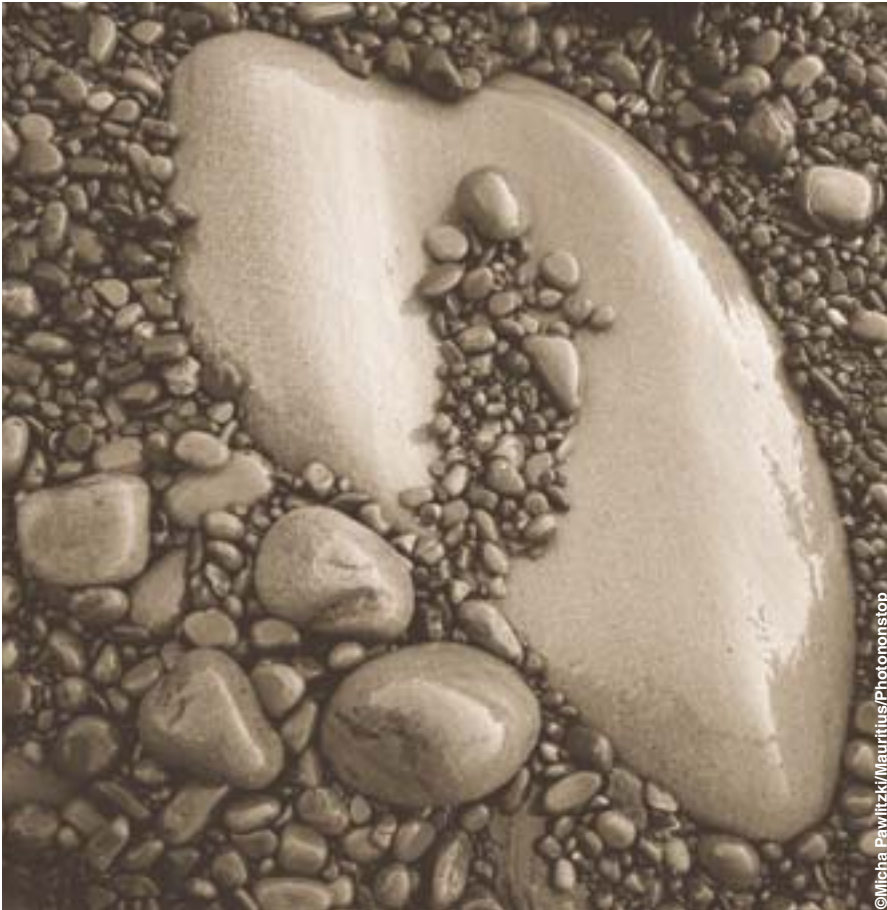


# Aspirine et prévention d'un premier accident cardiovasculaire

La marge entre bénéfices et risques est très faible



d'une prévention primaire cardiovasculaire par l'*aspirine* est incertaine chez les personnes âgées.

● En présence de facteurs de risques cardiovasculaires, les bénéfices liés à un traitement par l'*aspirine* augmentent, mais le risque hémorragique parvient aussi.

● Dans les essais, chez des patients hypertendus ou diabétiques, l'*aspirine* n'a pas eu d'efficacité préventive cardiovasculaire, ni en termes de mortalité cardiovasculaire, ni en termes de mortalité totale. Chez des patients hypertendus, chez des hommes diabétiques, l'*aspirine* a réduit le risque d'infarctus du myocarde. L'*aspirine* n'a pas eu d'efficacité cardiovasculaire chez des fumeurs, et elle n'a pas été évaluée chez des patients hypercholestérolémiques.

● En pratique, lorsque le risque cardiovasculaire est faible, la balance bénéfices-risques de l'*aspirine* n'est pas favorable en prévention d'un premier accident thrombotique.

● Lorsque le risque cardiovasculaire est plus élevé que dans la population générale, par exemple en cas de facteurs de risque, le faible avantage de l'*aspirine* en termes d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques peut paraître à certains patients préférable à un faible risque hémorragique. L'intérêt de l'*aspirine* en prévention cardiovasculaire est à discuter avec les patients au cas par cas.

