

## Faible dose d'aspirine en prévention secondaire des thromboembolies veineuses : étude ASPIRE

Anne Spinewine<sup>1,2</sup>, M.Pharm., M.Sc., Ph.D., Anne-Sophie Larock<sup>3</sup>, M.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacienne clinicienne, chef du service pharmacie clinique, Centre hospitalier universitaire Mont-Godinne Dinant, Yvoir, Belgique;

<sup>2</sup>Professeur, Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgique;

<sup>3</sup>Pharmacienne, candidate spécialiste en pharmacie clinique, Centre hospitalier universitaire Mont-Godinne Dinant, Yvoir, Belgique

Reçu le 5 janvier 2013; Accepté après révision par les pairs le 8 avril 2013

**Titre :** *Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism.* N Engl J Med 2012;367:1979-87<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et coll. Pour le groupe d'étude ASPIRE.

**Commanditaire :** Conseil australien pour la santé nationale et la recherche médicale, Conseil néo-zélandais de recherche pour la santé, Société australienne de thrombose et hémostasie, Fondation cardiaque australienne.

**Cadre de l'étude :** Après trois à six mois, on cesse souvent le traitement anticoagulant de patients souffrant de thromboembolie veineuse (TEV) non provoquée, alors qu'ils sont toujours exposés à un risque de récurrence élevé de TEV. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'intérêt de l'aspirine pour la prévention secondaire des TEV non provoquées après une anticoagulation initiale. Le recrutement a été effectué dans 56 centres de cinq pays (Australie, Nouvelle-Zélande, Inde, Singapour et Argentine) de mai 2003 à août 2011. La dernière phase de suivi s'est achevée en mars 2012.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée contre placebo et en intention de traiter. L'analyse a été effectuée à l'aide d'une régression linéaire de Cox. L'étude ASPIRE a été initialement conçue pour recruter 3000 patients afin d'obtenir une puissance de 90 % de manière à pouvoir détecter une diminution du risque relatif de 30 % des TEV en présence d'aspirine, sur la base d'une incidence annuelle de TEV de sept pour cent sous placebo. Puisque le recrutement était moindre que prévu, en 2005, les investigateurs de l'étude ont revu à la baisse le nombre de patients à recruter (pour le situer à 1500 patients) et ont planifié dans leur protocole la réalisation d'une méta-analyse des études ASPIRE et WARFASA<sup>2</sup>. Les caractéristiques des patients des deux études étaient en effet similaires, ce qui permettait de regrouper leurs résultats. L'étude WARFASA avait démontré au préalable une réduction significative des TEV en présence d'aspirine (*hazard ratio* ou rapport de risques [RR] : 0,58; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,36-0,93,  $p = 0,02$ ). Le suivi des patients dans l'étude ASPIRE a donc été interrompu en mars 2012 à la suite de la publication des résultats de l'étude WARFASA<sup>2</sup>.

**Critères d'inclusion :** Hommes et femmes âgés d'au moins 18 ans, ayant subi un premier épisode symptomatique non provoqué de thrombose veineuse profonde (TVP) impliquant la veine poplitée ou d'autres veines plus proximales des jambes, ou d'embolie pulmonaire (EP) objectivement diagnostiqués. Ils ont reçu une anticoagulation initiale d'une durée comprise entre six semaines et 24 mois, en suivant les recommandations internationales, soit trois à six mois d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) visant un rapport normalisé international (RNI) compris entre deux et trois<sup>3</sup>. La TEV était considérée comme non provoquée si elle avait eu lieu en l'absence des facteurs de risque suivants dans les deux mois précédant la répartition aléatoire : une immobilisation de plus d'une semaine, une chirurgie majeure, un traumatisme nécessitant un plâtre, une grossesse ou la période post-partum, l'utilisation d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal de substitution. Les critères d'exclusion étaient les suivants : un premier épisode thromboembolique veineux datant de plus de deux ans avant la répartition aléatoire; une indication ou contre-indication de l'aspirine, d'un autre antiplaquettaire ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS); une indication d'une anticoagulation orale continue; une espérance de vie de moins de six mois; un saignement actif ou un risque élevé de saignement; une non-observance thérapeutique anticipée.

