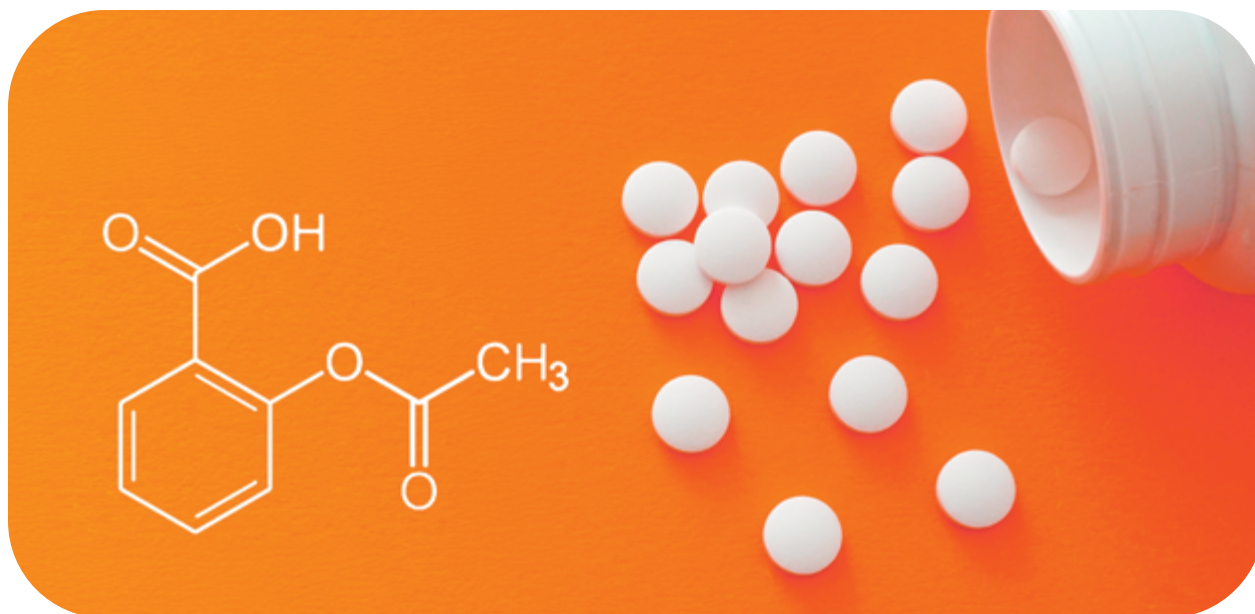




LA FAIBLE DOSE D'ASPIRINE N'EST PAS SÉCURITAIRE EN PRÉVENTION PRIMAIRE CHEZ LES PERSONNES DE 60 ANS ET PLUS

ÉRIC THORIN ET MARTIN JUNEAU



Un des mythes médicaux les plus tenaces est que l'aspirine à faible dose protège des maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées en bonne santé. Cette croyance a germé il y a très longtemps, suite aux résultats d'une étude canadienne publiée en 1978 qui montraient que chez des hommes ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC), l'aspirine à forte dose (325 mg/j) pouvait réduire de 48 % l'occurrence d'un second AVC et de décès dans les 12 mois suivants¹. La protection de l'aspirine est due à son effet antiplaquettaire, c'est-à-dire sa capacité à empêcher les plaquettes d'être activées lors de la rupture d'une plaque d'athérome et de s'agréger pour former un thrombus qui pourrait obstruer une artère. L'aspirine bloque les enzymes cyclooxygénases et ainsi la synthèse des prostaglandines, notamment le thromboxane A₂ qui est un puissant pro-agrégant plaquettaire. Son mode d'action est donc différent des anticoagulants comme la warfarine, l'héparine ou les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) qui agissent en inhibant directement des facteurs de coagulation spéci-

fiques (facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, thrombine ou facteur Xa). Puisque l'aspirine présentait des effets bénéfiques en prévention secondaire, il a été proposé qu'elle pourrait également être utilisée en prévention primaire. La graine était plantée.

