspirine ne retarde pas la survenue d'un handicap chez les sujets âgés, ne diminue pas le risque d'événements CV, ni la mortalité toutes causes confondues ; cependant, l'AAS au long cours augmente significativement le risque d'hémorragies graves, et la mortalité totale notamment par cancer, de manière significative.

Ces trois études complètent la somme des données scientifiques disponibles sur l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires et ne permettent pas d'envisager clairement l'utilisation de cette molécule dans ce contexte.



**Figure 1. Aspirin and All-Cause Mortality in 14 Primary Prevention Trials.**

BMDT denotes British Male Doctors Trial, PHS Physicians' Health Study, ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, HOT Hypertension Optimal Treatment, TPT Thrombosis Prevention Trial, PPP Primary Prevention Project, WHS Women's Health Study, JPAD Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes, POPADAD Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, AAA Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis, JPPP Japanese Primary Prevention Project, ASCEND A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, ARRIVE Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events, and ASPREE Aspirin in Reducing Events in the Elderly. The meta-analysis was performed with a random effects model ( $I^2=0\%$  for heterogeneity,  $P=0.67$ ). The boxes indicate the hazard ratio for all-cause mortality in each trial, with box size proportional to sample size. The diamond indicates the overall hazard ratio and its confidence interval. Arrows on the lines for 95% confidence intervals indicate that the limit is beyond the scale.

**Figure 17. Principaux résultats de 14 essais de prévention primaire évaluant les effets de l'AAS sur la mortalité cardiovasculaire.**

Enfin, début 2019, une vaste méta analyse a été réalisée et publiée dans le JAMA. Celle-ci a porté sur 13 essais randomisés incluant 164225 participants indemnes de maladie cardiovasculaire et suivies pendant au moins un an (1050511 patients-années). L'utilisation de l'aspirine y était évaluée versus placebo ou l'absence de traitement. L'âge médian était de 62 ans (53-74 ans), 77501 (47%) étaient des hommes. 30361 des patients (19%) étaient diabétiques. L'utilisation d'aspirine a été associée à une réduction significative du nombre d'événements cardiovasculaires (incluant la mortalité cardiovasculaire, les IDM et les AVC ischémiques) par rapport à l'absence d'aspirine avec une réduction du risque absolu de 0,38% [IC 95%, 0,20% à 0,55%]. En parallèle, l'utilisation d'aspirine était associée à une augmentation significative du risque d'hémorragies sévères avec une augmentation du risque absolu de 0,47% [IC à 95%, 0,34% à 0,62%]. Les auteurs concluent qu'il faut traiter 265 patients pour éviter un événement cardiovasculaire mais une hémorragie sévère surviendra cependant pour 210 patients traités.

Les conclusions des auteurs confirment l'intérêt incertain de l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire. En effet il réduit bien le risque d'événements cardiovasculaires mais cet effet est nettement contrebalancé par un risque accru d'hémorragies sévères équivalent voir supérieur, ce qui permet de conclure définitivement à un rapport bénéfice-risque au mieux égal, au pire défavorable, patients diabétiques y compris.

### **3) Que faut-il retenir en pratique clinique selon les données récentes de la science ?**

Concernant les patients diabétiques, comme nous l'avons vu plus haut, dans de nombreuses recommandations, dont les recommandations françaises pour la prise en charge du diabète, l'AAS leur est encore proposé lorsqu'ils sont à risque CV élevé. Ces recommandations s'appuient sur des données indirectes et partielles issues de diverses études, sans tenir compte du risque hémorragique, nettement décrié depuis, pour la plupart d'entre elles. Il est également intéressant de noter qu'en fonction des pays et/ou sociétés savantes, ces recommandations ne sont pas les mêmes en ce qui concerne les critères de risque CV « élevé » du patient diabétique, par exemple.

Il est également important de rappeler qu'aucune échelle de calcul de risque hémorragique n'est actuellement validée par la HAS pour la prescription de l'AAS alors qu'il en existe pour la prescription des anticoagulants oraux comme le score HAS-BLED, recommandé par l'ESC(56). Cependant, comme nous l'avons vu au cours de ce travail de recherche, les facteurs de risque hémorragique sont souvent les mêmes que ceux retenus dans l'évaluation du risque cardio vasculaire, à savoir notamment: l'âge avancé (> 65 ans), la notion d'ulcère gastroduodéal, un antécédent de saignements ou d'AVC, une insuffisance rénale ou hépatique, l'hypertension artérielle, les troubles de coagulation, la présence d'un cancer, l'usage concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticostéroïdes.