**Interventions :** Les patients ont été assignés, par un système centralisé de répartition aléatoire, à prendre soit de l'aspirine dosée à 100 mg avec un enrobage gastrorésistant soit un placebo une fois par jour pendant une durée minimale de deux ans à un maximum de quatre ans. Les patients devaient se présenter à un rendez-vous de suivi un mois et six mois après la répartition aléatoire. Par la suite, les visites de suivi s'effectuaient tous les six mois, et un contact téléphonique ou par courrier électronique avait lieu tous les trois mois entre les visites.

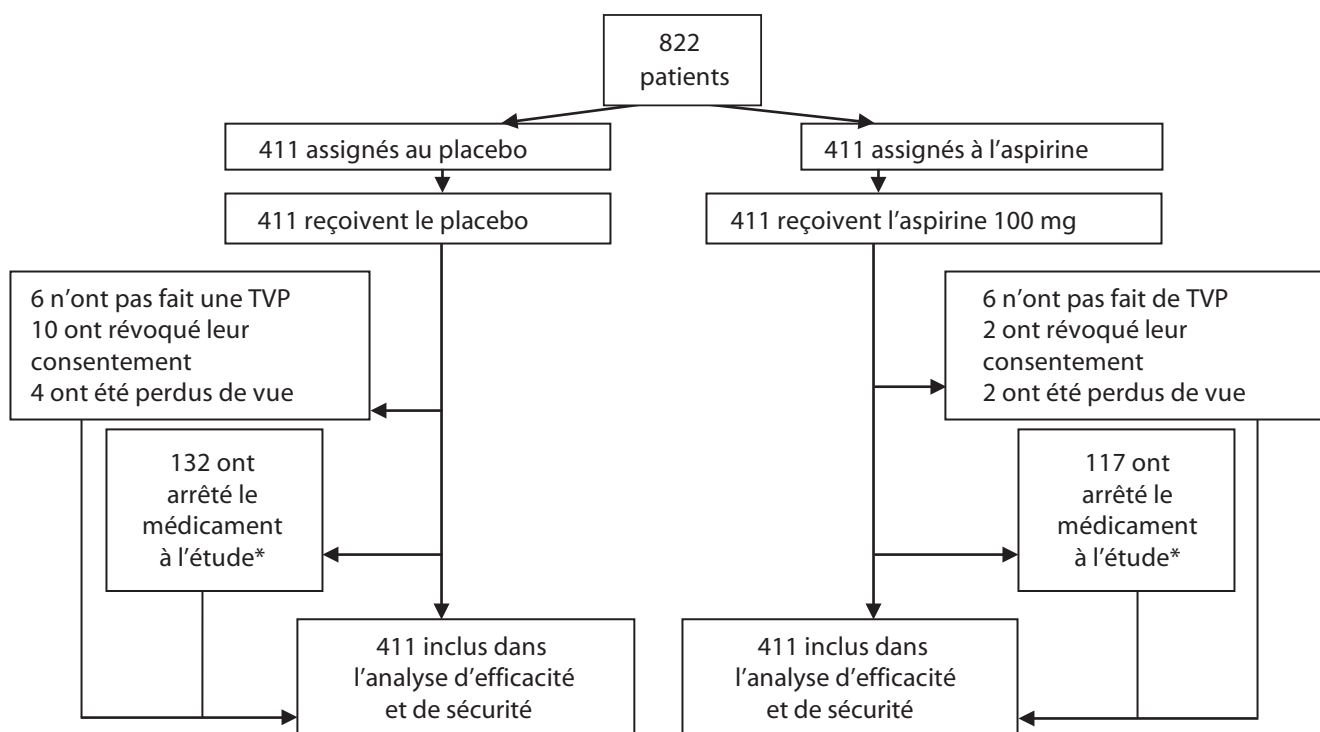
**Points évalués :** L'objectif principal est la récurrence de TEV, y compris la TVP, l'EP fatale et non fatale. Le premier des objectifs secondaires est la survenue d'événements vasculaires majeurs : un indice composé des TEV, des infarctus du myocarde (IM), des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des décès d'origine cardiovasculaire. Le deuxième objectif secondaire vise l'étude du bienfait clinique net, défini comme étant l'ensemble des critères d'évaluation primaires, secondaires et de sécurité; soit la diminution des TEV, des IM, des AVC, des saignements majeurs et de la mortalité toutes causes confondues. L'objectif primaire