Vingt ans plus tard (1998) arrivent les résultats de l'étude « Hypertension Optimal Treatment » (HOT) en prévention primaire : 18 790 patients d'un âge moyen de 61,5 ans connus pour de l'hypertension ont été traités ou pas avec l'aspirine à faible dose (75 mg/j). Dans cette étude, l'aspirine a réduit d'un 15 % additionnel le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs, passant de 368/9391 à 315/9399 ($p=0,03$), et plus particulièrement de 36 % les infarctus du myocarde, passant de 127/9391 à 82/9399 ($p=0,002$)². Même si l'aspirine doublait le risque de saignement gastro-intestinal majeur ($p < 0,001$), cela validait l'idée qu'elle était bénéfique en prévention primaire ; la graine avait germé. Et cela transpire

M. Éric Thorin, Ph. D., est professeur titulaire au Département de Chirurgie de l'Université de Montréal et chercheur au centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal. Le D^r Martin Juneau, cardiologue, pratique à l'Institut de Cardiologie de Montréal où il dirige l'Observatoire de la prévention de l'ICM.

**ÉTUDES CLINIQUES RANDOMISÉES AVEC L'ASPIRINE
À FAIBLE DOSE (100 MG PAR JOUR) EN PRÉVENTION PRIMAIRE**

Étude (Année) ; n	Critères d'inclusion	1 ^{er} événement CV	Saignement majeur
ARRIVE (2018) 12 546	Personnes à risque moyen (10-20 %), non-diabétiques. Âge moyen : 61 ans.	Neutre, pas d'effet bénéfique. RR 0,96 (0,81-1,13) pas de différence d'AVC et IM.	Très augmenté (111 %). RR 2,11 (1,36-3,28).
ASCEND (2018) 15 480	Personnes diabétiques de type 2 sans MCV. Âge moyen : 63 ans.	Réduction de 12 %. RR 0,88 (0,79-0,97).	Augmentation de 29 %. RR 1,29 (1,09-1,52).
ASPREE (2018) 19 114	Sujets sains (blancs > 70 ans ; noirs et hispaniques > 65 ans). Âge moyen : 74 ans.	Neutre, pas d'effet bénéfique. RR 0,95 (0,83-1,08).	Augmentation de 38 %. RR 1,38 (1,18-1,62). NB : Mortalité augmentée de 14 % pour toutes causes incluant les cancers.

AVC, accident vasculaire cérébral ; CV, cardiovasculaire ; GI, gastrointestinale ; IM, infarctus du myocarde ; MCV, maladies cardiovasculaires ; RR : rapport de risques

dans les lignes directrices médicales de 2002 qui suggèrent de traiter avec de l'aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) les patients sans symptôme, mais dont le risque de développer des maladies coronariennes est supérieur ou égal à 10 % dans les 10 années suivantes³.

Sept ans plus tard (2005), une autre grande étude de prévention primaire a été publiée. Elle se focalisait sur 39 876 femmes de 45 ans et plus en bonne santé, traitées ou non avec l'aspirine à faible dose (100 mg, un jour sur deux pendant 10 ans)⁴. L'étude a montré une réduction non significative de 9 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, mais une augmentation de 40 % du nombre de saignements gastro-intestinaux nécessitant une transfusion sanguine. Dans l'absolu, l'aspirine à faible dose était donc plus dommageable que bénéfique. Mais là où le mythe s'est consolidé, c'est qu'une sous-analyse à partir des données collectées chez les femmes de 65 ans et plus (4 097 patientes, soit 10 % de la cohorte), a montré une réduction de 26 % ($p=0,008$) du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Cette réduction des événements cardiovasculaires était surtout due à une réduction des AVC ischémiques ($p<0,05$) et des infarctus du myocarde ($p=0,04$). Ces résultats abondaient dans le même sens que ceux de l'étude HOT. De plus, comme il était déjà connu que les hommes étaient plus à risque de maladies cardiovasculaires que les femmes, de nombreux cliniciens ont rapidement considéré que si l'aspirine était bonne pour les femmes âgées, cela devrait être encore meilleur pour les hommes du même âge!