De plus, il est toutefois probable que les scores de risque développés il y a quelques années ne reflètent pas et surestiment la situation actuelle de risque cardiovasculaire, qui a diminué avec le temps pour diverses raisons, notamment la mise en œuvre de stratégies de prévention efficaces, telles que le mode de vie, l'utilisation des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de



conversion. Ces traitements ciblent l'athérombose en amont des événements liés à la thrombose et compriment donc une partie du bénéfice de l'aspirine. Un tel argument a été invoqué pour recommander ces traitements comme alternative à l'aspirine plutôt que comme complément.

Certains sous-groupes de patients, comme les populations à risque intermédiaire ou à bas risque cardiovasculaire avec ATCD familiaux, nécessiteraient sans doute une analyse plus précise de stratification du risque et peu d'outils existent ; il semblerait que le score calcique puisse être une solution dans certains cas mais il présente certaines limites pratiques notamment radiologiques et reste donc d'utilisation limitée en France, bien que l'ESC et l'AHA le recommandent.

Rappelons que les médecins français reçoivent actuellement une rémunération spécifique (ROSP) de la Caisse d'assurance maladie lorsqu'ils prescrivent de l'aspirine en prévention CV primaire à ces mêmes patients alors que, comme nous venons de le voir, il n'y a aucune preuve d'un bénéfice net de ce traitement, voire même qu'il puisse être finalement délétère dans cette population d'après les derniers résultats scientifiques parus.

Comme nous venons de le citer plus haut, les données récentes des trois derniers essais cliniques parus ne retrouvent pas d'argument en faveur de la prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires. Concernant le lien entre l'utilisation de l'aspirine et la survenue de cancer, les derniers résultats parus ne semblent pas retrouver les bénéfices escomptés.

# CONCLUSION

Notre étude a montré de réelles difficultés pour les médecins généralistes pour la prescription de l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires ainsi qu'en terme de ressenti face à cette problématique.

Nos recherches mettent en évidence un réel paradoxe entre les recommandations nationales (HAS et sociétés savantes) et les données de la science se ressentant dans la pratique clinique des médecins généralistes interrogés, avec une grande hétérogénéité dans l'interprétation de ces recommandations et leur application.

En effet, pour les médecins généralistes, il peut s'agir d'un véritable casse-tête compte tenu des disparités de recommandations et du rapport bénéfice-risque incertain dans cette indication. De plus, la caisse d'assurance maladie incite à cette prescription en rémunérant spécifiquement les médecins le prescrivant alors que, rappelons-le, cette molécule ne bénéficie d'aucune AMM pour cette indication.

Bien qu'elles soient facilement disponibles, les recommandations des différentes sociétés savantes nationales et internationales sont hétérogènes et paradoxales. De plus, nombreuses sont celles qui n'ont pas été réactualisées selon les résultats des plus récentes études cliniques. Or, ces lignes directrices ont pour but de répondre aux besoins des cliniciens en pratique clinique et dans un contexte ambulatoire notamment.

L'ensemble des données disponibles, notamment les plus récentes ne retrouvent pas d'arguments solides garantissant que le rapport bénéfice-risque de l'aspirine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires soit favorable, et ce, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, y compris chez les diabétiques et les sujets ayant une lésion athéromateuse asymptomatique.

En l'état actuel des données de la science et contre les recommandations de la HAS, on ne peut recommander la prescription d'aspirine au long cours en prévention primaire cardiovasculaire en population générale, patients diabétiques y compris.

Cette attitude pourrait évoluer et une approche personnalisée pourrait être envisagée pour certains groupes de patients dont le profil reste à déterminer.

Un autre point important est l'absence d'échelle validée pour estimer le risque de saignement associé à l'aspirine qui reste cependant un effet secondaire majeur.