Pour toute correspondance : Anne Spinewine, Service de pharmacie clinique, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Mont-Godinne Dinant, avenue G. Thérèse 1 B-5330, Yvoir, BELGIQUE; Téléphone : 00 32 81 42 33 18; Télécopieur : 00 32 81 42 33 15; Courriel : anne.spinewine@uclouvain.be

de sécurité comporte la survenue de saignements majeurs ou de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs. Un saignement majeur est défini comme un saignement associé à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L, ou qui nécessite la transfusion d'au moins deux culots sanguins, saignement dans un site critique (par exemple : rétro péritonéal, intracrânien), un saignement invalidant, un saignement qui nécessite une intervention chirurgicale ou qui contribue au décès. Les épisodes hémorragiques ne répondant pas à la définition de saignement majeur sont considérés comme cliniquement significatifs s'ils entraînent l'arrêt de la prise du médicament à l'étude pendant plus de 14 jours. Tous les événements ont été révisés par un comité indépendant.

**Résultats :** Au total, 822 patients ont été inclus dans l'étude ASPIRE, 411 patients dans chaque groupe. Douze patients étaient admissibles après leur inclusion dans l'étude, 12 patients ont révoqué leur consentement et six ont été perdus de vue mais leurs données ont malgré tout été prises en compte pour les analyses (figure 1). Les caractéristiques de base entre les deux groupes étaient globalement similaires. L'âge médian était de 54 ans, 54 % des patients étaient des hommes et 36 % avaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients avaient présenté un premier épisode de TVP seule, 28 % une EP seule et 14 % une combinaison des deux événements. Soixante-treize pour cent (73 %) des patients avaient reçu une anticoagulation initiale d'au moins six mois avant l'inclusion dans l'étude. Le délai médian entre l'arrêt de l'anticoagulant et la répartition aléatoire a été de sept jours.

Cent trente-deux (132) patients du groupe placebo et 117 patients du groupe aspirine ont cessé prématurément la médication à l'étude. La durée médiane du traitement (aspirine ou placebo) était de 27,2 mois et la durée médiane du suivi était de 37,2 mois. Puisque c'est une étude en intention de traiter, les patients ayant cessé le traitement ont continué à être suivis jusqu'à la fin de l'étude. Le pourcentage de non-adhésion au traitement, défini comme l'arrêt de la prise du médicament à l'étude, a été évalué à 22 % sur toute la durée de l'étude.



**Figure 1. Répartition des patients à l'étude**

TVP : thrombose veineuse profonde

\*Les principales raisons de l'arrêt du médicament à l'étude étaient : une indication de thromboprophylaxie (début d'un antiplaquettaire ou d'un anticoagulant pour des raisons cliniques), les saignements, une toxicité gastro-intestinale et le choix du patient

Cent trente (130) patients ont eu 134 épisodes de TEV durant toute la période de l'étude. L'analyse ne tenait compte que de la première récurrence de chaque patient. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre l'aspirine et le placebo pour la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (RR : 0,74; IC 95 % : 0,52-1,05,  $p = 0,09$ ). Des résultats similaires (RR : 0,72; IC 95 % : 0,51-1,01,  $p = 0,06$ ) ont été obtenus après ajustement selon les caractéristiques de base. Parmi les 130 patients ayant présenté une récurrence, 30 ne prenaient

**Tableau I.** Principaux résultats de l'étude ASPIRE seule

VARIABLE	ASPIRINE (N = 411)	PLACEBO (N = 411)	RR (IC 95 %) ET VALEUR DE $p$	RRR/ ARR	NNT/ NNN <sup>‡</sup>
<b>Critères d'efficacité</b>					
1. Critère d'évaluation principal : récurrence de thromboembolies veineuses* (%/an)	4,8	6,5	0,74 (0,52-1,05) $p = 0,09$	26 %	NA
2. Critères d'évaluation secondaires :					
Evénements vasculaires majeurs (%/an) <sup>†</sup>	5,2	8,0	0,66 (0,48-0,92) $p = 0,01$	34 %	36
Avantage clinique net <sup>‡</sup> (%/an)	6,0	9,0	0,67 (0,49-0,91) $p = 0,01$	33 %	33
<b>Critères de sécurité</b>					
Saignements <sup>§</sup> (%/an)	1,1	0,6	1,73 (0,72-4,11) $p = 0,22$	73 %	NA