Ce n'est qu'en 2018, soit 13 ans plus tard, que trois très grandes études cliniques randomisées (tableau) totalisant

47 140 patients ont montré d'une manière reproductible et irréfutable que le risque de saignements était très supérieur au bénéfice cardiovasculaire que pouvait apporter l'aspirine à faible dose (100 mg), tant chez la femme que chez l'homme. Et pourtant, le mythe est toujours vivant : une étude récente rapporte qu'un nombre très important de personnes âgées de 60 ans et plus (29,7 %) sans aucune pathologie cardiovasculaire prennent de l'aspirine en prévention primaire, et que 5,2 % le font sans avis médical⁵.

L'étude ARRIVE a recruté en Europe (6 pays) et aux États-Unis 12 546 patients (30 % de femmes) d'un âge moyen de 61 ans ayant un risque modéré de développer des maladies cardiovasculaires, et les a assignés de manière aléatoire pour recevoir soit l'aspirine à 100 mg/j ($n=6270$) soit le placebo ($n=6276$) pendant 5 années en moyenne⁶. L'étude démontre que l'aspirine n'apporte pas de bénéfices chez les hommes comme chez les femmes de tous âges : elle ne repousse pas le temps d'apparition du premier événement cardiovasculaire, que ce soit le décès, l'infarctus du myocarde, l'angine instable, l'AVC ou l'ischémie cérébrale transitoire. Par contre, l'aspirine a presque doublé les cas de saignements gastro-intestinaux.

L'étude britannique ASCEND, quant à elle, a recruté 15 480 patients (37,5 % de femmes) diabétiques, mais sans maladie cardiovasculaire, d'un âge moyen de 63 ans⁷. Comme l'hypertension, le diabète est un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires. Comme dans l'étude précédente, les patients ont été randomisés en deux groupes, aspirine à 100 mg/j ($n=7740$) ou placebo ($n=7740$) pour un suivi moyen de 7,4 années. Selon la conclusion des auteurs de l'étude, la

réduction de 12 % du nombre d'événements cardiovasculaires majeurs a été largement contrebalancée par une augmentation de 29 % des saignements gastro-intestinaux sévères.

Enfin, l'étude ASPREE a recruté 19 114 patients blancs (56,4 % de femmes) en santé de plus de 70 ans en Australie et aux États-Unis, ou de plus de 65 ans pour les noirs et hispaniques aux États-Unis⁸. De ces patients, 9525 ont reçu l'aspirine (100 mg/j) et 9589 ont reçu le placebo ; ils ont été suivis pour une période de 4,7 années en moyenne. Durant cette période, une plus grande mortalité de 14 % a été rapportée dans le groupe traité par l'aspirine. Cette augmentation a été majoritairement due à une augmentation de 31 % des décès liés au cancer.

Il est donc dangereux de traiter des sujets sans maladie cardiovasculaire avec de faibles doses d'aspirine. Non seulement il n'y a pas de bénéfices, mais les risques dominent. La seule indication de l'aspirine demeure en prévention secondaire, chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et qui sont à haut risque de récurrence⁹. ■

BIBLIOGRAPHIE

1. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfapyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med.* 1978; 299(2): 53-9.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et coll. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group Lancet.* 1998; 351(9118): 1755-62.
3. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et coll. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke:2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002; 106(3): 388-91.
4. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et coll. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005; 352(13): 1293-304.
5. Gupta M, Gulati S, Nasir K, Sarraju A. Aspirin use prevalence for cardiovascular disease prevention among U.S. adults from 2012 to 2021. *Ann Intern Med.* 2024; 177(8): 1139-41.
6. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et coll. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10152): 1036-46.
7. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et coll. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529-39.
8. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et coll. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1519-28.
9. 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(7329): 71-86.

Note de la rédaction. Ce texte a été écrit et révisé par l'Observatoire de la prévention de l'Institut de cardiologie de Montréal. Il n'engage que ses auteurs.

Connaissez-vous Balado- Caducée ?



Écoutez vos formations en ligne
ou hors ligne directement
dans Caducée ou sur
baladocaducee.fmoq.org



FÉDÉRATION DES MÉDECINS
OMNIPRATICIENS DU QUÉBEC