● D'une manière générale, mieux vaut conseiller des mesures d'efficacité démontrée sur la mortalité, mesures alimentaires en général, ou médicamenteuses en présence de certains facteurs de risque, et inciter à l'arrêt du tabac.

Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 523-526.



## Résumé

● Chez les patients sans antécédent cardiovasculaire, le risque d'apparition d'un premier accident thrombotique artériel est le plus souvent faible. Quelle est la balance bénéfices-risques de l'*aspirine* dans cette situation de prévention primaire ? Pour répondre à cette question, nous avons utilisé la méthode habituelle de Prescrire.

● En population générale, selon une méta-analyse, chez 95 456 personnes au total, l'*aspirine* n'a eu aucun effet sur la mortalité totale, ni sur celle de cause cardiovasculaire. Elle diminue

probablement faiblement la fréquence des accidents vasculaires cérébraux chez les femmes et des infarctus du myocarde chez les hommes. Mais elle entraîne un surcroît d'hémorragies rendant la balance bénéfices-risques globalement incertaine.

● Chez les personnes âgées, l'*aspirine* n'apporte pas d'avantage en termes de mortalité. Dans un essai, l'*aspirine* a paru réduire le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'infarctus du myocarde chez des femmes âgées de 65 ans ou plus. Mais le risque d'hémorragie cérébrale dû à l'*aspirine* augmente avec l'âge, de sorte que la balance bénéfices-risques

L'efficacité de l'*aspirine* (alias *acide acétylsalicylique*) est démontrée pour la prévention des thromboses artérielles chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé, notamment les patients ayant un antécédent de thrombose artérielle (a)(1). Ses effets indésirables sont surtout des hémorragies, le plus souvent digestives ou cérébrales, parfois graves. Le risque hémorragique augmente avec l'âge, en cas de lésion digestive et lors de certaines interactions médicamenteuses (b)(1,2).

Selon l'évaluation disponible en 2005, en prévention d'un premier accident thrombotique artériel chez les personnes sans antécédent cardiovasculaire, c'est-à-dire en prévention primaire, l'*aspirine* n'avait pas une balance bénéfices-risques favorable (3,4). Qu'en est-il en 2010, dans la population générale et chez les personnes ayant certains facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, tabac) mais sans antécédent d'accident thrombotique artériel ?

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé la méthode habituelle de *Prescrire* (rappelée page 526).

### Population générale : bénéfices et risques s'équilibrent

En 2005, les résultats de six essais randomisés *aspirine* (environ 50 mg à 500 mg par jour) versus placebo ou absence de traitement, menés en population générale en prévention d'un premier accident thrombotique, étaient disponibles. Ils n'ont pas montré de différence de mortalité totale entre les groupes utilisant l'*aspirine* et ceux ne l'utilisant pas (3,4,5).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'autre essai randomisé plus récent mené en population générale, mais des analyses de sous-groupes permettent d'apporter quelques précisions.

**Mortalité inchangée chez les femmes et chez les hommes.** Le risque cardiovasculaire des femmes est en moyenne bien différent de celui des hommes.

Une méta-analyse a rapporté des résultats pour chaque sexe (6). Au total, 95 456 adultes indemnes de

maladie cardiovasculaire à l'inclusion, dont 51 342 femmes, ont été suivis pendant 6,4 ans en moyenne. Selon les essais, l'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 55 ans à 65 ans et celui des hommes était de 57 ans à 64 ans.

L'*aspirine* n'a eu d'effet ni sur la mortalité totale ni sur la mortalité de cause cardiovasculaire, tant chez les femmes que chez les hommes (6).

### Chez les femmes, peut-être quelques accidents vasculaires cérébraux en moins.

Les accidents vasculaires cérébraux ont été moins nombreux chez les femmes des groupes *aspirine* : en moyenne, 0,17 % par an, versus 0,21 % par an dans les groupes placebo ou absence d'*aspirine* ( $p = 0,02$ ). Soit environ 1 accident vasculaire cérébral évité pour 2 500 femmes âgées de 60 ans traitées par *aspirine* pendant un an (6). Il n'y a pas eu d'augmentation apparente des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. Cependant, ce résultat global repose surtout sur les résultats d'un essai, dit "Women Health Study", et semble surtout lié aux résultats observés chez les femmes de plus de 65 ans (voir plus loin) (7).