Dans l'attente d'un changement possible dans les directives nationales françaises (HAS et certaines sociétés savantes), un jugement clinique ainsi qu'une connaissance adéquate des données disponibles peuvent aider les médecins dans leur choix après avoir considéré les différentes composantes d'une équation complexe, tout en informant les patients et en s'efforçant de penser à leur bien-être avant tout.

Rappelons l'adage du « *primum non nocere* » qui prend ici tout son sens.

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Recommandations de bonne pratique-Bon usage des agents antiplaquettaires-Argumentaire-Haute Autorité de santé 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201207/argumentaireaap\\_bon\\_usage\\_agents\\_anti\\_plaquettaires.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201207/argumentaireaap_bon_usage_agents_anti_plaquettaires.pdf)
2. Maladies cardiovasculaires. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/les-maladies-cardiovasculaires>
3. le risque cardiovasculaire SCORE. [http://www.esculape.com/cardiologie/score\\_riskcardiovasc.html](http://www.esculape.com/cardiologie/score_riskcardiovasc.html)
4. Haute Autorité de Santé - Évaluation et prise en charge du risque cardio-vasculaire [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2754387/fr/evaluation-et-prise-en-charge-du-risque-cardio-vasculaire](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2754387/fr/evaluation-et-prise-en-charge-du-risque-cardio-vasculaire)
5. fiches\_aap\_d\_apres\_anism\_v5\_d.pdf [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/fiches\\_aap\\_d\\_apres\\_anism\\_v5\\_d.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/fiches_aap_d_apres_anism_v5_d.pdf)
6. Rolland C, Sicot F. Les recommandations de bonne pratique en santé. Gouv Action Publique [Internet]. 11 oct 2012;n° 3(3):53-75. <https://www.cairn.info/revue-gouvernement-et-action-publique-2012-3-page-53.htm>
7. GaucherFrance. Tout savoir sur l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament [Internet]. Gaucher France. 2016 <https://www.gaucherfrance.fr/ma-maladie/quest-ce-que-autorisation-de-mise-sur-le-marche-dun-medicament/>
8. Haute Autorité de Santé - Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : recommandation retirée le 2 mai 2011 [Internet]. [https://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_459270/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-recommandation-retiree-le-2-mai-2011](https://www.hassante.fr/portail/jcms/c_459270/fr/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2-recommandation-retiree-le-2-mai-2011)
9. 2017\_has\_dyslipidemies\_prise\_en\_charge\_synthese\_0.pdf [Internet] [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017\\_has\\_dyslipidemies\\_prise\\_en\\_charge\\_synthese\\_0.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf)
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practiceThe Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 1 août 2016;37(29):2315-81.
11. Geoffroy-Plasqui M, Raineri F, Arnould P, Hebbrecht G. La prescription hors autorisation de mise sur le marché en médecine générale. Exerc 201210044-5. 2012;
12. Prescription hors AMM | Conseil départemental du Val de Marne de l'Ordre des médecins [Internet].<http://www.conseil94.ordre.medecin.fr/content/prescription-hors-amm>

13. ROSP : à quand des critères utiles à la santé des patients diabétiques et à la santé publique ? Mars 2015  
[https://www.cngc.fr/conseil\\_scientifique/productions\\_du\\_conseil\\_scientifique/rosp\\_quand\\_de\\_s\\_criteres\\_utiles\\_la\\_sante\\_des\\_patien/](https://www.cngc.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/rosp_quand_de_s_criteres_utiles_la_sante_des_patien/)
14. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol.* 1 mars 2011;27(2):208-21.
15. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 17 déc 2014;312(23):2510-20.
16. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease - CHEST [Internet].  
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(12\)60134-2/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60134-2/fulltext)
17. Information for Consumers (Drugs)- Use of Aspirin for Primary Prevention of Heart Attack and Stroke. <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm390574.htm>
18. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 21 juin 2016;164(12):826.
19. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes | *Circulation.* <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e3181e3b133>
20. Calcul de risques cardio-vasculaire [Internet]  
<http://www.cardiorisk.fr/index.php?p=cardio&tsk=add>
21. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02043790/document>
22. 5173\_BALYELI\_these.pdf [Internet]. [http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5173\\_BALYELI\\_these.pdf](http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5173_BALYELI_these.pdf)
23. Francke A.L., Smit M., de Veer A., Mistaen P., Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review , *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2008, 8:38.
24. Carthey J., Walker S., Deelchand V., Vincent C., Griffiths W.H., Breaking the rules: understanding non-compliance with policies and guidelines. *BMJ.* 2011 Sep 13;343:d5283.
25. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J Clin Res Ed.* 30 janv 1988;296(6618):313-6.
26. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk - *The Lancet.* <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140->

6736(97)11475-1/fulltext

27. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*. 31 mars 2005;352(13):1293-304.

28. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial - *The Lancet*  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)79279-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)79279-5/fulltext)

29. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet Lond Engl*. 13 janv 2001;357(9250):89-95.

30. 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* 16 oct 2008;337:a1840.

31. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. | *Endocrinology* | *JAMA* | *JAMA Network*  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182877>

32. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 1 avr 2018;198:135-44.

33. Kassoff A, Buzney SM, McMeel JW, Weiter JJ, Doyle GJ, Immerman RL, et al. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA* 9 sept 1992;268(10):1292-300.

34. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 22 sept 2003;163(17):2006-10.

35. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men: A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 18 janv 2006;295(3):306-13.

36. Collaboration AT (ATT). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1849-60.  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60503-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60503-1/abstract)

37. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. | *Anticoagulation* | *JAMA* | *JAMA Network*. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185471>

38. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Ngianga-Bakwin K, et al.

Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review of the Balance of Evidence from Reviews of Randomized Trials. *PLoS ONE*. 5 déc 2013;8(12).

39. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J*. 21 nov 2013;34(44):3403-11.

40. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 1 juill 2011;124(7):621-9.

41. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? | *European Heart Journal* | Oxford Academic.  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/44/3403/457645>

42. 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* juin 2010;55(25):2878-86.

43. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 13 févr 2012;172(3):209-16.

44. Bartolucci AA, Howard G. Meta-Analysis of Data from the Six Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *Am J Cardiol*. 15 sept 2006;98(6):746-50.

45. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 1 juill 2011;162(1):115-124.e2.

46. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention: A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 22 juill 2014;64(3):319-27.

47. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials | *The BMJ* [Internet].  
<https://www.bmj.com/content/339/bmj.b4531.long>

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*. 1 févr 2010;87(2):211-8.

49. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events | *Diabetes Care* [Internet].  
<http://care.diabetesjournals.org/content/32/12/2300.long>

50. Matthys F, De Backer T, De Backer G, Stichele RV. Review of guidelines on primary prevention of cardiovascular disease with aspirin: how much evidence is needed to turn a tanker? *Eur J Prev Cardiol* 1 mars 2014;21(3):354-65.

51. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials - The Lancet [Internet].  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)62110-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)62110-1/fulltext)
52. Low-dose Aspirin and Cancer Mortality: A Meta-analysis of Randomized Trials - The American Journal of Medicine [Internet].[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(12\)00094-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(12)00094-0/fulltext)
53. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *The Lancet* 28 avr 2012;379(9826):1602-12.
54. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 18 oct 2018;379(16):1499-508.
55. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. sept 2018;392(10152):1036-46.
56. Validation comparée d'un nouveau score de risque pour la prédiction du risque de saignement chez les patients anticoagulés présentant une fibrillation auriculaire: l'indice HAS-BLED (hypertension, fonction rénale / hépatique anormale, accident vasculaire cérébral, saignement ou prédisposition, Labile INR, personne âgée, Drogues / alcool concomitant) ScienceDirect [Internet].  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710043378?via%3Dihub>



# ANNEXES

## Annexe 1 : Échelle de calcul selon le modèle SCORE

Niveau de risque cardio-vasculaire	
<i>Faible</i>	SCORE < 1 %
<i>Modéré</i>	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
<i>Élevé</i>	5 % ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans : avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
	SCORE ≥ 10 %
<i>Très élevé</i>	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée ( <b>prévention secondaire</b> )

