

# Aucun intérêt de l'aspirine en prévention primaire ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes. Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:209-16.

## Question clinique

En prévention primaire au point de vue cardiovasculaire (sans pathologie coronarienne ni AVC), quelle est l'efficacité de l'aspirine sur les critères vasculaires et sur la mortalité non vasculaire et quelle est sa sécurité ?

## Contexte

Le bénéfice de l'aspirine en prévention cardiovasculaire secondaire est bien prouvé<sup>1,2</sup>. Après l'annonce d'un franc bénéfice cardiovasculaire dans des synthèses mêlant prévention primaire chez des sujets à haut risque cardiovasculaire et prévention secondaire<sup>3</sup>, les méta-analyses ont montré, en prévention primaire, un bénéfice contrebalancé par une augmentation du risque hémorragique, avec une différence entre hommes et femmes<sup>4</sup>. De nouvelles études ont été publiées dans ce domaine. Un bénéfice de l'administration préventive d'aspirine a également été montré pour le critère de mortalité liée au cancer dans une méta-analyse des études en prévention primaire et secondaire<sup>5</sup>. Une mise à jour de l'évaluation du bénéfice de l'aspirine en ciblant la prévention primaire pour les critères cardiovasculaires et pour la prévention de la mortalité par cancer, en pesant efficacité et sécurité, était donc utile.

## Résumé de l'étude

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyses

### Sources consultées

- PubMed, Cochrane Library, jusqu'en juin 2011
- consultation des listes de référence des articles isolés
- pas de restriction de langue.

### Etudes sélectionnées

- RCTs incluant au moins 1 000 participants (sans ischémie coronarienne ni AVC), d'une durée d'au moins 1 an de suivi
- rapportant les événements coronariens et/ou cardiovasculaires (pathologie coronarienne ou cérébrovasculaire, AVC, insuffisance cardiaque, artérite périphérique) et hémorragiques
- avec données accessibles (via publications secondaires, méta-analyses ou les auteurs des publications originales) concernant les décès de cause non vasculaire
- critères d'exclusion des études : prévention secondaire ou mixte (1<sup>aire</sup>/2<sup>aire</sup>), pilotes, comparant aspirine et autre antiagrégant plaquettaire
- 9 études sélectionnées (n=102 621) ; suivi moyen de 6 (ET 2,1) ans.

### Population étudiée

- âge pondéré moyen de 57 (ET 4) ans ; 46% d'hommes
- en majorité dans des pays occidentaux (1 étude au Japon)
- 65% (N=3) de sujets recrutés dans des groupes professionnels (de santé)
- avec une majorité de sujets à risque cardiovasculaire accru
- patients présentant un diabète dans 2 études.

### Mesure des résultats

- critères primaires d'efficacité : total des événements ischémiques coronariens et décès par cancer
- critères secondaires : différents types de pathologies cardiovasculaires, total des événements cardiovasculaires, décès de cause spécifique, décès de toute cause
- critère primaire composite de sécurité : hémorragie clinique « non peu grave » (hémorragie fatale de toute localisation, cérébrovasculaire ou rétinienne, d'un viscère creux, nécessitant une hospitalisation et/ou une transfusion majeure selon les auteurs)
- résultats en Odds Ratio sommés en modèle d'effets aléatoires (et fixes pour comparaison) ; NST donnés sur 6 ans de traitement.

### Résultats

- critères d'efficacité primaires et secondaires : voir tableau
- critère primaire de sécurité : voir tableau
- les auteurs n'observent pas de différence en fonction du sexe pour le total des événements cardiovasculaires ; les résultats sont semblables en excluant tour à tour les différents types de populations incluses.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, malgré une réduction importante des infarctus du myocarde non fatals, une prophylaxie par aspirine chez des sujets sans pathologie cardiovasculaire n'amène pas de réduction des décès cardiovasculaires ni de la mortalité par cancer. Le bénéfice est contrebalancé par un nombre important d'événements hémorragiques ; une utilisation en routine d'aspirine en prévention primaire n'est donc pas sans risque et la décision de traiter sera à prendre en considération au cas par cas.