La fréquence des infarctus du myocarde n'a pas été modifiée chez les femmes traitées par l'*aspirine*.

### Chez les hommes : quelques infarctus en moins.

Chez les hommes, le traitement par l'*aspirine* a été associé à une diminution de l'incidence des infarctus du myocarde : en moyenne, 0,29 % par an, versus 0,43 % par an dans les groupes témoin ( $p = 0,001$ ), soit environ 1 infarctus évité pour 700 hommes âgés de 60 ans traités par *aspirine* pendant un an (6).

Il n'y a pas eu de différence en termes d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

### Quelques hémorragies graves en plus.

Chez les hommes et chez les femmes, des hémorragies graves ont été provoquées par l'*aspirine*. En moyenne annuelle, 0,12 % des personnes des groupes *aspirine* ont eu une hémorragie grave, versus 0,07 % dans les groupes témoins ( $p < 0,05$ ), soit environ 1 hémorragie grave provoquée pour 2 200 personnes traitées par *aspirine* pendant un an (6).

Chez les hommes, les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été plus fréquents dans les groupes *aspirine* que dans les groupes témoins, de manière statistiquement significative : en moyenne annuelle, environ 1 accident vasculaire cérébral hémorragique provoqué pour 8 000 hommes traités par *aspirine* (6).

### Femmes de 65 ans ou plus : quelques accidents cardiovasculaires en moins

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai randomisé de l'*aspirine* en prévention d'un premier accident thrombotique, mené spécifiquement chez des patients âgés. Des analyses de sous-groupes des essais menés en population générale avant 2002 n'ont pas fait apparaître de bénéfice cardiovasculaire tangible de l'*aspirine* chez les patients âgés (8).

L'essai étatsunien, dit "Women's Health Study", de financement public, a comparé *aspirine* (100 mg tous les deux jours) versus placebo, chez 39 876 femmes de plus de 45 ans, suivies durant 10 ans (7). Des analyses de sous-groupes, notamment selon l'âge, ont été prévues a priori.

Chez les femmes âgées de 65 ans ou plus à l'inclusion, l'incidence du critère combinant infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et décès cardiovasculaires a été moindre dans le groupe *aspirine* : un de ces événements est survenu, en moyenne par an, chez 6,4 pour 1 000 femmes du groupe *aspirine*, versus 8,5 pour 1 000 dans le groupe placebo ( $p = 0,008$ ). Autrement dit, en moyenne, 1 accident cardiovasculaire a été évité pour 470 femmes de 65 ans ou plus traitées par *aspirine* pendant 1 an (4,7). Chez ces femmes, l'*aspirine* a réduit aussi, de manière statistiquement significative, le risque d'infarctus du myocarde et celui d'accident vasculaire cérébral ischémique. Les résultats en termes de mortalité globale, de mortalité cardiovasculaire, et d'hémorragies, n'ont pas été rapportés pour ce sous-groupe (7).

Pendant l'augmentation du risque hémorragique avec l'âge est à prendre en compte (9).

## Facteurs de risque cardiovasculaire : pas d'effet démontré sur la mortalité

Le risque cardiovasculaire de chaque patient est corrélé à la présence de certains facteurs de risque : hypertension artérielle, diabète, consommation de tabac, hypercholestérolémie, obésité, etc. (10 à 12). Nous avons recherché les données d'évaluation de la balance bénéfices-risques de l'aspirine en prévention cardiovasculaire, chez des patients ayant des facteurs de risque, mais sans antécédent cardiovasculaire, c'est-à-dire en prévention primaire.

Lorsque le risque cardiovasculaire est augmenté, des traitements spécifiques des facteurs de risque ou des modifications alimentaires ont une balance bénéfices-risques favorable en prévention cardiovasculaire (10 à 12). Dans ces situations, l'aspirine a été évaluée en ajout aux interventions habituelles.

