

Pas de rôle démontré pour l'acide acétylsalicylique et les anticoagulants en prévention cardiovasculaire primaire chez l'hypertendu

Référence

Shantsila E, Kozieł-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD003186.pub4

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quelle est, chez les malades hypertendus et par rapport à un placebo ou un autre traitement actif, l'efficacité des agents antiplaquettaires et des anticoagulants en prévention de la mortalité et des accidents thrombotiques et thromboemboliques ?

Contexte

Une analyse post hoc d'un essai clinique randomisé réalisée en 2000 (1,2) a suggéré que la pression artérielle joue probablement un rôle dans l'efficacité de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires. Les auteurs notent que des études prospectives seront indispensables pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. En 2019, Minerva a analysé une synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité (3,4) montrant que les informations apportées par trois nouvelles études ne donnent pas d'argument nouveau pour étayer l'utilisation d'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire primaire. En 2022, la collaboration Cochrane a rapporté une revue systématique sur la place des agents antiplaquettaires et des anticoagulants dans le traitement de l'hypertension artérielle (5).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique de la littérature avec méta-analyses.

Sources consultées

- Cochrane Hypertension Specialised Register via the Cochrane Register of Studies
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid SP)
- Embase (Ovid SP)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- recherche manuelle dans les références sélectionnées.

Etudes sélectionnées

- essais contrôlés randomisés (RCTs) en simple ou double aveugle
- comparant des médicaments antiplaquettaires (acide acétylsalicylique (AAS), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dipyridamole, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrélor) ou une anticoagulation orale (warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou édoxaban ou autres anticoagulants antagonistes de la vitamine K) à un placebo ou à un traitement actif
- d'une durée d'au moins 3 mois
- l'analyse porte sur six essais éligibles (61015 patients) : 4 en prévention primaire (41695 patients) et 2 en prévention secondaire (19320 patients) ; quatre essais, tous avec l'acide

acétylsalicylique (AAS), étaient contrôlés par placebo et deux incluaient des comparateurs actifs (AAS versus clopidogrel et AAS versus warfarine).

Population étudiée

- patients présentant au moins de légères augmentations de la pression artérielle (PA) ou des augmentations systoliques ou diastoliques isolées de la PA telles que définies par les directives de l'OMS-ISH, de la British Society of Hypertension et/ou de l'European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH), c-à-d en pratique une PA systolique ≥ 140 mm Hg ou une TA diastolique ≥ 90 mm Hg ou les deux
- ont été exclus les patients atteints de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque congestive, de prééclampsie, d'éclampsie et d'hypertension pulmonaire.

Mesures de résultats

- critères de jugement primaires : mortalité toutes causes confondues et mortalité cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde (IDM), mort subite, événements thromboemboliques)
- critères de jugement secondaires :
 - tous les événements cardiovasculaires non mortels (AVC, IDM, événements thromboemboliques tels que syndrome coronarien aigu, ischémie aiguë des membres, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde), comme critère composite
 - tous les événements hémorragiques majeurs (mortels, non mortels) en tant que critère composite ; un saignement majeur a été défini comme un AVC hémorragique, ou une perte de sang majeure définie comme une baisse de l'hémoglobine > 2 g/dl avec une hydratation adéquate, ou une transfusion urgente d'hémoglobine, ou une hypotension orthostatique, ou PA en décubitus dorsal $< 90/60$ mm Hg
- critères de jugement tertiaires : tous les événements cardiovasculaires (mort subite, mortel, non mortel : AVC, IDM, événements thromboemboliques, revascularisation coronarienne) comme critère composite.