# Modèle de risque SCORE pour les pays à bas risque

## risque de décès d'origine CV à 10 ans

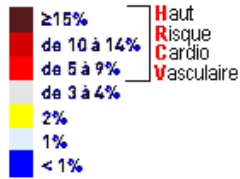


Fig.1 Sans mention du HDL-C

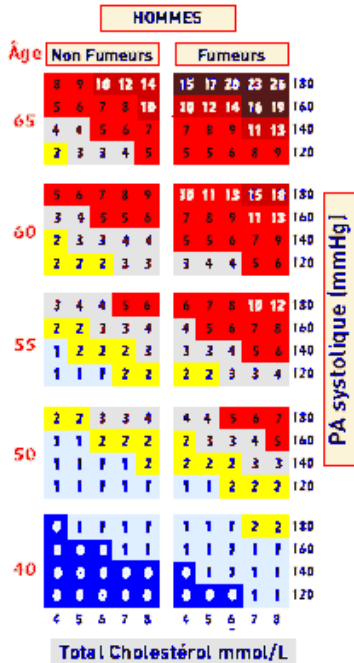


Fig.2 Si HDL-C = 0,8 mmol/L

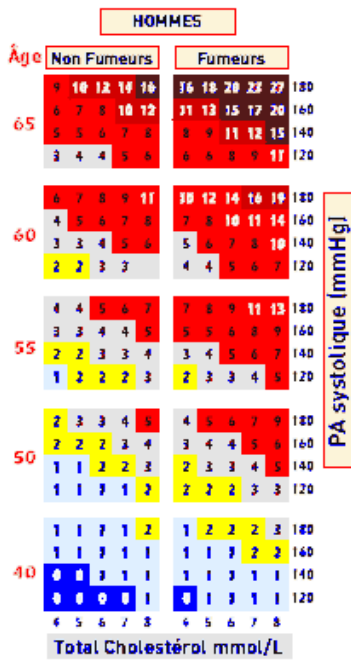
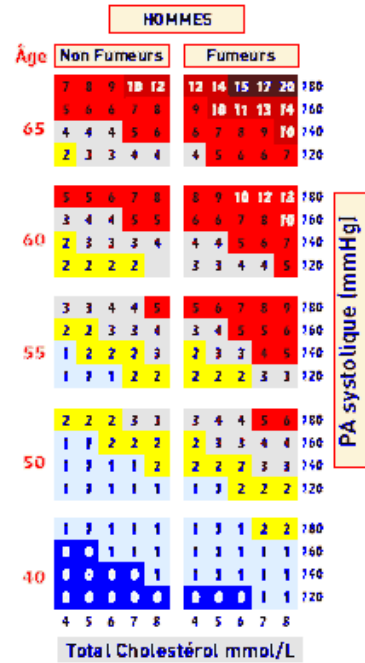


Fig.3 Si HDL-C = 1,4 mmol/L



### Annexe 2 : Équation de risque de l'UKPDS (5)

**RCV élevé :**

- Patients ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronaire silencieuse documentée ;
- Patients ayant au moins 2 facteurs de risque (FdR) parmi les suivants : âge : > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes ; diabète évoluant depuis plus de 10 ans dans les deux sexes ; HTA ; tabagisme ; dyslipidémie ; antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce ;

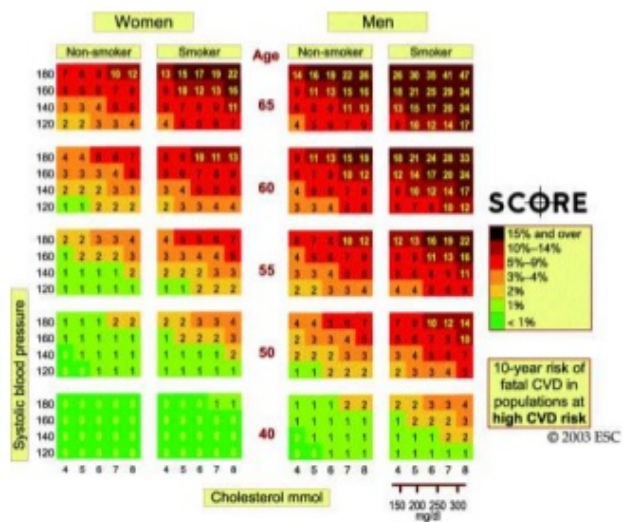
	- Risque UKPDS > 10%
<b><i>RCV intermédiaire :</i></b>	- Patients normoalbuminuriques et sans maladie coronarienne silencieuse mais ayant 1 des FdR ci-dessus ; - 2,5 < Risque UKPDS < 10 %
<b><i>RCV faible</i></b>	- Aucun des FdR - Risque UKPDS < 2.5%