ARR : augmentation relative du risque; NA : non applicable; RRR : Réduction relative du risque

\*Critère composé des TVP, des EP fatales et non fatales

<sup>†</sup>Critère composé des TEV, des IM, des AVC ou des décès d'origine cardio-vasculaire

<sup>‡</sup>Calculé par les auteurs, nombre de sujets à traiter (NNT) et nombre nécessaire pour nuire (NNN)

<sup>§</sup>Critère composé des événements vasculaires majeurs, des saignements majeurs et de la mortalité toutes causes confondues

<sup>||</sup>Saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs

plus le médicament à l'étude au moment de la récurrence. En ne considérant que les récurrences des patients sous la médication à l'étude, on observe un avantage significatif par rapport à l'objectif principal (RR : 0,65; IC 95 % : 0,44-0,96,  $p = 0,03$ ). Une analyse de sous-groupe ne relève pas d'influence liée au sexe, à l'âge, à l'IMC, à la durée initiale de la thérapie anticoagulante ou au type d'événement thromboembolique sur l'incidence de récurrence de ces mêmes événements. Le risque de récurrence de TEV était cependant plus important durant la première année de suivi.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, l'aspirine démontrait un avantage statistiquement significatif pour la prévention de la survenue des événements vasculaires majeurs et aussi pour l'avantage clinique net. L'aspirine augmente le risque de saignement de façon non statistiquement significative, il y a cependant presque autant de saignements non majeurs mais cliniquement significatifs (six) que de saignements majeurs (huit) sous aspirine (voir tableau I).

Les résultats combinés des études ASPIRE et WARFASA ont montré une diminution hautement significative de 32 % (RR : 0,68; IC 95 % : 0,51-0,90,  $p = 0,007$ , nombre de sujets à traiter (NNT) = 19) des récurrences de TEV ainsi qu'une réduction significative de 34 % (RR : 0,66; IC 95 % : 0,51-0,86,  $p = 0,002$ , NNT = 15) des événements vasculaires majeurs sans augmentation du risque de saignements cliniquement significatifs (RR : 1,47; IC 95 % : 0,70-3,08,  $p = 0,31$ ). La comparaison des études ASPIRE et WARFASA est présentée au tableau II.

