

Ajout de l'aspirine à l'anticoagulation orale : bénéfices et risques

● **Question clinique** Quels sont les bénéfices thérapeutiques et les risques de l'ajout de l'aspirine à un traitement anticoagulant oral en prévention cardiovasculaire antithrombotique ?

Analyse

C. Hermans

Référence

Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.

Contexte

L'aspirine est fréquemment associée aux antivitamines K (AVK) en présence d'une fibrillation auriculaire, chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou à haut risque cardiovasculaire.

Cette méta-analyse tente de déterminer le rapport bénéfice antithrombotique / risque hémorragique accru d'un traitement par AVK versus association aspirine-AVK chez ces patients.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE et Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trial
- listes de référence et experts (recherche jusqu'en juin 2005)
- uniquement publications en langue anglaise.

Études sélectionnées

- études randomisées, contrôlées, publiées, avec un suivi d'au moins 3 mois
- concernant des adultes avec au moins un critère de jugement spécifié (thrombose artérielle, mortalité ou saignement majeur)
- comparant association aspirine-AVK versus traitement AVK seul (même INR cible ou même dose dans les deux bras)
- 10 études incluses.

Population étudiée

- 4 180 patients (61 à 2 545 par étude)
- porteurs d'une valve mécanique (5 études), en fibrillation auriculaire (2), avec maladie coronarienne (2), patients à haut risque de maladie cardiovasculaire (1)
- INR cible : 1,8 ou plus (8 études) ; ≥ 2 pour les autres études
- dose d'aspirine faible (≤ 100 mg/j) dans 6 études, entre 200 et 1 000 mg/j dans les 4 autres.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : thromboembolie artérielle, décès de toutes causes, saignement majeur
- critères secondaires : thromboembolie artérielle fatale, saignement majeur fatal
- analyse en modèle d'effets aléatoires si hétérogénéité.

Résultats

- critères primaires : voir tableau
- critères secondaires : thromboembolie artérielle fatale : OR 1,08 (IC à 95% 0,76 à 1,53) ; saignement majeur fatal OR 1,20 (IC à 95% 0,42 à 3,46)
- analyses en sous-groupes : diminution du risque de thromboembolie artérielle uniquement pour les patients avec valve mécanique : OR 0,27 (IC à 95% 0,15 à 0,49)
- analyse de sensibilité ne reprenant que les études de haute qualité : confirmation des résultats pour l'ensemble des études.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, exception faite des patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique, leurs résultats amènent à s'interroger sur la pratique courante de l'emploi de l'association aspirine-AVK, au vu d'avantages incertains en termes de réduction du risque d'événements thrombotiques et d'un plus grand risque de saignements majeurs.

Financement : Heart and Stroke Foundation of Canada et Canadian Institutes for Health Research RCT Mentoring Award.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

Tableau : Résultats pour les critères de jugement primaires, comparant antivitamine K + aspirine (AAS) versus antivitamine K (AVK) utilisée seule et exprimés en Odds Ratio avec IC à 95%, valeur p, RAR, AAR, NST et NNN.

Critère	AVK + AAS (%)	AVK	OR (IC à 95%)	Valeur p	RAR	AAR	NST	NNN
Thrombose artérielle	6,3	8,8	0,66 (0,52 à 0,84)*		2,5%		40	
Mortalité	6,7	6,7	0,98 (0,77 à 1,25)	0,88				
Saignement majeur	3,8	2,8	1,43 (1,00 à 2,02)			1,0%		100

* en modèle d'effets aléatoires vu l'hétérogénéité: OR 0,57 (IC à 95% de 0,34 à 0,93).

Considérations sur la méthodologie

La méthodologie de cette méta-analyse est robuste. Les auteurs ont mené une recherche correcte dans la littérature et évalué la qualité des études selon les critères classiques : méthode de randomisation (et respect du secret de l'attribution), double aveugle, arrêts de traitement et perdus de vue. Quatre études sont de haute qualité et une analyse de sensibilité n'incluant que celles-ci est réalisée. Les analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole. Il faut noter que seules 5 études / 10 sont en double aveugle. Les auteurs ont également réalisé des **funnel plots** suivant les critères de jugement (thromboembolie, mortalité et saignement) ; ils n'ont pas observé de biais de publication.