Annexe 3 : Score de Framingham

# Framingham Risk Calculator



- Age
- Gender
- Smoker
- Total cholesterol
- HDL-C
- Systolic BP
- HTN Rx



Calculates 10-year risk for CHD death or nonfatal MI

High risk: > 20%  
Intermediate risk: 10-20%  
Low risk: < 10%



## **Annexe 4 : Questionnaire de thèse**

### **Prescription d'acide acétylsalicylique en prévention primaire des évènements cardiovasculaires en médecine de ville à la Réunion.**

1. Prescrivez-vous l'AAS en prévention primaire des évènements cardiovasculaires ? *Question obligatoire*
  - Oui, parfois
  - Oui, souvent
  - Non
  
2. Prescrivez-vous cette molécule de manière systématique à tous les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, indemnes d'évènements cardiovasculaires (AVC/IDM/Athérome carotidien clinique) ? Ou sélectionnez-vous les patients sur certains critères?
  - Oui, je prescris le Kardégic de manière systématique à tous les patients présentant [ $>$ ]1 facteur de risque cardiovasculaire.
  - Non, je sélectionne les patients selon certains critères.
  
3. Quels sont vos critères de prescription de l'AAS en prévention primaire des évènements cardiovasculaires?
  - La présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire (patients non diabétiques y compris).
  - Le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires ([ $>$ ] ou = à 2).
  - L'existence d'un diabète (peu importe le nombre de facteur de risque cardiovasculaire).
  - L'existence d'une plaque athéromateuse ou sténose infra clinique).
  - Autre.
  
4. Connaissez-vous les échelles de risque cardiovasculaire "SCORE" et/ou "UKPDS" ? *Question obligatoire*
  - Oui.
  - Non.
  - Vous en avez déjà entendu parler mais ne vous souvenez pas précisément.
  - Autre.
  
5. Vous arrive-t-il d'utiliser ces échelles pour la prescription de l'AAS en prévention primaire d'évènements cardiovasculaires?
  - Oui, parfois.
  - Oui, systématiquement.
  - Non.
  
6. Sur quels critères sont basées vos habitudes de prescription de l'AAS en prévention primaire d'évènements cardiovasculaires?
  - Votre expérience professionnelle.
  - Vos convictions personnelles ; si oui, lesquelles ? (Veuillez répondre dans le cadre réservé à cet effet ci-dessous).
  - Les recommandations/autorités de santé/sociétés savantes.
  - Le renouvellement de prescriptions de spécialistes (cardiologues, endocrinologues, etc.).

- La demande du patient.
  - Autre.
7. Si votre choix de prescription s'appuie sur les "recommandations/autorités de santé/sociétés savantes", lesquelles utilisez-vous?
- HAS (Haute Autorité de Santé).
  - Revues de la littérature.
  - AMM (Autorisation de mise sur le marché).
  - Sociétés savantes ; si oui, lesquelles ? (SFMU, SFC, etc.).
  - Autres.
8. Dans votre pratique, vous êtes-vous déjà senti en difficulté concernant la prescription ou le renouvellement de l'AAS dans cette indication? *Question obligatoire*
- Oui, rarement.
  - Oui, souvent.
  - Oui, systématiquement.
  - Non, cela ne vous met pas en difficulté.
  - Vous ne vous êtes jamais posé la question.
  - Autre.