**Plus de bénéfices, mais parfois plus d'hémorragies, en cas de facteurs de risque.** Une autre méta-analyse, qui a repris les six essais randomisés menés en population générale, a montré que le risque d'accident thrombotique grave semble influencé par l'aspirine de manière similaire quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire : diminution relative du risque d'environ 12 % (9). En d'autres termes, plus le risque cardiovasculaire augmente, plus le bénéfice absolu lié au traitement par aspirine s'accroît.

Cependant, les risques hémorragiques apparaissent également augmentés en lien avec certains facteurs de risque cardiovasculaire. Dans les essais aspirine versus placebo en prévention cardiovasculaire, le risque d'hémorragie grave est augmenté de manière statistiquement significative en cas de diabète, d'hypertension artérielle, de consommation de tabac (9).

**Hypertension artérielle : autant d'avantages que de désavantages.** Nous n'avons pas recensé d'essai randomisé publié depuis 2005 de prévention d'un premier accident thrombotique chez les patients ayant une hypertension artérielle.

Nous avons rapporté en 1999 les résultats de l'essai dit "HOT", chez des patients de plus de 50 ans, hyper-

tendus traités par antihypertenseur (13,14). L'aspirine (75 mg par jour) a réduit l'incidence globale des accidents thrombotiques artériels, en diminuant principalement les infarctus du myocarde, mais sans réduction de la mortalité de cause cardiovasculaire ni de la mortalité totale. Le gain en termes d'infarctus du myocarde a été contrebalancé au moins en partie par l'augmentation des hémorragies graves.

**Hommes diabétiques à risque élevé : moins d'infarctus du myocarde.** Une méta-analyse de six essais randomisés aspirine (50 mg à 650 mg par jour) versus placebo ou absence de traitement chez 10 117 patients diabétiques sans antécédent d'évènement cardiovasculaire a été publiée en 2009 (15). Trois de ces essais, dont deux publiés en 2008, ne concernent que des patients diabétiques (7 526 patients au total). Les données des trois autres essais sont issues des essais en population générale.

Sur une durée de 3 ans à 10 ans selon les essais, il n'y a pas eu de différence en termes de mortalité totale, de mortalité cardiovasculaire, ni d'accidents vasculaires cérébraux (15).

Les données de trois essais ont permis d'analyser les résultats chez des hommes diabétiques à risque cardiovasculaire élevé (environ 10 % d'infarctus du myocarde dans les 5 ans à venir) : un essai chez des patients âgés de 18 ans à 70 ans ayant une rétinopathie diabétique, un sous-groupe d'un essai chez des patients de plus de 50 ans ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, et un sous-groupe d'un essai chez des médecins de 40 ans à 84 ans (15). Au total, 3 126 hommes diabétiques ont été inclus dans la méta-analyse de ces sous-groupes. L'aspirine, à raison de 100 mg à 650 mg par jour, a réduit le risque d'infarctus du myocarde, sans différence mentionnée en termes de mortalité. Au bout d'environ 5 ans, 6,6 % avaient eu un infarctus du myocarde dans les groupes aspirine, versus 10,3 % dans les groupes sans aspirine ( $p = 0,03$ ).

Une méta-analyse analogue n'a pas montré d'effet préventif cardiovasculaire de l'aspirine chez les femmes diabétiques (15).

**Hypercholestérolémie, consommation de tabac : pas d'évaluation spécifique.** Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai randomisé aspirine versus placebo en prévention d'un premier accident thrombotique spécifiquement chez des fumeurs ou chez les patients hypercholestérolémiques.

Dans les essais de l'aspirine en prévention cardiovasculaire menés en population générale, 1 035 participants étaient fumeurs. Chez eux, l'aspirine n'a pas eu d'efficacité statistiquement significative, en termes de risque d'accident thrombotique grave (c) (9).

