

Prévention cardiovasculaire

Faut-il prescrire de l'aspirine en prévention primaire ?

La place de l'aspirine en prévention secondaire cardio-vasculaire et en association avec d'autres antithrombotiques est maintenant bien définie (tableau 1). Concernant l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire les choses ont évolué avec la conception du bénéfice net cardio-vasculaire qui repose sur la prise en compte des événements ischémiques évités et des événements hémorragiques induits. Le rôle potentiellement protecteur de l'aspirine pour la survenue de certains cancers et sa place dans des situations cliniques particulières sont de nouvelles pistes pour son utilisation en prévention primaire.

Die Bedeutung von Aspirin in der kardiovaskulären Sekundärprävention und in Kombination mit anderen Antithrombotika ist heute gut definiert (Tabelle 1). In Bezug auf die Verwendung von Aspirin in der Primärprävention haben sich die Erkenntnisse mit dem Konzept des kardiovaskulären Nettogewinns, der auf der Einbeziehung der vermiedenen ischämischen Ereignisse und der induzierten Blutungsereignisse beruht, geändert. Die potenziell schützende Rolle von Aspirin für das Auftreten bestimmter Krebserkrankungen und sein Stellenwert in besonderen klinischen Situationen sind neue Tracks für den Einsatz in der Primärprävention.

Aspirine en prévention primaire du risque artériel athérotrombotique ?

Les sociétés savantes ne s'accordent pas tout à fait quant aux critères nécessaires pour la prescription de l'aspirine en prévention primaire du risque vasculaire.

Une récente revue de la littérature effectuée par un panel d'experts pour le compte du U.S. Preventive Services Task Force (1) propose de limiter la prescription d'aspirine aux patients âgés de 50 à 59 ans qui ont un risque vasculaire de plus de 10% dans les 10 années à venir et qui sont d'accord pour prendre ce médicament tous les jours pendant au moins 10 ans (2). Il est proposé d'évaluer le risque en utilisant un calculateur de l'American Heart Association qui mesure le risque à 10 ans de la survenue de l'infarctus du myocarde non fatal, la mort cardiovasculaire et l'accident vasculaire cérébral. Pour les patients âgés de 60 à 69 ans, les experts recommandent d'individualiser la prescription d'aspirine, en particulier en fonction de l'espérance de vie et du risque hémorragique. Aucune recommandation n'est émise pour les patients âgés de moins de 50 ans ou de plus de 69 par manque de données. Cette nouvelle évaluation est plus restrictive que les recommandations américaines de l'American Heart Association et de l'American Stroke Association qui proposent la prescription d'aspirine pour des patients avec un risque vasculaire à 10 ans de 6 à 10%.



Pr Jean-Luc Reny
Thônex-Genève



Pr Pierre Fontana
Genève

Enfin, les recommandations européennes datant de 2012 (3) et faisant suite à une méta-analyse de grande envergure sur données individuelles (4) ne préconisent plus la prescription d'aspirine en prévention primaire chez des patients sans maladie athéroscléreuse symptomatique avérée en raison du risque accru de saignements et rejoignent ainsi la proposition de l'agence du médicament américaine (FDA) (2).

Il n'y a donc pas de données convaincantes pour un effet majeur de l'aspirine en prévention primaire sur le risque vasculaire et seuls certains patients à risque particulièrement haut pourraient éventuellement en tirer un bénéfice net mais comme l'indique le récent document de consensus de la « U.S. Preventive Services Task Force » des modèles pour identifier ces populations sont nécessaires mais non encore disponibles (1).

Aspirine en prévention primaire des cancers ?

Les données issues des essais randomisés-contrôlés sur l'aspirine en prévention primaire ou secondaire des événements cardio-vasculaires ont permis d'observer un effet à long terme sur la mortalité par cancer dans les populations suivies prospectivement (5). Cette effet potentiellement protecteur était plus marqué pour les adénocarcinomes avec un Hazard Ratio de 0.66 (intervalle de confiance à 95% [0.56–0.77], $p < 0.0001$) et lorsque la durée du traitement par aspirine était plus longue. Le bénéfice semblait apparaître au-delà de 7,5 ans de traitement. Ce bénéfice était aussi plus important pour les patients de plus de 65 ans, avec une réduction absolue du risque de décès par cancers de 7% après 20 ans de prise d'aspirine alors que l'effet protecteur n'était pas associé au sexe, au tabagisme ou à la dose quotidienne d'aspirine. Ces données ont été confirmées par des analyses à plus court-terme avec une réduction de l'incidence de cancer décelée dès 3 ans de suivi (6). La limite principale de ces grandes méta-analyses sur données individuelles est en rap-

TAB. 1 Utilisation pratique des antithrombotiques seuls et en association. Adaptée de Reny et al. (10)