**Tableau II.** Comparaison des études ASPIRE et WARFASA

	ASPIRE	WARFASA	
<b>OBJECTIF</b>	Evaluer l'efficacité de l'aspirine à faible dose (100 mg) par rapport au placebo pour la prévention secondaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant déjà reçu une anticoagulation initiale après un premier épisode de TEV non provoqué.		
<b>DEVIS</b>	Essai clinique à répartition aléatoire contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique et en intention de traiter		
	Dans 56 centres de cinq pays (Australie, Nouvelle-Zélande, Inde, Singapour et Argentine)	Dans 31 centres en Italie et un centre en Autriche	
<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hommes et femmes âgés de plus de 18 ans;</li> <li>- premier épisode symptomatique de TVP non provoqué (impliquant la veine poplitée ou d'autres veines plus proximales des jambes) ou une EP objectivement diagnostiqués;</li> <li>- durée de l'anticoagulation initiale comprise entre <b>six semaines et 24 mois.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hommes et femmes âgés de plus de 18 ans;</li> <li>- premier épisode symptomatique non provoqué de TVP ou d'EP objectivement diagnostiqué;</li> <li>- durée de l'anticoagulation initiale comprise entre <b>six et 18 mois.</b></li> </ul>	
<b>CRITÈRES D'EXCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- premier épisode thromboembolique datant de plus de deux ans avant l'inclusion dans l'étude;</li> <li>- indication ou contre-indication à l'utilisation de l'aspirine, d'un autre antiplaquettaire ou d'un AINS;</li> <li>- indication d'une anticoagulation orale continue;</li> <li>- espérance de vie de moins de six mois;</li> <li>- saignement actif ou haut risque de saignement;</li> <li>- non-adhésion anticipée aux traitements à l'étude.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cancer connu;</li> <li>- thrombophilie majeure connue;</li> <li>- indication autre qu'une TEV pour une anticoagulation à long terme;</li> <li>- indication ou contre-indication à l'utilisation de l'aspirine ou d'un autre antiplaquettaire;</li> <li>- saignement actif ou haut risque de saignement ou épisode hémorragique durant l'anticoagulation initiale;</li> <li>- espérance de vie de moins de six mois;</li> <li>- non-adhésion anticipée aux traitements à l'étude;</li> <li>- grossesse et allaitement;</li> <li>- participation à un autre essai clinique dans les 30 jours précédant la répartition aléatoire;</li> <li>- TEV associée à une thérapie hormonale.</li> </ul>	
<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>	822	403	
<b>DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT</b>	27,2 mois	23,9 mois	
<b>DURÉE MÉDIANE DE SUIVI</b>	37,2 mois	24,6 mois	
<b>RÉSULTATS</b>	<b>CRITÈRE D'ÉVALUATION PRIMAIRE</b>	Récidive TEV (TVP, EP fatale et non fatale) 4,8 %/an dans le groupe aspirine vs 6,5 %/an dans le groupe placebo; RR : 0,74; IC 95 % : 0,52-1,05, $p = 0,09$ .	Récidive TEV (TVP, EP fatale et non fatale) 6,6 %/an dans le groupe aspirine vs 11,2 %/an dans le groupe placebo; RR : 0,58; IC 95 % : 0,36-0,93, $p = 0,02$ .
	<b>CRITÈRE D'ÉVALUATION SECONDAIRE</b>	Evènements vasculaires majeurs : 5,2 %/an dans le groupe aspirine vs 8 %/an dans le groupe placebo; RR : 0,66; IC 95 % : 0,48-0,92, $p = 0,01$ .	Evènements vasculaires majeurs : 17,5 % dans le groupe aspirine vs 24,36 % dans le groupe placebo; RR : 0,67; IC 95 % : 0,43-1,03, $p = 0,06$ .
	<b>CRITÈRE DE SÉCURITÉ PRINCIPAL</b>	Saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs : 1,1 %/an dans le groupe aspirine vs 0,6 %/an dans le groupe placebo; RR : 1,73; IC 95 % : 0,72-4,11, $p = 0,22$ .	Saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs : 1,95 % dans le groupe aspirine vs 2,03 % dans le groupe placebo; RR : 0,98; IC 95 % : 0,24-3,96, $p = 0,97$ .

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; EP : embolie pulmonaire; TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

**Conclusion :** Les résultats de l'étude ASPIRE, plus particulièrement lorsqu'ils sont combinés à ceux de l'étude WARFASA, prouvent que l'aspirine à faible dose est bénéfique pour la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux et des événements vasculaires majeurs pour les patients qui ont subi un premier épisode de TEV non provoquée. L'aspirine constitue ainsi une option intéressante pour les patients qui ont achevé un traitement anticoagulant initial et qui ne souhaitent pas le poursuivre à long terme.

