

Le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention secondaire est plus favorable pour les faibles posologies

## Aspirine en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires : revue systématique

*Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review*

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR.

JAMA 2007;297:2018-24.

### Contexte

Aux États-Unis, plus de 50 millions de personnes sont traitées par aspirine en prévention secondaire pour une maladie cardiovasculaire, le plus souvent à des doses de 81 mg (60 %) ou de 325 mg (35 %). Même si les effets indésirables sont peu nombreux, il conviendrait de connaître la dose idéale permettant de les limiter au maximum, tout en conservant les bénéfices du traitement. La *US Food and Drug Administration* recommande des posologies d'aspirine comprises entre 50 et 1 300 mg par jour. Cependant, il y a une controverse sur la dose quotidienne optimale pour chaque patient.

### Objectif

Étudier les liens entre les posologies d'aspirine, ses bénéfices, et ses effets indésirables dans la prévention cardiovasculaire secondaire.

### Population étudiée

41 419 patients en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire (syndrome coronarien, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, etc.), dont 10 070 dans des études prospectives et 31 349 dans des études rétrospectives.

### Méthode

Revue systématique de la littérature. Les études non publiées et celles présentées seulement sous forme de résumé n'ont pas été retenues. La recherche s'est secondairement focalisée sur les articles des études comportant une évaluation clinique de la posologie d'aspirine dans le cadre des maladies cardiovasculaires.

### Résultats

Parmi 2 415 références identifiées, 11 études ont été retenues : 8 essais contrôlés randomisés (ECR) et 3 études rétrospectives. Les ECR comparaient l'efficacité de différentes posologies quotidiennes d'aspirine comprises entre 30 et 1 300 mg en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire. Les patients inclus avaient eu un infarctus du myocarde (IDM), un accident vasculaire cérébral (AVC), un accident ischémique transitoire (AIT), une intervention artérielle coronarienne, périphérique, ou carotidienne. Dans la plupart des études, aucune différence significative d'efficacité n'a été démontrée entre les différentes posologies, même si le taux d'événements cardiovasculaires a été plus faible dans le groupe où la posologie était la plus basse.

Parmi les 8 études prospectives, la plus pertinente <sup>(1)</sup> a étudié deux dosages, 283 mg contre 30 mg, chez 3 131 patients randomisés après AVC ou AIT. Elle concluait qu'après un suivi moyen de 2,6 ans, il y avait les mêmes taux de mortalité cardiovasculaire, d'IDM et d'AVC dans les deux groupes : 14,7 % avec 30 mg/j *versus* 15,2 % avec 283 mg/j (HR = 0,91 ; IC95 = 0,76-1,09).

Les 3 études rétrospectives comparaient l'efficacité en prévention secondaire des anti-agrégants plaquettaire anti-ADP ou anti-GPIIb/IIIa *versus* placebo en association pour les deux groupes à différentes posologies d'aspirine (75 à 325 mg/j). Les analyses rétrospectives de ces trois études ont également montré l'absence de bénéfice de la posologie d'aspirine la plus élevée.

Comme pour les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, les saignements sont l'effet indésirable majeur de l'aspirine.

L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine participe à ce risque (faible augmentation du nombre d'AVC hémorragiques : 0,2 événement/1 000 patients-années). Cependant, la majorité des hémorragies sont d'origine gastro-intestinale, l'aspirine diminuant la production des prostaglandines gastriques qui protègent normalement l'estomac. Dans cette revue de la littérature, 3 des 11 études retenues concluaient que le risque de saignement augmentait avec la dose d'aspirine. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse regroupant 31 études (sur 192 000 patients) qui concluait que les doses inférieures à 100 mg d'aspirine étaient significativement associées à moins de saignements majeurs que

celles  $\geq 200$  mg : 1,56 % (IC95 = 1,2-1,9) versus 2,29 % (IC95 = 1,9-7) ;  $p < 0,001$  <sup>(2)</sup>. Pour autant, une analyse de 24 essais (sur 66 000 patients) n'a pas confirmé cette association. Enfin, dans une étude cas-témoins, une posologie de 75 mg/j était significativement associée à un saignement gastrique (OR = 2,3 ; IC95 = 1,2-4,4) tout comme 300 mg/j (OR = 3,9 ; IC95 = 2,5-6,3).

### Résultat principal

Des posologies quotidiennes d'aspirine comprises entre 75 et 81 mg doivent être préférées aux doses plus élevées. L'efficacité clinique n'est pas dose-dépendante contrairement aux effets indésirables par saignements.

## Commentaires

*Cette revue de la littérature permet de statuer en partie sur les doses d'aspirine à prescrire en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Une autre méta-analyse en 2002 <sup>(3)</sup>, regroupant plus de 60 études sur l'aspirine, avait déjà conclu que son efficacité n'était pas dose-dépendante et que le rapport bénéfique/risque était plus important entre 75 et 150 mg par jour. Pourtant, la variabilité interindividuelle de la réponse biologique « agrégation plaquettaire » à l'aspirine est connue depuis plus longtemps que ses bénéfices cliniques. Certaines études suggèrent même une relation entre les patients « non-répondeurs » et les résultats cliniques de faible amplitude dans certaines études. De ce fait, certains auteurs proposent de mesurer la réponse antiagrégante plaquettaire individuelle des patients afin d'adapter les doses <sup>(4)</sup>, en particulier dans des groupes particuliers comme les patients diabétiques. Pour autant, ces études de petits effectifs suggérant un taux important de non-répondeurs sont difficilement conciliables avec les études beaucoup plus larges, qui concluent à l'absence de bénéfice à augmenter les doses. L'efficacité serait également sexe-dépendante car la clairance de l'acide acétylsalicylique est plus lente chez les femmes.*

*Enfin, une récente méta-analyse <sup>(5)</sup> concluait que la prise d'aspirine en prévention primaire ne prévenait pas les mêmes complications chez les hommes (le cœur) que chez les femmes (le cerveau). Des études plus conséquentes sur ces variabilités interindividuelles et sur les groupes particuliers de patients comme ceux atteints de diabète de type 2 sont nécessaires. Pour autant, en pratique quotidienne, il faut préférer l'aspirine dosée à 75 mg en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires ischémiques aux dosages supérieurs.*

Hélène VAILLANT-ROUSSEL – UFR Clermont-Ferrand

## Références

1. Dutch TIA trial study group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
2. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomised controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
5. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.