Minerva - Analyse - 21/10/2022

L'aspirine contre la covid ?

Référence
Ma S, Su W, Sun C, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2022;78:1403-20. DOI: 10.1007/s00228-022-03356-5

Analyse de
Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Pas de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet de la prise chronique d'aspirine sur la mortalité des patients atteints de covid-19 ?

Contexte

Dans Minerva, nous avons déjà discuté de l'effet de différents médicaments pour le traitement de la covid-19 (1-10). Aucun effet bénéfique cliniquement pertinent n'a été montré pour l'hydroxychloroquine (1-4), la colchicine (5,6), l'azithromycine (7,8) ou les corticoïdes par voie nasale (9,10). En outre, la qualité méthodologique était faible pour la plupart des études (1-4 ; 9-10). Des études montrent que la covid-19 est associée à des complications thrombotiques, telles que la thromboembolie veineuse, la thrombose cérébrale et l'infarctus du myocarde (11,12). Certaines études indiquent un avantage potentiel de l'utilisation d'anticoagulants (13) et d'antiagrégants (14) dans le traitement de la covid-19. Par exemple, une étude observationnelle rétrospective a montré que l'aspirine réduisait le risque de décès chez les patients atteints de la covid-19 qui sont hospitalisés (15).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse (16)

Sources consultées

- MEDLINE via PubMed et via Ovid, Scopus, Embase, la bibliothèque Cochrane, Web of Science, Sinomed (CBM); China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Science and Technology Journal VIP Database, Google Scholar, Baidu Scholar, jusque mai 2022
- ClinicalTrials.gov, la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP), le registre des essais cliniques de l'Union européenne, le registre des essais cliniques chinois, jusque février 2022
- références de certaines publications.

Études sélectionnées

- critères d'inclusion : rapport entre la prise chronique d'aspirine (actuellement ou déjà avant l'hospitalisation/le diagnostic) et la mortalité due à la covid-19 ; exprimé sous forme de risque relatif (RR), de rapport de cotes (RC ; OR ou *odds ratio* en anglais) ou de rapport de hasards (*hazard ratio*, HR) avec intervalle de confiance (IC) à 95% (ou la possibilité de calculer soi-même l'IC sur la base des données fournies)
- n'étaient pas inclus les commentaires, les lettres de lecteurs, les rapports de cas, les résumés
- si plusieurs études impliquaient une même population, l'étude sélectionnée était celle qui comptait le plus grand nombre de patients ou contenait le plus d'informations.

- au final, 18 études ont été sélectionnées : 11 études de cohorte, 3 études cas-témoins, 3 études transversales et 1 étude randomisée contrôlée (RCT).

Population étudiée

- au total, 49041 patients atteints de covid-19 confirmée par PCR (proportion plus importante d'hommes que de femmes dans la plupart des études ; jusqu'à 95% d'hommes dans une étude), âgés en moyenne de 45 à 71 ans, prenant (quotidiennement) entre 75 et 150 mg d'aspirine.

Mesure des résultats

- critère de jugement principal : mortalité due à la covid-19
- critère de jugement secondaire : risque d'hémorragie
- analyse suivant le **modèle à effets aléatoires**
- analyse de sous-groupe et analyse de sensibilité.

Résultats

- l'aspirine a réduit la mortalité due à la covid-19 d'environ 20% par comparaison avec l'absence d'aspirine (RR de 0,80 avec IC à 95% de 0,63 à 0,93 ; $p < 0,01$; $I^2 = 87\%$; $N = 18$) ;
    - dans les études qui ont appliqué une correction afin de tenir compte des facteurs de confusion, la réduction était de 30% (RR de 0,69 avec IC à 95% de 0,50 à 0,95 ; $p < 0,001$; $I^2 = 88\%$; $N = 12$) ;
    - dans les études sans correction, la réduction n'était pas statistiquement significative ($I^2 = 0\%$; $N = 6$)
- l'aspirine n'était pas associée à un risque accru d'hémorragie ($N = 2$; $I^2 = 80\%$).

Conclusion des auteurs

Cette méta-analyse a montré que l'aspirine était associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints de covid-19, et ce sans augmentation du risque d'hémorragie.

Financement de l'étude

Les auteurs mentionnent une aide du AMITA Health Saint Joseph Hospital Chicago et de Anhui Medical University. On ne sait pas s'il s'agit d'un financement ou d'un soutien logistique.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs déclarent qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts en ce qui concerne la recherche menée.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La conception et le suivi de cette revue systématique et méta-analyse ont suivi le manuel Cochrane pour les synthèses méthodiques d'études interventionnelles. Les recommandations PRISMA ont été suivies pour rendre compte de la revue systématique et de la méta-analyse. Une recherche approfondie dans la littérature a été effectuée, et des termes techniques chinois pertinents ont été utilisés pour l'analyse des bases de données chinoises. La sélection des articles a été effectuée par deux chercheurs indépendants sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion clairement définis. Un **funnel plot** n'a pas permis d'exclure un biais de publication, et **le test d'Egger** n'a pas pu en montrer. Pour évaluer la qualité méthodologique des études, deux chercheurs indépendants ont utilisé différents outils en fonction de la conception de l'étude. Par exemple, pour les études de cohorte, ils ont utilisé **l'échelle de Newcastle-Ottawa** et, pour les études cas-témoins, **l'échelle de Crombie**. Toutes les études ont été jugées de qualité élevée, sur la base de ces échelles. La seule RCT incluse s'est également avérée de bonne qualité méthodologique sur la base de **l'outil Cochrane « risque de biais »**, mais on ne sait pas si la mise en aveugle des participants et des évaluateurs de l'effet a été correctement effectuée. Étant donné que le

risque de biais de sélection était élevé, qu'il s'agissait pour la plupart d'études rétrospectives (ce qui permettait souvent de corriger pour tenir compte d'un nombre limité de facteurs de confusion), que l'hétérogénéité statistique entre les études était importante et qu'il y avait un risque de biais de publication, le GRADE attribué aux résultats sommés pour la mortalité et les effets indésirables était seulement faible à très faible. L'omission d'une étude de 12 600 patients dans une analyse de sensibilité a réduit l'hétérogénéité statistique mais n'a pas donné de résultat différent.