## En pratique, une balance bénéfices-risques le plus souvent incertaine

En l'absence d'antécédent de maladie cardiovasculaire, un traitement préventif par l'aspirine diminue peu le risque d'accident thrombotique, qui est faible, et augmente peu le risque d'accident hémorragique, qui est faible aussi. Au cours d'essais auxquels ont participé environ une centaine de milliers d'hommes et de femmes d'âge moyen 60 ans, suivis pendant environ 6 ans, l'aspirine n'a pas eu d'efficacité démontrée en termes de mortalité. L'aspirine a paru réduire le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde dans certains sous-groupes : femmes de plus de 65 ans, hommes diabétiques, patients hypertendus.

Il est vraisemblable que l'efficacité préventive de l'aspirine aug- ►►

.....  
a- Les patients à risque cardiovasculaire très élevé, pour lesquels l'aspirine a un intérêt démontré, sont : les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, une maladie coronarienne, certaines fibrillations auriculaires, une artériopathie symptomatique des membres inférieurs (réf. 1).

b- Aux faibles doses d'aspirine utilisées en prévention cardiovasculaire, en l'absence d'antécédent d'ulcère ou de douleur gastro-intestinale, la fréquence annuelle des hémorragies digestives liées à l'aspirine en traitement continu (posologie non précisée) est estimée à environ : chez les femmes, 4 pour 10 000 femmes traitées avant l'âge de 60 ans, 12 pour 10 000 entre 60 ans et 69 ans, 18 pour 10 000 par an entre 70 ans et 79 ans, 30 pour 10 000 par an au-dessus de 79 ans ; et chez les hommes, respectivement 8, 24, 36 et 60 pour 10 000 (réf. 16).

c- Les résultats d'un essai randomisé aspirine (100 mg par jour) versus placebo, chez 3 350 patients dont l'indice de pression systolique cheville-bras était inférieur ou égal à 0,95, ont été publiés en 2010. Après un suivi d'environ 8 ans, aucune différence n'a été observée en termes de mortalité totale ou d'origine cardiovasculaire, ni d'accident thrombotique (réf. 17).





## Les propositions Prescrire

## Risque cardiovasculaire faible : pas d'aspirine en prévention primaire

● En prévention d'un premier accident thrombotique, chez les personnes ayant un risque cardiovasculaire faible, les données de l'évaluation ne sont pas en faveur d'un traitement préventif par l'aspirine. La marge de manœuvre entre diminution du risque thrombotique et augmentation du risque hémorragique est étroite. Mieux vaut en rester à l'arrêt du tabac chez ceux qui en consomment, et aux mesures alimentaires, de balance bénéfices-risques plus nettement favorable, notamment en conseillant une alimentation proche du régime dit "méditerranéen".

● Chez les adultes âgés de plus de 65 ans sans antécédent cardiovasculaire, l'aspirine ne diminue ni la mortalité globale, ni la mortalité cardiovasculaire. Le risque hémorragique lié à l'aspirine est accru par rapport aux adultes plus jeunes. Chez des femmes de plus de 65 ans sans antécédent cardiovasculaire, un essai a montré une faible diminution du risque d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral ischémique par l'aspirine. Ces résultats peuvent conduire certaines femmes de cet âge à préférer cet avantage, malgré le risque d'hémorragie.

● Chez les adultes hypertendus, diabétiques ou fumeurs, sans antécédent cardiovasculaire, l'aspirine ne diminue ni la mortalité globale, ni la mortalité cardiovasculaire. Plus le risque cardiovasculaire augmente, plus le bénéfice de l'aspirine en termes de prévention des accidents thrombotiques graves s'accroît. Cependant, le risque hémorragique lié à l'aspirine est aussi accru en cas de diabète, d'hypertension artérielle, de consommation de tabac, si bien que la balance bénéfices-risques est souvent incertaine. Pour certains patients, l'avantage en termes d'accidents cardiovasculaires peut justifier un faible risque hémorragique.

● Les meilleures mesures préventives cardiovasculaires restent les mesures de balance bénéfices-risques bien évaluée et favorable pour certains types de patients : une alimentation proche du régime dit "méditerranéen", l'arrêt du tabac, un traitement antihypertenseur en cas d'hypertension artérielle, un traitement par statine en cas d'hypercholestérolémie.

©Prescrire

Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 526.