**Tableau. Pour le groupe aspirine versus placebo : résultats pour les critères d'efficacité primaires et secondaires et pour les critères de sécurité ; résultats pour 1 000 personnes/an et résultats en OR (avec IC à 95%).**

Critères	Nombre d'événements par 1 000 personnes/an		OR	IC à 95%	
	aspirine	placebo			
1 <sup>aire</sup> efficacité	Événements coronariens	7,0	8,1	0,86*	0,74-1,01
	Décès par cancer	5,3	5,9	0,93	0,84-1,03
1 <sup>aire</sup> sécurité	Hémorragies non peu graves**	9,7	7,4	<b>1,31*</b>	<b>1,14-1,50</b>
2 <sup>aires</sup> efficacité et sécurité	IM non fatal***	4,1	5,1	<b>0,80</b>	<b>0,67-0,96</b>
	IM fatal	1,9	1,9	1,06	0,83-1,37
	AVC	3,8	4,0	0,94	0,84-1,06
	Événements cardiovasculaires	12,8	14,1	<b>0,90</b>	<b>0,85-0,96</b>
	Décès de toute cause	11,0	11,7	0,94	0,88-1,00
	Tout saignement	36,0	21,2	<b>1,70</b>	<b>1,17-2,46</b>

\* hétérogénéité majeure (I<sup>2</sup> respectivement de 65% et de 66%) ; \*\* NNN 73 sur 6 ans ; \*\*\* NST 162 sur 6 ans

### Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse repose sur une recherche dans la littérature correcte mais limitée à 2 bases de données, avec recherche d'un biais de publication (non montré). Les études ont été sélectionnées sur des critères prédéfinis très précis. Une évaluation de la qualité méthodologique des études a été faite sur les critères classiques mais un score par étude n'est pas donné. Les données ont été extraites indépendamment par 3 chercheurs. Une hétérogénéité a été recherchée par le test  $I^2$  de non concordance et par des analyses en métarégression. Les auteurs signalent eux-mêmes plusieurs limites pour leur recherche : définitions différentes des critères selon les études (surtout pour les saignements), impossibilité de quantifier des résultats pour des sous-groupes cliniquement pertinents, incidence de cancer non déterminable mais mortalité par cancer bien (sauf pour 1 étude), multiplicité des analyses pouvant donner un résultat lié au hasard.

### Interprétation des résultats

La population incluse dans les 9 RCTs reprises est en prévention dite primaire : cette notion ne porte que sur l'absence d'un précédent événement coronarien ou d'un AVC. Il y a cependant parfois confusion dans cette méta-analyse entre absence d'événement cardiovasculaire et absence d'événement coronarien. Par exemple, l'étude AAA<sup>6,7</sup> inclut des patients avec artérite périphérique mais n'ayant pas fait d'événement vasculaire (autre). L'étude POPADAD<sup>8,9</sup> concerne des patients avec diabète de type 2 présentant une artérite des membres inférieurs asymptomatique. L'étude JPAD<sup>10,11</sup> concerne des patients diabétiques de type 2 japonais sans pathologie athérosclérotique connue. Dans ces 3 études les plus récentes, l'administration d'aspirine ne s'est pas montrée statistiquement significativement bénéfique. La population incluse dans cette méta-analyse est constituée pour 65% environ de professionnels de santé, et n'est donc pas représentative de l'ensemble de la population au point de vue risque cardiovasculaire. Une seule étude (2 539 patients)<sup>10</sup> ne s'est pas déroulée dans un pays occidental. Les auteurs de cette méta-analyse déclarent que la plupart des études sélectionnent des patients avec risque accru de survenue d'un événement cardiovasculaire. Dans les 2 plus grandes études (WHS 39 876 patientes, PHS 22 071 patients), les caractéristiques initiales données ne permettent pas de soutenir cette affirmation. Cette méta-analyse montre un bénéfice statistiquement significatif pour la prévention du total des événements cardiovasculaires en fait lié à une diminution du nombre d'infarctus du myocarde non fatals (NST de 162). Pour la mortalité totale, le résultat est à la limite de la signification statistique et la mortalité par cancer n'est pas diminuée. Par contre le risque de saignement « non peu grave » est significativement augmenté (NNN=73). Pour les études publiées après 2000, avec meilleure prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaire, il n'y a plus de réduction de risque d'infarctus du myocarde non fatal non plus (OR de 0,98 ; IC à 95% de 0,84 à 1,14). Dans cette situation de prise en charge correcte (hypolipidémiants, antihypertenseurs, arrêt du tabagisme en plus des mesures hygiéno-diététiques) en prévention primaire, l'intérêt d'ajouter de l'aspirine par rapport à son risque de déclencher une hémorragie « non peu grave » paraît donc très faible voire nul.