Évaluation des résultats

Cette étude pourrait laisser penser que la prise chronique d'aspirine est associée à une réduction de la mortalité par covid-19 sans augmentation du risque d'hémorragie. Il convient cependant de relativiser. Seulement 5 des 18 études ont permis d'observer un bénéfice statistiquement significatif avec l'aspirine. Aucun effet n'a pu être montré dans l'unique RCT. De plus, la réduction sommée de la mortalité est plutôt faible. Par conséquent, le professionnel de santé ne remarquera pas immédiatement les possibles avantages de l'aspirine. La population étudiée était en outre très hétérogène sur le plan clinique. Les caractéristiques des patients permettent de déduire qu'il s'agit probablement de la prise chronique d'aspirine par des patients à risque cardiovasculaire, mais les périodes d'utilisation ne sont pas clairement indiquées pour les études individuelles. Une analyse de sous-groupe n'a trouvé un effet qu'avec des doses plus faibles d'aspirine (80 à 100 mg) et non avec des doses plus élevées, mais, comme il s'agit de données observationnelles, nous ne pouvons pas en tirer de conclusions définitives. Les études ne faisaient pas de distinction entre la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues. Certaines synthèses méthodiques et méta-analyses confirment les résultats de cette méta-analyse (17), et d'autres les contredisent (18-20). Il est possible qu'une différence dans les critères d'exclusion explique ces résultats contradictoires.

Les chercheurs n'ont observé aucune différence quant aux hémorragies entre les patients qui prenaient de l'aspirine et ceux qui n'en prenaient pas. Cependant, le risque d'hémorragie était basé sur deux études seulement. Rappelons que l'utilisation préventive généralisée de l'aspirine chez les personnes sans risque cardiovasculaire pourrait entraîner une augmentation des hémorragies cérébrales, en particulier chez les plus personnes ayant plus de 70 ans (21,22).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les guides de bonne pratique du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) sur le traitement de la covid-19 en pratique ambulatoire ne mentionnent pas l'aspirine, mais bien l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire à titre préventif chez les patients alités (recommandé en cas de facteurs de risque de thrombose, et à envisager en absence de facteur de risque de thrombose) (23).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse montre que l'aspirine réduit le risque de décès chez les patients atteints de covid-19, et ce sans augmenter le risque d'hémorragie. Vu que le risque de biais de sélection est élevé, que la plupart des études observationnelles sont rétrospectives, que l'hétérogénéité statistique entre les études est importante et qu'il y a un risque de biais de publication, la force des preuves est faible ou très faible selon le cas. En outre, l'hétérogénéité des études sur le plan clinique est très importante, et il n'est donc pas possible d'extrapoler les résultats.

Références

1. Denis B. L'hydroxychloroquine est-elle indiquée dans le traitement de patients covid-19 ? Minerva Analyse 15/04/2020.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Denis B. Pas de place pour l'hydroxychloroquine dans le traitement du covid-19. Minerva Analyse 15/04/2021.

4. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. J Crit Care 2020;59:176-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019
5. Denis B. Pas de place pour la colchicine dans le traitement de la covid-19. Minerva Analyse 1/11/2021.
6. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Respir Med 2021;9:924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
7. Denis B. Azithromycine : pas de place dans le traitement du covid-19. Minerva Analyse 20/04/2022.
8. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev 2021, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD015025
9. Jayaswal A. Intérêt des corticostéroïdes intranasaux dans le traitement de l'anosmie liée au covid-19 ? Minerva Analyse 20/04/2022.
10. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Otolaryngol 2021;42:103033. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103033
11. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol 2020;17:543-58. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
12. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. Semin Thromb Hemost 46:763-71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456
13. McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, et al. Anticoagulation in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and rapid guidance from Mayo Clin Proc 2020;95:2467-86. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030
14. Sivaloganathan H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. Br J Haematol 2020;190:e192-e195. DOI: 10.1111/bjh.1696
15. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al (2021) Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Anesth Analg 2021;132(4):930-41. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005292
16. Ma S, Su W, Sun C, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2022;78:1403-20. DOI: 10.1007/s00228-022-03356-5
17. Martha JW, Pranata R, Lim MA, et al. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysisof adjusted effect estimates. Int J Infect Dis 2021;108:6-12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.016
18. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the effect of aspirin on mortality in COVID-19. Am J Cardiol 2021;142:158-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.073
19. Asiimwe IG, Pushpakom S, Turner RM, et al. Cardiovascular drugs and COVID-19 clinical outcomes: a living systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2021;87:4534-45. DOI: 10.1111/bcp.14927
20. Asiimwe IG, Pushpakom SP, Turner RM, et al. Cardiovascular drugs and COVID-19 clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol 2022;88:3577-99. DOI: 10.1111/bcp.15331
21. Mouzon A, Sennesael A-L. Quel risque d'hémorragie intracrânienne avec l'aspirine en prévention primaire ? Minerva Analyse 15/06/2020.
22. Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2019;76:906-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120
23. KCE-balises pour la prise en ccharge médicamenteuse des infections non-sévères a Sars-Cov-2. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf consulté le 28/09/2022.