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> Oui. Les patients ont été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement grâce à un système central de répartition aléatoire sur le web avec une stratification selon le centre d'inclusion et la durée de l'anticoagulation orale initiale ( $\leq$ 26 semaines ou $>$ 26 semaines).
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients participants?</b> Oui. L'analyse a été effectuée en intention de traiter.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à son terme?</b> Oui. La durée médiane du suivi était de 37,2 mois, et tous les patients qui ont arrêté prématurément de prendre le médicament à l'étude ont continué à être suivis jusqu'à la fin.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> Oui. La durée médiane du suivi était de 37,2 mois, et tous les patients qui ont arrêté prématurément de prendre le médicament à l'étude ont continué à être suivis jusqu'à la fin.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?</b> Oui. Le double insu a été respecté. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité passait en revue la progression de tous les aspects de l'étude, y compris les données de sécurité. Tous les événements primaires et secondaires étaient également jugés par un comité de sélection indépendant.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?</b> Les caractéristiques de base étaient similaires, et les patients avaient principalement reçu en thérapie initiale une héparine de bas poids moléculaire suivie d'un antagoniste de la vitamine K (AVK). Aucune information concernant les autres médicaments pris par les patients n'est donnée, mais le biais est certainement minime, puisque les patients recevant un autre antiplaquettaire ou un AINS étaient exclus de l'étude. Il manque cependant beaucoup de données permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire des deux groupes. En effet, aucune information n'est donnée quant au statut tabagique, au bilan lipidique, à la présence ou à l'absence de diabète, à la tension artérielle des patients inclus dans l'étude.
<b>Les groupes étaient-ils traités également à l'extérieur du cadre de recherche?</b> Il nous manque des données pour évaluer ce critère. En effet, les remarques émises au point précédent s'appliquent également à l'extérieur du cadre de recherche.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?</b> ASPIRE : L'aspirine entraîne une réduction statistiquement non significative de 26 % du risque de récurrence de TEV et une réduction significative de 34 % du risque d'événements vasculaires majeurs en augmentant le risque de saignement de manière non significative. Il faut traiter environ 36 patients pendant un an avec de l'aspirine à la dose de 100 mg par jour pour éviter un événement vasculaire majeur. L'avantage clinique net de l'aspirine montre une réduction statistiquement significative de 33 % de l'ensemble des événements étudiés : les TEP, les IM, les AVC, les saignements et la mortalité, toutes causes confondues. ASPIRE+WARFASA : L'aspirine entraîne une réduction statistiquement significative de 32 % du risque de récurrence de TEV et de 34 % du risque d'événements vasculaires majeurs sans augmenter le risque de saignement de manière significative. Il faut traiter 19 patients avec de l'aspirine, à la dose de 100 mg par jour, pendant une durée médiane de deux ans pour éviter une TEV et 15 patients pendant une durée médiane de deux ans pour éviter un événement vasculaire majeur.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué?</b> Les intervalles de confiance du RR sont relativement larges, très certainement en raison d'une puissance plus faible que celle prévue initialement. De plus, ils croisent la valeur de un en ce qui concerne l'objectif principal et le critère de sécurité pour l'étude ASPIRE seule. La combinaison des études ASPIRE et WARFASA présentent des intervalles de confiance plus étroits en raison de l'augmentation de la puissance et ils ne croisent la valeur de un que pour le critère de sécurité.
<b>LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?</b>
<b>Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?</b> La pertinence clinique de la question ayant mené à l'étude est indiscutable. Cependant, la population incluse est assez ciblée en ce sens que ce sont des patients qui n'ont pas d'autres indications nécessitant le recours à l'aspirine, comme la prévention secondaire d'un événement artériel, et qui ne présentent pas les facteurs de risques habituels de TEV. Cette grande sélectivité est confirmée par les difficultés de recrutement rencontrées par les chercheurs. Les résultats sont donc intéressants à utiliser en pratique mais ne pourront être appliqués qu'à une faible proportion de patients.
<b>Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?</b> Oui. La morbidité et la mortalité ainsi que la sécurité ont été évaluées. Les TEV, les événements vasculaires majeurs et les saignements ont été pris en compte. Les critères de l'ISTH ont été repris pour la définition des saignements majeurs.
<b>Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs?</b> L'étude ASPIRE seule conclut à une réduction de 17 récurrences de TEV et de 28 événements vasculaires majeurs contre cinq cas de saignements non fatals pour 1000 patients sous aspirine pendant un an. Par contre, en ce qui concerne les résultats combinés des deux études, le NNT calculé pour le critère d'évaluation principal est de 19. Au vu de ce NNT assez bas, nous pouvons considérer que l'avantage obtenu avec l'aspirine est cliniquement significatif pour la population ciblée dans ces deux études.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; AVC : accident vasculaire cérébral; IM : infarctus du myocarde; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis; NST : nombre de sujets à traiter; RR : risque relatif; TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

## Discussion

### TEV non provoquées : risque attribuable et prévention secondaire

Contrairement aux patients présentant des facteurs de risque réversibles des TEV et pour qui une thérapie anticoagulante de trois à six mois semble suffisante, les patients ayant subi une TEV non provoquée conservent un risque élevé de récurrence après l'arrêt de l'anticoagulant – d'environ 10 % la première année et 30 % après 10 ans<sup>4,5</sup>. Ces patients risquent également de développer des complications de la TVP, à savoir une extension de la thrombose, une EP ou un syndrome postthrombotique; ou des complications de l'EP : mortalité, hypertension pulmonaire chronique<sup>4,6</sup>. Le