Résultats

- prévention primaire (AAS vs placebo) :
 - critères de jugement primaires :
 - mortalité toutes causes confondues : pas de différence significative : OR de 0,97 avec IC à 95% de 0,87 à 1,08 ; 3 études, 35794 participants
 - mortalité cardiovasculaire : pas de différence significative : OR de 0,98 avec IC à 95% de 0,82 à 1,17 ; 3 études, 35794 participants
 - critères de jugement secondaires :
 - tous les événements cardiovasculaires non mortels : réduction du risque avec l'AAS : OR de 0,63 avec IC à 95% de 0,45 à 0,87 ; 1 étude, 2540 participants
 - saignements majeurs : augmentation du risque avec l'AAS : OR de 1,77 avec IC à 95% de 1,34 à 2,32 ; 2 études, 21330 participants
 - critères de jugement tertiaires : réduction du risque de tout événement cardiovasculaire avec l'AAS : OR de 0,86 avec IC à 95% de 0,77 à 0,96 ; 3 études, 35794 participants
- prévention secondaire :
 - AAS versus clopidogrel (1 essai) :
 - critères de jugement primaires : pas de différence significative
 - mortalité toutes causes confondues : OR de 1,02 avec IC à 95% de 0,91 à 1,15 ; 1 étude, 19143 participants
 - mortalité cardiovasculaire : OR de 1,08 avec IC à 95% de 0,94 à 1,26 ; 1 étude, 19143 participants
 - critères de jugement secondaires :
 - tous les événements cardiovasculaires non mortels : réduction du risque avec l'AAS : OR de 1,10 avec IC à 95% de 1,00 à 1,22 ; 1 étude, 19143 participants

- saignements majeurs : augmentation du risque avec le clopidogrel : OR de 1,35 avec IC à 95% de 1,14 à 1,61 ; 1 étude, 19143 participants
- critères de jugement tertiaires : réduction du risque de tout événement cardiovasculaire avec l'AAS : OR de 1,08 avec IC à 95% de 1,00 à 1,17 ; 1 étude, 19143 participants
- AAS versus warfarine (1 essai avec contexte de cardiomyopathie ischémique) :
 - critères de jugement primaires : pas de différence significative
 - mortalité toutes causes confondues : OR de 0,98 avec IC à 95% de 0,06 à 16,12 ; 1 étude, 91 participants
 - mortalité cardiovasculaire : non analysé
 - critères de jugement secondaires :
 - tous les événements cardiovasculaires non mortels : non analysé
 - saignements majeurs : pas de différence significative
 - critères de jugement tertiaires : non analysé.

Conclusion des auteurs

En prévention primaire chez les patients ayant une pression artérielle élevée, le traitement antiplaquettaire par l'acide acétylsalicylique apporte un bénéfice, la réduction du risque d'événements cardiovasculaires, qui est annulé par un préjudice de même ampleur : augmentation des hémorragies majeures. En prévention secondaire chez les patients ayant une PA élevée, l'AAS réduit probablement le risque d'événements non mortels et tous les événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel. Le clopidogrel augmente le risque d'événements hémorragiques majeurs par rapport à l'acide acétylsalicylique. Avec la warfarine, il n'y a aucune preuve que l'anticoagulation orale modifie la mortalité par rapport à l'AAS. Il n'y a aussi aucune preuve d'une différence pour les événements hémorragiques majeurs entre les deux traitements.

Financement de l'étude

Fonds académiques internes.

Conflit d'intérêts des auteurs

Un des trois auteurs rapporte plusieurs conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

Discussion

Discussion de la méthodologie

La revue a été réalisée selon les recommandations Cochrane en suivant le Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions : *recherche dans la littérature dans de multiples bases de données, sélection d'études par deux chercheurs indépendants selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis, évaluation de la qualité méthodologique par deux chercheurs indépendants à l'aide de l'outil Cochrane pour les RCTs, un troisième auteur s'ajoutant en cas de désaccord, utilisation de GRADE pour la détermination du niveau de certitude des résultats*. Sur les 6 études incluses, aucune ne présentait une parfaite qualité méthodologique et 2 présentaient des risques de biais élevés pour un ou deux critères. Les auteurs ont dû éliminer pour la revue la plupart des études identifiées, le plus souvent par manque de données rapportées concernant le sous-groupe des hypertendus soit dans les publications soit par non-obtention des résultats auprès des auteurs. Sur les 4 études retenues en prévention primaire, une seule s'adresse spécifiquement aux hypertendus et une autre à des patients avec un diabète de type 2. Pour les autres, les auteurs ont pris des données de sous-groupe. La définition de l'hypertension artérielle n'est pas homogène à travers les études et les auteurs ont utilisé selon les publications les seuils recommandés par l'OMS ou des sociétés scientifiques internationales, en général une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg.