Analyse des résultats

La moitié des études analysées (5/10) concernent les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique (dont la localisation n'est pas précisée dans l'article), les autres études concernant des patients avec fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique ou à risque élevé d'accident cardiovasculaire. Ces études se différencient par des valeurs d'INR cible variables ($< 1,5$ à $3,0-4,5$) et des doses d'aspirine comprises entre ≤ 100 mg et 200 à 1000 mg, ce qui donne une hétérogénéité clinique dans cette méta-analyse. L'impact du degré d'anticoagulation et de la dose d'antiagrégant, de même que de leur association, sur les bénéfices antithrombotiques et les risques hémorragiques ne fait également pas l'objet d'une analyse critique. Dans une étude antérieure toutefois, aucune relation n'avait été mise en évidence entre la dose d'aspirine, l'INR cible et les résultats pour les critères d'évaluation de l'étude¹. Les auteurs concluent que seuls les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique tirent un bénéfice antithrombotique de cette association. Cette étude démontre également clairement que l'association majeure le risque d'accidents hémorragiques. La méta-analyse n'apporte toutefois aucune réponse à un problème de pratique quotidienne posé par les malades qui cumulent l'indication d'un traitement anticoagulant (fibrillation auriculaire, maladie thromboembolique veineuse ou valve mécanique) et celle d'un traitement antiagrégant (prévention de l'infarctus du myocarde ou de l'AVC). Cette association doit-elle alors être prescrite ou faut-il supprimer l'aspirine et ne garder que l'AVK ? En d'autres termes, faut-il interrompre le traitement par aspirine lors de l'instauration d'un traitement par AVK ?

Autres études

Cette méta-analyse confirme en grande partie, sans apporter de données réellement originales, les conclusions d'une méta-analyse comparable traitant du même sujet et publiée en 2004¹. Une étude récente chez 3566 patients avec une fibrillation auriculaire chronique confirme un risque hémorragique accru pour l'association d'aspirine (≤ 100 mg/j) à de la warfarine (INR cible $2,0$ à $3,0$) : OR 2,41 (IC à 95% $1,69$ à $3,43$) pour l'association d'aspirine (≤ 100 mg/j) à de la warfarine (INR cible $2,0$ à $3,0$)².

Tel que récemment souligné dans un article de revue de Eikelboom et Hirsh³, l'anticoagulation semble aussi efficace que l'aspirine pour la prévention secondaire en cas de syndrome coronarien aigu, d'AVC et peut-être d'artérite des membres inférieurs. Le traitement par AVK entraîne cependant davantage de complications hémorragiques. Chez les patients ayant de tels antécédents et développant une fibrillation auriculaire, le remplacement de l'antiagrégant par un anticoagulant semblerait être, pour les auteurs, l'option thérapeutique appropriée. Toutefois, la tendance est plutôt de conserver les deux médicaments. Il n'existe pas d'étude contrôlée pour répondre à cette question et cette méta-analyse n'apporte pas de solution. L'évaluation des facteurs de risque hémorragique - et tout particulièrement du risque induit par l'âge - est essentielle chez ces malades puisque l'association majeure indiscutablement le risque.

Pour la pratique

Sur base de cette méta-analyse, pour les patients présentant une fibrillation auriculaire, une cardiopathie ischémique ou qui sont à risque cardiovasculaire élevé, l'association n'est pas indiquée. En d'autres termes, il n'est pas opportun d'intensifier le traitement antithrombotique de ces patients par une association aspirine-AVK.

Dans les guidelines³, l'association d'une anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) et d'une faible dose d'aspirine (≤ 100 mg/jour) est recommandée uniquement pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique⁴. Cette association thérapeutique expose aux risques de complications hémorragiques.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre que pour les patients présentant une fibrillation auriculaire, une cardiopathie ischémique ou à haut risque cardiovasculaire, l'ajout d'aspirine à un traitement anticoagulant n'apporte pas de bénéfice antithrombotique tout en majorant le risque de saignement. Cette association anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) et faible dose d'aspirine (≤ 100 mg/jour) est recommandée uniquement pour les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique.

1. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-86.
2. Douketis JC, Ameklev K, Goldhaber SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-9.

3. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007;Suppl 1:255-63.
4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 suppl):457S-482S.