traitement à long terme de ces patients avec un AVK est efficace pour la prévention secondaire des TEV mais présente plusieurs inconvénients<sup>3,7</sup>. En effet, un tel traitement n'a pas montré de diminution de la mortalité, il augmente le risque de saignement et présente des contraintes liées à la prise du médicament<sup>7-11</sup>. En conséquence, plusieurs patients cessent la thérapie anticoagulante après trois à six mois malgré les recommandations qui favorisent un traitement prolongé<sup>3</sup>. La poursuite du traitement à l'aspirine pourrait donc être une option intéressante pour remplacer un traitement au long cours avec un AVK. De plus, l'effet de l'aspirine sur la prévention des thromboembolies d'origine artérielle pourrait être particulièrement incitatif sachant que l'athérosclérose est un facteur de risque de thrombose veineuse non provoquée et que les patients ayant eu une TEV idiopathique

sont plus exposés au risque de développer un événement vasculaire artériel<sup>12,13</sup>.

### L'aspirine en prévention primaire et secondaire des TEV

Plusieurs études ont déjà évalué l'intérêt de l'aspirine pour la prévention des TEV. L'Antiplatelet Trialists' Collaboration et plus récemment l'étude PEP ont démontré qu'après une TEV secondaire à une chirurgie orthopédique ou à certains facteurs médicaux, par exemple une immobilisation, l'aspirine diminue le risque de récurrence de 30 à 40 %<sup>14,15</sup>. En revanche, les résultats concernant l'effet de l'aspirine pour la prévention primaire des TEV sont moins clairs. Une étude cas-contrôle a démontré une diminution significative du risque avec l'aspirine, mais une analyse secondaire d'une étude à répartition aléatoire contrôlée auprès de femmes dont la moitié prenait de l'aspirine à long terme n'a démontré qu'une faible diminution non significative du risque de récurrence dans le groupe aspirine<sup>16-17</sup>. L'analyse des résultats de l'étude ASPIRE par type d'événement thromboembolique veineux interpelle toutefois. L'aspirine montre, en effet, une faible réduction du risque relatif (14 %) et non significative ( $p = 0,50$ ) des TVP seules alors que son effet sur les EP avec ou sans TVP est plus élevé : une réduction du risque relatif de 43 % ( $p = 0,06$ ). Or les EP sont généralement des événements plus graves que les TVP et entraînent une mortalité plus importante. Cette constatation rejoint fortement celles faites dans les études ATC et PEP, où la réduction des EP sous aspirine était plus importante que celle des TVP seules, avec une signification statistique avérée<sup>14,15</sup>. Enfin, la mortalité toutes causes confondues semble similaire dans les deux groupes de l'étude ASPIRE (18 sous placebo *versus* 16 sous aspirine). Malgré la réduction des TEV, la prise d'aspirine pendant un an ne semble donc pas avoir d'effet sur la mortalité.

### Forces et faiblesses de l'étude

Les études ASPIRE et WARFASA ont permis d'évaluer l'effet protecteur de l'aspirine dans la prévention secondaire des TEV non provoquées pour les patients ayant reçu une anticoagulation initiale. Ces études présentent toutes deux plusieurs forces, principalement liées à leur protocole de recherche (multicentrique, double aveugle et analyse en intention de traiter) et au choix de critères d'évaluation pertinents qu'ils soient primaires, secondaires ou de sécurité. Bien que ces critères d'évaluation soient composés, ils forment une entité clinique cohérente qui n'empêche pas la bonne interprétation des résultats.

Une des principales faiblesses de l'étude ASPIRE est le manque de puissance liée aux difficultés de recrutement des patients : seulement 822 patients ont été inclus en huit ans alors que l'étude a été réalisée dans plus de 50 centres. La même observation s'applique à l'étude WARFASA où 403 patients ont été inclus en six ans. Par ailleurs, la proportion élevée de non-adhésion, 22 % sur toute la durée de l'étude, a probablement contribué à atténuer la différence entre les deux groupes. Cela démontre que l'applicabilité des résultats aux patients rencontrés en pratique courante n'est pas aussi élevée que celle que les auteurs auraient imaginée initialement, puisqu'ils avaient prévu d'inclure 3000 patients.

### Méta-analyse WARFASA et ASPIRE

Malgré le manque de puissance de l'étude ASPIRE, la combinaison des résultats des études ASPIRE et WARFASA

indique toutefois une diminution statistiquement significative du risque de récurrence de TEV qui semble significative d'un point de vue clinique. La réduction relative du risque de récurrence de TEV est de 32 %, et le NNT est égal à 19. Il faut donc traiter 19 patients avec une dose journalière de 100 mg d'aspirine pendant 2 ans pour éviter une récurrence de TEV.

