

Mots clés :

Prévention
secondaire
Antiagrégant
Aspirine
Cardiovasculaire

Quels antiagrégants chez le patient à haut risque cardiovasculaire ?

Peut-on réduire la grave morbi-mortalité des accidents cardiovasculaires (CV) dus à l'athérosclérose ? A coté d'autres approches, l'intérêt des antiagrégants plaquettaires (AAP), aspirine et autres, utilisés dans ce but, a été largement confirmé par plusieurs méta-analyses chez les patients à haut risque et en prévention secondaire¹. Peut-on faire mieux en associant les AAP ? Des études récentes apportent des données.

Aspirine et autres AAP isolés sont tous efficaces

Une méta-analyse de 287 essais (135 000 patients à haut risque : coronariens stables ou instables, infarctus du myocarde, patients ayant eu un AVC ou porteur d'une artériopathie périphérique) a montré une **réduction de 1/4 des événements CV sévères** (infarctus, AVC, morts vasculaires) avec des AAP. La mortalité globale était réduite de façon significative. Le taux d'accidents hémorragiques sévères était faible, et le rapport bénéfice/risque des AAP était positif¹.

L'aspirine était l'AAP le plus étudié. Elle était efficace à la dose de 75 à 300 mg/j, de plus hautes doses ayant plus de risques hémorragiques. A la phase aiguë une dose de 150 à 300 mg/j doit être préférée, la dose de 75 à 150 mg/j étant suffisante au long cours¹.

Les autres AAP comparés à l'aspirine n'apportent pas un bénéfice significativement supérieur. Leurs effets secondaires ne sont pas plus importants¹. Dans l'étude CAPRIE, chez 19 185 patients, le clopidogrel apportait une réduction supplémentaire à la limite de la significativité ($p=0,043$), la significativité n'apparaissant que dans le sous-groupe des artériopathies périphériques².

Les résultats des associations d'AAP sont divers

Si le bénéfice en phase évolutive des accidents CV semble prouvé³, qu'en est-il à plus long terme ?

L'association aspirine-dipyridamole a donné lieu à 6 essais. Les 4 premiers étaient négatifs. Le 5^{ème}, **ESPS** 2 montrait un bénéfice à long terme, discuté en raison de doses d'aspirine très faibles (50mg/j)⁴. Un essai récent,

Que conclure pour notre pratique ?

Tous les AAP sont efficaces en prévention cardiovasculaire au long cours chez les sujets à haut risque. L'aspirine doit être préférée en raison de sa simplicité et de son coût minime, le clopidogrel étant une alternative à l'aspirine en cas d'intolérance à cette dernière.

L'association aspirine/clopidogrel ne semble bénéfique qu'à court terme dans certains cas à très haut risque ; à long terme son rapport bénéfice/risque est très incertain, notamment en raison d'un risque hémorragique plus important.

L'association aspirine/dipyridamole semble apporter un plus face à l'aspirine seule, notamment après AVC ou AIT.

Au total l'usage des AAP doit différer selon les situations :

- Le bénéfice, le rapport bénéfice/risque des associations, semble prouvé à court terme chez les coronariens en phase évolutive et dans les situations à très haut risque ; il est plus discuté dans les AVC.

- Pour les traitements au long cours chez la plupart des patients à haut risque, l'aspirine est le traitement de référence. Son association au dipyridamole est envisageable après AVC.

- Que faire en prévention primaire ? Nous y reviendrons.

ESPRIT, confirme le bénéfice avec une dose moyenne d'aspirine de 75 mg/j : sur 2739 patients inclus dans les 6 mois après un AVC et suivis en moyenne 3,5 ans, la réduction d'événements et de morts CV était autour de 18%. Mais il y avait 34% d'arrêt de traitement liés à des céphalées induites par le dipyridamole. Une méta-analyse des 6 essais confirme ces données⁵.

Et l'association aspirine-clopidogrel ?

Dans 2 essais les résultats sont décevants.

L'essai MATCH l'a comparée au clopidogrel seul chez 7599 patients ayant eu un AVC ou un AIT dans les 3 mois précédents et au moins un autre facteur de risque (antécédent coronarien, angor, diabète, artériopathie des membres). Sur 18 mois avec l'association, il y a eu réduction modeste (non significative) du risque de décès ou de nouvel accident CV, mais augmentation des accidents hémorragiques sévères⁶.

L'essai CHARISMA l'a comparée à l'aspirine seule chez 15 603 patients avec soit atteinte coronarienne, cérébrovasculaire ou des membres, soit facteurs de risques multiples, notamment diabète. Sur 28 mois de suivi moyen, le bénéfice de l'association n'était pas significatif pour la survenue d'infarctus, d'AVC ou de mort vasculaire ; il y avait plus d'hémorragies sous association. Dans le sous-groupe avec maladie vasculaire établie, le bénéfice était à la limite de la significativité ($p 0,046$) ; dans le sous-groupe avec facteurs de risque multiples, les auteurs estimaient que le risque excédait les éventuels bénéfices⁷.

Références :

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. Caprie steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
3. Rothwell M. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet*. 2004;364:305-7.
4. Collectif. Accident ischémique cérébral transitoire: Quel devenir ? *Bibliomed*. 2005;403.
5. The Esprit study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
6. Diener HC et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH). *Lancet*. 2004;364:331-7.
- 7 - Bhatt DL et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.