**Annexe 5 : Texte introductif joint au questionnaire de thèse par mail aux participants**

« Chers confrères,

*Dans le cadre de mon travail de Thèse en Médecine Générale, je vous sollicite pour une enquête sur les pratiques des médecins généralistes de ville, concernant la prescription de l'Acide acétylsalicylique (Kardégic) en prévention primaire des événements cardiovasculaires.*

*En effet l'AAS est un médicament à large prescription en France. Mais les données actuelles sur la place de cette molécule en prévention primaire sont floues, ce qui constitue un réel paradoxe. La population de patients concernés sont ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, indemnes d'événements cardiovasculaires (AVC/IDM/Athérome carotidien clinique).*

*Ce questionnaire a pour but de s'intéresser aux pratiques de prescription des médecins généralistes à la Réunion: critères et habitudes de prescription, ainsi qu'à leur ressenti face à ce paradoxe.*

*Ce questionnaire ne vous prendra que quelques minutes et vos réponses seront précieuses pour mon travail.*

*Les résultats de cette enquête anonyme vous seront communiqués prochainement. Je vous remercie d'avance de l'attention que vous pourrez porter à ce travail.*

*Je me tiens à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.*

*Bien confraternellement,*

*Clarisse Kani*

*Médecin généraliste remplaçant non thésé (Promotion Interne Océan Indien 2013). »*

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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 leurs 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **La prescription d'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires : la fin d'un casse-tête.**

L'Acide acétylsalicylique (AAS) est un médicament aux indications reconnues en prévention secondaire des événements cardiovasculaires. Son indication en prévention primaire est moins nette, du fait de recommandations et données scientifiques contradictoires, constituant un réel paradoxe et pouvant être à l'origine de difficultés de prescription pour les médecins généralistes en pratique clinique.

**Objectif :** Mettre en évidence les difficultés de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pour les médecins généralistes à la Réunion face à ce « casse-tête » ; connaître les habitudes et critères de prescription de l'AAS dans cette indication ; comprendre la place de l'AAS en prévention primaire selon les données scientifiques récentes.

**Méthode :** Il s'agissait d'une enquête d'opinion auprès de 500 médecins généralistes libéraux à la Réunion par le biais d'un questionnaire anonyme informatisé adressé par mail entre janvier et mai 2017. Il s'agissait de statistiques descriptives.

**Résultats :** 50 réponses ont été recueillies. Les résultats ont permis de souligner l'existence d'une réelle difficulté de prescription de l'AAS dans le cadre de la prévention primaire des événements cardiovasculaires, et ce, à différents niveaux. L'importante hétérogénéité des pratiques en termes d'habitudes et critères de prescription souligne la notion de casse-tête en pratique clinique; le tout reflétant un manque de clarté des recommandations actuelles et des conclusions des sociétés savantes, souvent contradictoires, étant évaluées dans une troisième partie.

**Conclusion :** Il existe de réelles difficultés de prescription de l'AAS en prévention primaire des événements cardiovasculaires pour les médecins généralistes à la Réunion. Les données actuelles de la science ne permettent pas de maintenir sa prescription dans ce cadre du fait d'un rapport bénéfice-risque non favorable.

**MOTS CLÉS :** aspirine, prévention primaire cardiovasculaire, balance bénéfice/risque, médecins généralistes, Réunion.

## **The prescription of aspirin in primary prevention of cardiovascular events: the end of a brain teaser.**

Acetylsalicylic acid (AAS) is a drug with recognized indications for secondary prevention of cardiovascular events. Its indication in primary prevention is less clear, because of recommendations and contradictory scientific data, constituting a real paradox and may be at the origin of prescription difficulties for general practitioners in clinical practice.

**Purpose:** To highlight the difficulties of prescribing AAS for primary prevention of cardiovascular events for general practitioners in Réunion facing this "brain teaser"; to know the prescribing habits and criteria of AAS in this indication; understand the role of AAS in primary prevention according to recent scientific data.

**Method:** This was an opinion survey among 500 general practitioners in Reunion by means of an anonymous computerized questionnaire sent by email between January and May 2017. These were descriptive statistics.

**Results:** 50 answer were collected. The results highlighted the existence of a real difficulty in prescribing AAS in primary prevention of cardiovascular events, at different levels. The important

heterogeneity of practices about habits and prescription criteria underlines the notion of a brain teaser in clinical practice; all reflecting a lack of clarity of the current recommendations and conclusions of learned societies, often contradictory, being evaluated in a third part.

**Conclusion:** There are real difficulties in prescribing AAS for primary prevention of cardiovascular events for general practitioners in Reunion. The current data of science do not make it possible to maintain its prescription in this context because of non-favorable benefit-risk ratio.

**KEY WORDS:** aspirin, primary cardiovascular prevention, benefit / risk balance, general practitioners, Reunion.