	Recommandations générales Sujets <65–75 ans	« Suggestions » sujets > 75 ans
Prévention primaire	Aspirine ou rien	rien
SCA<1an	Aspirine + prasugrel OU Aspirine + ticagrelor	Aspirine + ticagrelor OU Aspirine + clopidogrel
Prévention Ilaire stable > 1an	Aspirine OU clopidogrel	Aspirine OU clopidogrel
FA et maladie coronaire stable sans ou avec stent > 1an	Anticoagulant seul	Anticoagulant seul
FA et maladie coronaire complexe (ex:thrombose stent)	Anticoagulant ± aspirine selon évaluation du risque et discussion multidisciplinaire	Anticoagulant ± aspirine selon évaluation du risque et discussion multidisciplinaire

port avec l'objectif principal des études incluses qui concernait les événements ischémiques et non les cancers et la mortalité par cancer. Toutefois les données sur ces cancers étaient recueillies prospectivement et les différentes analyses robustes. Finalement, les données étaient limitées pour des analyses par sous-types de cancer, en particulier les cancers gynécologiques. Plusieurs essais thérapeutiques sur l'aspirine en prévention primaire sont actuellement en cours avec comme issues cliniques les événements ischémiques, hémorragiques, les cancers et la survenue de démence.

Aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire dans des situations cliniques particulières?

Il semble exister un risque accru d'évènements ischémiques dans certaines pathologies inflammatoires telles que la maladie de Horton ou le lupus. Le problème se pose aussi pour d'autres connectivites ou vasculites mais le niveau de preuve pour prescrire de l'aspirine dans ces pathologies est faible. Certains consensus d'expert recommandent la prescription d'aspirine mais en tenant du niveau de risque cardio-vasculaire individuel et en soulignant le faible niveau de preuve (7). Concernant les sujets avec une insuffisance artérielle des membres inférieurs ayant uniquement un abaissement de l'index de pression systolique à la cheville sans symptôme la seule grande étude randomisée contrôlée n'a pas montré de bénéfice de l'aspirine sur une durée de suivi de plus de 8 ans (8). Toutefois, dans cette étude l'adhésion thérapeutique était faible (60%), le

seuil de 0.95 pour l'index de pression a été critiqué et l'utilisation d'une forme enrobée d'aspirine est connue pour altérer la biodisponibilité (9). Finalement, la puissance de l'étude était trop faible pour tirer des conclusions et pour un patient ayant une artériopathie périphérique asymptomatique et plusieurs autres facteurs de risque, une prescription d'aspirine en prévention primaire peut se discuter au niveau individuel en cas de risque élevé.

Pr Jean-Luc Reny, MD, PhD

jean-luc.reny@hcuge.ch
Service de médecine interne et de réhabilitation
Hôpital des Trois-Chêne, chemin du Pont Bochet
1226 Thônex-Genève

Pr Pierre Fontana, MD, PhD

pierre.fontana@hcuge.ch
Service d'angiologie et d'hémostase
Hôpitaux universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14

Conflic d'intérêts: PF a reçu des honoraires de Bayer, Roche et Daichii Sankyo pour des communications orales. JLR a reçu des honoraires de MSD et un financement mineur de recherche sans restrictions de Daichii Sankyo.

Message à retenir

- ◆ Une prescription de novo d'aspirine en prévention primaire doit être limitée aux patients à haut risque vasculaire, sans que le seuil soit bien défini, et doit être ajustée au risque hémorragique et à l'espérance de vie des patients
- ◆ Il n'y a pas d'indication à prescrire de l'aspirine en prévention primaire du risque vasculaire isolément lié au diabète
- ◆ L'aspirine pourrait avoir une indication en prévention primaire de la mortalité par cancer et les essais thérapeutiques sont en cours pour valider cette hypothèse sans consensus actuel pour initier une prescription avec cet objectif

Take-Home Message

- ◆ Eine De-novo-Verschreibung für Aspirin in der Primärprävention sollte auf Patienten mit hohem vaskulärem Risiko beschränkt werden, ohne dass der Schwellenwert gut definiert ist, und sollte an das Risiko von Blutungen und die Lebenserwartung der Patienten angepasst werden
- ◆ Es gibt keine Indikation, Aspirin zur Primärprävention von vaskulärem Risiko zu verschreiben, einzig im Zusammenhang mit Diabetes
- ◆ Aspirin könnte eine Indikation für die Primärprävention der Krebsmortalität sein und klinische Studien sind am Laufen, um diese Hypothese ohne aktuellen Konsensus zu validieren und eine Verschreibung von Aspirin in dieser Verwendung in die Wege zu leiten

References:

1. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the u.S. Preventive services task force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the u.S. Preventive services task force. Rockville (MD); 2015.
2. McCarthy M. Us panel narrows recommendations for low dose aspirin for cardiovascular disease prevention. *BMJ*. 2015;351:h4991
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. 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
5. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377:31-41
6. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, Lee R, Belch JF, Wilson M, Mehta Z, Meade TW. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: Analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-1612
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R. Eular recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-317
8. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:841-848
9. Haastrup PF, Gronlykke T, Jarbol DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2015;116:212-215
10. Reny JL, Roffi M, Fontana P. [antiplatelet agents and older patients: Which drugs and what evidence?]. *Rev Med Suisse*. 2013;9:2034-2038