

Angiologie: la prescription d'Aspirine® dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs – est-ce une erreur?

Iris Baumgartner

Universitätsklinik für Angiologie, Universitätsspital und Universität, Bern

En prévention secondaire des artériopathies athérosclérotiques, les avantages de l'Aspirine® sont nettement supérieurs à ses potentiels inconvénients. A faible doses (75–325 mg), l'acide acétylsalicylique peut abaisser d'un quart l'incidence des graves accidents cardiovasculaires ischémiques (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Les recommandations quant à l'indication d'une prise d'Aspirine® chez les patients souffrant d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique (AOMI) ont été établies sur la base de méta-analyses de l'«Antithrombotic Trialist Collaboration» et reprises dans des directives thérapeutiques internationales. Mais d'autres inhibiteurs de l'agrégabilité plaquettaire que l'Aspirine® ont été examinés dans pratiquement les deux tiers des études randomisées sur l'AOMI [1].

Les discussions sur l'efficacité insuffisante de l'Aspirine® chez les patients souffrant d'une AOMI par rapport aux patients souffrant d'une athérosclérose (AO) coronarienne ou cérébrovasculaire ont été soulevées par les résultats de l'étude CAPRIE («clopidogrel versus aspirin® in patients at risk of ischaemic events»). Cette étude randomisée a comparé deux antiplaquettaires, l'Aspirine® et le clopidogrel chez des patients souffrant d'une athérosclérose symptomatique (AO coronarienne, cérébrovasculaire et des membres inférieurs). Elle a montré un avantage à peine significatif (réduction du risque relatif [RRR] de 8,7%) en faveur du clopidogrel [IC 95%: 0,3–16,5; $p = 0,043$] et ce résultat significatif a requis l'inclusion de plus de 19 000 patients. Alors que le «number needed to treat» (NNT) pour la population totale est de 53 pour l'Aspirine®, ce NNT est à 42 pour le clopidogrel. Par contre, le NNT pour les 6452 patients ayant une AOMI sévère fut de 91 pour l'Aspirine® contre 43 pour le clopidogrel (RRR 23,8%) [2, 3]. En d'autres termes, l'avantage du clopidogrel dans l'étude CAPRIE a été essentiellement basé sur la mauvaise réponse des patients AOMI à l'Aspirine®.

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs asymptomatique

Les discussions sur la mauvaise réponse à l'Aspirine® des patients souffrant d'une AOMI ont été ravivées après les résultats négatifs de l'étude POPADAD (prevention of progression of arterial disease and diabetes). Cette étude montre sur une période d'observation de 4,5 ans que l'Aspirine® à une dose de 100 mg/j chez les diabétiques ayant une AOMI asymptomatique (Ankle Brachial Index [ABI] <0,99) n'abaisse pas l'incidence

des accidents cardiovasculaires [4]. Bien que POPADAD soit une étude de prévention primaire, elle a porté sur une population à haut risque avec une incidence annuelle d'accidents cardiovasculaires de 2,9%, pour laquelle il est habituellement recommandé d'introduire un traitement par antiplaquettaires, et ici l'Aspirine® en première intention. Les résultats de l'étude AAA (aspirin® for asymptomatic atherosclerosis) présentés en grande première au meeting de l'«European Society of Cardiology» (ESC) à Barcelone en 2009, confirment ceux de POPADAD, du fait que le traitement randomisé de 3350 patients AOMI asymptomatiques ayant un ABI <0,95 après une évolution de 8,2 ans n'a pas dévoilé d'avantage à l'Aspirine® 100 mg/j par rapport au placebo (RRR 1,03; IC 95%: 0,84–1,27). Ces deux études confirment les conclusions négatives de 5 grandes études de prévention primaire pour l'Aspirine®. Transposé à des patients à risque asymptomatiques (diabète, ABI <0,95 [5]), cela signifie qu'une seule situation à risque ne suffit pas pour pouvoir estimer si ces patients profitent ou non de l'Aspirine®. Mais cela ne veut pas dire que d'autres mesures de prévention secondaires sont inefficaces.

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique

Contrairement à ce qui vient d'être dit pour l'AOMI asymptomatique, l'Aspirine® a été recommandée dans plusieurs directives internationales (ACC/AHA, TASC, ACCP) comme antiplaquettaire sûr et efficace dans l'AOMI symptomatique, et le clopidogrel est considéré comme une alternative efficace. Cette recommandation est basée sur des méta-analyses de petites études sur l'AOMI, des extrapolations d'études avec d'autres collectifs ou des analyses de sous-groupes de grandes études ayant recruté des patients présentant différentes manifestations cliniques d'une athérombose. Seule l'étude (CLIPS [critical leg ischaemia prevention study]) a pu montrer un avantage statistiquement significatif pour l'Aspirine® à faibles doses par rapport au placebo, avec une diminution des accidents cardiovasculaires de 26% chez des patients ayant un ABI <0,85 [6]. La méta-analyse de 18 études prospectives randomisées sur l'Aspirine® en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires chez 5269 patients ayant une AOMI symptomatique, publiée par Berger et al. en 2009, a montré une nouvelle fois que l'Aspirine® seule ou en association au dipyridamole donne une diminution statistiquement non significative (12%) des accidents



Iris Baumgartner

cardiovasculaires et uniquement une diminution statistiquement significative des accidents vasculaires cérébraux non fatals (pooled relative risk [RR] 0,64; IC 95%: 0,42–0,99) [7]. Avec cette analyse actualisée, il faut dire que l'efficacité de l'Aspirine® chez les patients ayant une AOMI symptomatique est moins convaincante que son rôle clairement démontré dans le traitement de la cardiopathie coronarienne symptomatique.