Les protocoles de l'étude ASPIRE et WARFASA, et plus particulièrement les critères d'inclusion, étaient très similaires. Cependant, les résultats montrent que le risque de base dans le groupe témoin était plus élevé dans l'étude WARFASA (11,2 %/an) que dans l'étude ASPIRE (6,5 %/an). Ce risque de base plus élevé dans l'étude WARFASA a peut-être permis de démontrer un effet significatif de l'aspirine malgré un nombre de patients plus faible par rapport à l'étude ASPIRE. Les caractéristiques de base des patients présentées dans les deux publications sont assez limitées, et il est donc difficile de pouvoir interpréter cette différence. La proportion d'hommes était plus importante dans l'étude WARFASA, ce qui a pu augmenter le risque de base, mais à l'inverse, la moyenne d'âge était par contre plus élevée, alors qu'un âge inférieur à 50 ans est un facteur de risque de récurrence des TEV, repris dans le score DASH1<sup>8</sup>.

Malgré les résultats des études ASPIRE et WARFASA, certaines questions restent sans réponse. La durée optimale d'utilisation de l'aspirine n'est pas connue, tout comme le délai entre l'arrêt de l'anticoagulant et l'instauration de l'aspirine. Dans l'étude ASPIRE, ce délai présentait une médiane de sept jours. Enfin, il serait intéressant de pouvoir sélectionner le traitement le plus adéquat (aspirine, poursuite de l'AVK ou d'un inhibiteur du facteur Xa, pas de traitement) sur la base d'une évaluation individuelle du rapport avantages/risque, ce qui n'est pas encore possible à l'heure actuelle.

### Conclusion

Avant d'instaurer l'aspirine comme traitement d'un patient qui a présenté une TEV non provoquée, il est important de s'assurer que le patient ait reçu une thérapie anticoagulante efficace pendant au minimum trois mois pour éviter un risque de récurrence précoce. En effet, le risque est d'autant plus élevé que la durée de la thérapie anticoagulante est courte<sup>19</sup>. Pour les patients qui souhaitent ensuite arrêter l'anticoagulant, l'instauration d'une dose journalière de 100 mg d'aspirine diminue d'un tiers la récurrence des TEV en augmentant de façon non statistiquement significative le risque de saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs. Par ailleurs l'aspirine permet également de diminuer les événements vasculaires artériels et contribue ainsi à atténuer le pic des récurrences thrombotiques à l'arrêt de l'anticoagulant oral<sup>19,20</sup>. De plus, l'aspirine est peu chère et ne nécessite pas de monitoring; elle constitue donc une bonne solution de remplacement aux anticoagulants oraux même si elle reste moins efficace que ces derniers pour la prévention des récurrences des TEV (les AVK diminuent de 60 % ce risque). L'aspirine pourrait donc être une option thérapeutique durant la première année postérieure à une TEV non provoquée après une durée minimale de trois mois de traitement par un anticoagulant, au moment où le risque de récurrence est le plus important. Un des objectifs futurs dans ce domaine sera très certainement de déterminer la durée optimale d'utilisation de l'aspirine.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P et coll. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.
2. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M et coll. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism (WARFASA study). *N Engl J Med* 2012;366:1959-65.
3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et coll. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: ACCP guidelines. *Chest* 2012;141(suppl. 2):e419S-94.
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et coll. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R et coll. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Haematologica* 2007;92:199-205.
6. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:235-42.
7. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR et coll. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
8. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria mg, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M et coll. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
9. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et coll. Extended oral anticoagulation therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
10. Linkins LA, Choi PT and Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
11. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et coll. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
12. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA et coll. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
13. Green D. Risk of future arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:259-66.
14. Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-46.
15. Pulmonary embolism prevention (PEP) trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
16. Lacut TK, van der Maaten J, Le Gal G, Cornily G, Mottier D, Oger E. Antiplatelet drugs and risk of venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Haematologica* 2008;93:1117-8.
17. Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ et Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147:525-33.
18. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S et coll. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019-25.
19. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012;367:2039-41.
20. Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.