### Autres études

En 2002, nous soulignons<sup>3,12</sup> l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire et secondaire cardiovasculaire chez tous les patients à haut risque ischémique, surtout en prévention secondaire. En 2006, nous avons analysé<sup>13</sup> une méta-analyse<sup>4</sup> des études

évaluant les effets de l'administration d'AAS à différentes doses (de 100 mg/2j à 500 mg/j) dans le cadre de la prévention primaire. Celle-ci montrait une diminution du nombre d'AVC chez les femmes et une baisse du nombre d'infarctus du myocarde chez les hommes, avec absence d'effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Elle montrait aussi un risque de saignement sévère accru avec une incidence comparable à celle du bénéfice cardiovasculaire. La méta-analyse commentée ici a repris les mêmes études plus 3 plus récentes. Pour les patients présentant une artérite, nous avons présenté l'étude de FOWKES<sup>6,7</sup> et une méta-analyse<sup>14,15</sup> des études chez des sujets présentant une artérite périphérique qui ne montrait pas de bénéfice significatif de l'administration d'aspirine (seule ou avec du dipyridamole) pour la prévention des événements cardiovasculaires majeurs (sauf AVC), sans réduction significative de la mortalité globale ou cardiovasculaire. Pour la prévention des décès par cancer, une méta-analyse récente (N=8, n=25 570, prévention primaire et secondaire)<sup>5</sup> montre un bénéfice significatif de l'administration d'aspirine (OR 0,79 ; IC 0,68 à 0,92 ; p=0,003). Selon les données disponibles online, le NST serait de 154 pour des études de 4,2 à 8,2 ans de durée. Pour la mortalité de toute cause, la différence est à la limite de la signification statistique (OR 0,92 ; IC à 95% de 0,85 à 1,00). Les auteurs montrent aussi l'absence de bénéfice significatif pour les études < 5 ans, au contraire de l'ensemble des études > 5 ans. Ces chiffres sont à mettre en balance avec le risque hémorragique, qui est aussi modifié chez les personnes présentant un cancer.

### Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse de bonne qualité concernant la prévention primaire (absence d'antécédent ischémique coronarien ou d'AVC) confirme un intérêt limité de l'aspirine sur 6 ans en moyenne pour la prévention de l'infarctus du myocarde, sans différence entre les sexes, mais pas pour tous les autres critères dont la mortalité cardiovasculaire et la mortalité par cancer. Par contre, le risque d'hémorragie est augmenté.

### Pour la pratique

La RBP belge pour la prise en charge globale du risque cardiovasculaire<sup>16</sup> recommande l'administration de 75 à 150 mg d'aspirine chez les personnes présentant un risque de décès cardiovasculaire (SCORE) >10% à 10 ans, en se basant sur les résultats de la méta-analyse ATC parue en 2002<sup>3</sup>, attribuant un NST de 45 personnes à traiter durant 2 ans pour éviter un infarctus, AVC ou décès cardiovasculaire. Dans cette méta-analyse-là, le sous-groupe « autre haut risque » est constitué de patients avec angor stable, artérite des membres inférieurs ou diabète<sup>12</sup>. Les résultats de la présente méta-analyse relativisent cette recommandation en soulignant le risque hémorragique important versus bénéfique mais ne la remettent pas fondamentalement en question au vu de l'absence de données suivant le risque cardiovasculaire initial.

Références : voir site web [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Financement de l'étude : non mentionné.

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun n'est déclaré.