Bithérapie

L'étude CHARISMA (clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischaemic stabilisation, management and avoidance) a examiné la double inhibition de l'agrégabilité plaquettaire par clopidogrel et Aspirine® comparée à l'Aspirine® plus placebo. A la différence de l'étude CAPRIE, elle a recruté non seulement des patients ayant une athérosclérose établie mais aussi des patients ayant plus de 3 facteurs de risque mais asymptomatiques. Il n'y a eu aucun bénéfice de la bithérapie sur la prévention des graves accidents cardiovasculaires ischémiques. Une analyse post hoc a comparé 3096 patients de l'étude CHARISMA ayant une AOMI symptomatique (n = 2838) ou asymptomatique (n = 258) [8]. L'incidence des graves accidents cardiovasculaires ischémiques dans la population AOMI a été plus grande que dans le collectif non-AOMI (8,2% contre 6,8%; hazard ratio [HR] 1,25; IC 95%: 1,08–1,44; p = 0,002). Chez les patients AOMI, le principal paramètre (infarctus du myocarde/accident vasculaire cérébral/décès) s'est manifesté chez 7,6% de ceux du groupe clopidogrel et Aspirine® et 8,9% de ceux du groupe Aspirine® et placebo (HR 0,85; IC 95%: 0,66–1,08; p = 0,18), seules les incidences des infarctus non fatals (2,3% contre 3,7%; HR 0,63; IC 95%: 0,42–0,96; p = 0,029) et des hospitalisations pour accidents ischémiques (16,5% contre 20,1%; HR 0,81; IC 95%: 0,68–0,95; p = 0,011) ont été significativement inférieures sous traitement par clopidogrel et Aspirine®. Le NNT sous clopidogrel et Aspirine® contre Aspirine® seule a été de 71 pour prévenir un infarctus du myocarde et de 28 pour prévenir une hospitalisation [8]. Cette analyse a pour l'essentiel été comparable à l'analyse de sous-groupes post hoc publiée par Bhatt et al., dans laquelle le RR pour le paramètre principal (infarctus du myocarde/accident vasculaire cérébral/décès) pour la population AOMI n'a pas été abaissé significativement par rapport à l'Aspirine® seule (8,7% contre 7,6%; HR 0,867; IC 95%: 0,671–1,125; p = 0,285). L'incidence des hémorragies modérées, graves et fatales n'a pas été différente entre les groupes,

seules les hémorragies minimales ont été plus nombreuses dans le groupe bithérapie (34,4% contre 20,8%; OR 1,99; IC 95%: 1,69–2,34; p < 0,001).

Une bithérapie qui comprend une anticoagulation orale associée à l'Aspirine® n'est pas plus efficace que l'Aspirine® seule mais cette bithérapie est par contre associée à une augmentation des hémorragies potentiellement fatales chez les patients souffrant d'une AOMI [9].

Les études présentées montrent les limitations des recommandations pratiques (apparemment) basées sur des preuves chez les patients souffrant d'AOMI, en fonction des résultats insuffisants et parfois même inconsistants des études sur de tels collectifs. Malgré ces limitations, les recommandations actuellement en vigueur sur le traitement de l'AOMI symptomatique par Aspirine® à faibles doses ou par clopidogrel en alternative devraient rester les mêmes. Des études suffisamment grandes, randomisées et contrôlées devront montrer dans quelle mesure de nouveaux antiplaquettaires seraient plus performants que les molécules actuellement à disposition chez les patients souffrant d'AOMI. Il est possible que l'AOMI représente une forme diffuse d'athérosclérose avec une réaction inflammatoire et une activation plaquettaire particulièrement marquées, réagissant moins bien à l'Aspirine® à faibles doses. Tout ce qui précède doit donc être considéré comme une base qui doit susciter des hypothèses pour proposer de nouvelles études spécifiques susceptibles d'ébranler l'«état de grâce de l'Aspirine®» pour la population souffrant d'AOMI.

Correspondance:

Prof. Iris Baumgartner
Klinikdirektorin und Chefärztin der Universitätsklinik
für Angiologie
Universitätsspital und Universität Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
iris.baumgartner@insel.ch

Références recommandées

- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:1840–53.
 - Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18):1909–19.
 - Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009;30(2):192–201.
- La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch

Aspirin bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit – ein Irrtum? / Angiologie: La prescription d'Aspirine® dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs – est-ce une erreur?

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 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.
- 2 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608–21.
- 3 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329–39.
- 4 Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:1840–53.
- 5 Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al, for the getABI Study Group. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1743–9.
- 6 Catalano M, Born G, Peto R for the Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007;261(3):276–84.
- 7 Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18):1909–19.
- 8 Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009;30(2):192–201.
- 9 The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217–27.