Comme le nombre d'études sélectionnées est petit, il n'a pas été possible d'évaluer le risque de biais de publication, notamment en réalisant des graphiques en entonnoir (funnel plot). Pour la même raison, les auteurs n'ont pas cherché à procéder à des analyses de sous-groupes et de sensibilité. La plupart des données probantes de cette revue sont associées à une faible certitude évaluée par la méthode GRADE

sauf pour le risque d'hémorragie où le niveau de certitude est élevé. Il existe un risque élevé de biais associé à des données de résultats incomplètes et à des rapports sélectifs dans deux études.

Évaluation des résultats

Comme les auteurs le discutent très bien, le niveau de certitude des données probantes est faible sauf en ce qui concerne le risque hémorragique. Pour le praticien, la revue systématique n'apporte pas d'argument pour ajouter en prévention primaire de l'acide acétylsalicylique au traitement hypotenseur. Les données récoltées vont dans le même sens que les grandes études récemment rapportées chez le sujet sain âgé (≥ 70 ans) (6,7) ou diabétique (8) hypertendu ou non comme l'avait rapporté une méta-analyse antérieure de la littérature (9). Le bénéfice n'est pas établi contrairement au risque hémorragique. En 2003 avait été analysée dans Minerva une des études de la méta-analyse Cochrane (1,2). Des études prospectives complémentaires étaient requises pour confirmer ou infirmer l'hypothèse que la pression artérielle joue un rôle dans l'efficacité de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire des pathologies cardiovasculaires. La présente revue systématique Cochrane infirme cette hypothèse. En prévention secondaire, les études retenues comparent l'AAS l'une à un autre anti-agrégant (le clopidogrel) et l'autre à la warfarine. Tout ce que nous pouvons en tirer de pratique est qu'il vaut mieux utiliser l'AAS par rapport au clopidogrel. Notons que dans le contexte de la prévention secondaire, la prescription de l'AAS est motivée par d'autres données que la présence d'une hypertension artérielle.

Que disent les guides de pratique clinique?

Pour les Sociétés européennes de Cardiologie et d'Hypertension artérielle (10), l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée en prévention primaire chez les patients hypertendus sans maladie cardiovasculaire. Pour la prévention secondaire, le bénéfice du traitement antiplaquettaire chez les patients hypertendus peut être supérieur au préjudice. La ticlopidine, le clopidogrel et les agents antiplaquetitaires plus récents n'ont pas été suffisamment évalués chez les patients ayant une PA élevée. Les sociétés scientifiques américaines n'abordent pas le sujet dans leurs dernières recommandations (11).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique montre que le traitement antiplaquettaire avec l'acide acétylsalicylique pour la prévention primaire chez les patients ayant une PA élevée ne modifie pas la mortalité et augmente le risque d'hémorragie majeure. Le traitement antiplaquettaire par l'AAS chez les patients ayant une PA élevée en prévention secondaire réduit probablement le risque d'événements non mortels et de tous les événements cardiovasculaires par rapport au clopidogrel qui augmente le risque d'événements hémorragiques majeurs. Il n'y a aucune preuve que l'anticoagulation orale avec la warfarine modifie la mortalité chez les patients ayant une PA élevée pour la prévention secondaire. En résumé, l'AAS n'a pas de place en prévention primaire chez le patient hypertendu. Il ne risque que d'exposer à des saignements majeurs.

Références voir site web