► mente avec l'importance du risque cardiovasculaire. Mais cet avantage est parfois contrebalancé par une augmentation du risque hémorragique.

Au total, la prévention d'un premier accident cardiovasculaire repose d'abord sur d'autres interventions que l'aspirine : régime dit "méditerranéen", arrêt du tabac, ou un traitement spécifique bien évalué visant à réduire certains facteurs de risque cardiovasculaire. L'avantage de l'aspirine en termes d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux peut paraître à certains patients préférable à un faible risque hémorragique (lire nos propositions pratiques en encadré ci-dessus).

**Synthèse élaborée collectivement  
par la Rédaction,  
sans aucun conflit d'intérêts**  
©Prescrire

### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Nous avons recherché les synthèses méthodiques et les guides de pratique récents, ainsi que les essais comparatifs randomisés publiés après ces synthèses. Cette recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Par ailleurs, pour la dernière fois le 8 avril 2010, nous avons interrogé les bases de données BML, Infobanque AMC, Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-1<sup>er</sup> quarter 2010), Medline (1991-March week 5, 2010), Nelhgf, NGC, The Cochrane Library (DARE, HTA, Nhsed ; 2010, issue 1), The Cochrane Library CDSR (2010 issue 3), et nous avons consulté les sites internet des organismes suivants : AHRQ, DERP, HAS, NICE, NIH, SIGN, Uspstf.

Les procédures méthodiques d'élaboration de cette synthèse ont suivi les principes habituels de Prescrire : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, lecture externe, contrôles de qualité multiples.

1- Prescrire Rédaction "Les antiagrégants chez les patients à risque cardiovasculaire très élevé. L'aspirine reste le plus souvent le premier choix" Rev Prescrire 2009 ; 29 (306) : 278-283 + (307) : II de couv.  
2- Prescrire Rédaction "5-1-3. Patients sous AINS,

dont l'aspirine" Rev Prescrire 2009 ; 29 (314 suppl. interactions médicamenteuses).

3- Prescrire Rédaction "Pas d'aspirine systématique en prévention primaire cardiovasculaire" Rev Prescrire 2002 ; 22 (233) : 780.

4- Prescrire Rédaction "Pas d'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les femmes" Rev Prescrire 2005 ; 25 (266) : 776.

5- Wolff R et coll. "Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force" Ann Intern Med 2009 ; 150 (6) : 405-410.

6- Berger JS et coll. "Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomised controlled trials" JAMA 2006 ; 295 (3) : 306-313 + (17) : 2002.

7- Ridker PM et coll. "A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women" N Engl J Med 2005 ; 352 (13) : 1293-1303.

8- Hayden M et coll. "Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force" Ann Intern Med 2002 ; 136 (2) : 161-172.

9- Antithrombotic trialists' (ATT) Collaboration "Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials" Lancet 2009 ; 373 : 1849-1860.

10- Prescrire Rédaction "Choix d'une statine. Pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine" Rev Prescrire 2006 ; 26 (276) : 692-695.

11- Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle : traitement de deuxième ligne. D'autres monothérapies" Rev Prescrire 2008 ; 18 (293) : 196-199.

12- Prescrire Rédaction "Diététique du diabète de type 2. Perdre du poids, préférer les aliments d'un régime "méditerranéen", sans interdits" Rev Prescrire 2009 ; 29 (304) : 120-126.

13- Prescrire Rédaction "Antiagrégants en prévention cardiovasculaire - accidents coronariens et accidents vasculaires cérébraux : prévention primaire. Un rapport bénéfices/risques incertain, sauf en cas d'artériopathie des membres inférieurs" Rev Prescrire 1999 ; 19 (201) : 849-852.

14- Zanchetti A et coll. "Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk" J Hypertens 2002 ; 20 (11) : 2301-2307.

15- De Berardis G et coll. "Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials" BMJ 2009 ; 239 : b4531, 8 pages.

16- U.S. Preventive Services Task Force "Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement" Ann Intern Med 2009 ; 150 (6) : 396-404.

17- Fowkes FGR et coll. "Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial" JAMA 2010 ; 303 (5) : 841-848.