

Introduction

- **Les événements thrombotiques sont fréquemment décrits lors d'une infection à la COVID-19 et l'aspirine de part ses propriétés antiagrégant plaquettaire pourrait avoir des effets bénéfiques, en particulier sur les issues fatales.**
- **Définition du problème :** quel est l'effet de l'exposition à l'aspirine sur la mortalité liée au COVID-19 ?
- **Hypothèse à évaluer :** l'aspirine pourrait avoir un effet favorable sur la COVID-19.

Etat de l'art

- Méta-analyse par Salah HM et al. (1), n'a montré aucun effet de l'aspirine sur la mortalité dans la COVID-19, mais sur la base de seulement 3 études observationnelles et sans tenir compte des résultats ajustés.
- Méta-analyse par Martha JW et al. (2) indique une diminution de risque de décès chez les patients sous aspirine sur la base de 6 études.

(1) Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. Am J Cardiol. 2021;142:158-9.
(2) Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. Am J Cardiol. 2021;142:158-9.

Méthodes

- **Exposition :** Aspirine (quelque soit la dose), avant l'inclusion et présent à l'inclusion, y compris formes à libération prolongée.
- **Evénements :** Décès.
- **Revue systématique**
 - Identification de toutes les publications mentionnant COVID-19 dans le titre et aspirine (tous les champs) dans Pubmed Medline, Clinicaltrials.gov et Google Scholar au 06/06/2021
 - Sélection des articles sur la base des résumés puis des textes complets
 - Seuls articles mentionnant les éléments suivants ont été retenus
 - nombre de sujets exposés à l'aspirine et nombre de témoins,
 - fréquence de l'événement,
 - mesure d'association (risque relatif, rapports de risque ou rapports de cotes), avec intervalles de confiance,
 - méthode utilisée pour l'ajustement ou l'appariement

Seules les études présentant des analyses ajustées ou appariées et tenant compte à minima de l'âge et des maladies concomitantes ont été incluses pour minimiser le biais d'indication. Les études concernant les mineurs n'ont pas été retenues (mortalité négligeable).

Méta-analyse

- Analyse conduite avec Review Manager Version (RevMan) 5.4
- Effet global – rapport de cotes (*Odds Ratio*) et son intervalle de confiance (CI) à 95% – obtenu en calculant la moyenne des effets mesurée dans les études incluses, pondérée par l'inverse de leur variance selon
 - Un modèle à effet aléatoire
 - Un modèle à effet fixe
- L'hétérogénéité a été évaluée selon la valeur de I² générée par RevMan
- La présence d'un potentiel biais de publication a été évaluée à partir d'un *funnel plot*

Résultats

Revue systématique

- Sur 98 155 articles identifiés dans Pubmed Medline citant COVID-19 dans leur titre
 - 87 mentionnaient aspirine dont 28 dans le titre
 - 23 mentionnaient décès ou mortalité
- Sur 20 études identifiées dans Clinicaltrials.gov aucune n'a fourni de résultats exploitables
- Aucune étude supplémentaire n'a été identifiée via Google Scholar
- Au total, 9 articles avec des données exploitables ont été retenus (Tableau 1) pour un total de 14 989 patients exposés à l'aspirine et 15 857 patients non exposés

Tableau 1. Caractéristiques des 9 études incluses dans la méta-analyse.

Study author	Study type	Controls	Events	Exposed	Exposed Events	OR* [95%CI]
Alamdari NM, et al.	C+, Adj	459	63	53	9	1.23 [0.58-2.61]
Chow JH, et al.	C+, Adj	314	73	98	26	0.53 [0.31-0.90]
Liu Q, et al.	C+, PS-M	24	10	24	1	0.19[0.05-0.78]
Meizlich ML, et al.	C+, PS-M	319	N/A	319	N/A	0.52 [0.34-0.81]
Merzon E, et al.	C+ Adj	112	7	21	1	0.36 [0.02-0.85]
Osborne TF, et al.	C+ PS-M	6814	437	6814	170	0.38 [0.32-0.46]
Recovery	C+ open RCT	7541	1299	7351	1222	0.96 [0.89-1.04]
Sahai A, et al.	C+ PS-M	248	38	248	33	0.85 [0.51-1.41]
Yuan S, et al.	C+ Adj	131	29	52	11	0.94 [0.41-2.17]

C+ Patients positive for Covid-19; Adj: adjusted cohort study; PS-M propensity score matched cohorts; RCT randomized clinical trial
* Odds ratios as reported in publications; N/A numbers not provided.

Méta-analyse

- L'exposition à l'aspirine était associée à un taux de mortalité réduit selon le modèle à effet aléatoire (Figure 1) : OR = 0.63, 95%CI [0.40-0.99] ; et le modèle à effet fixe (Figure 2) OR = 0.76, 95%CI [0.71-0.81], avec dans les 2 cas une hétérogénéité élevée I² = 94%

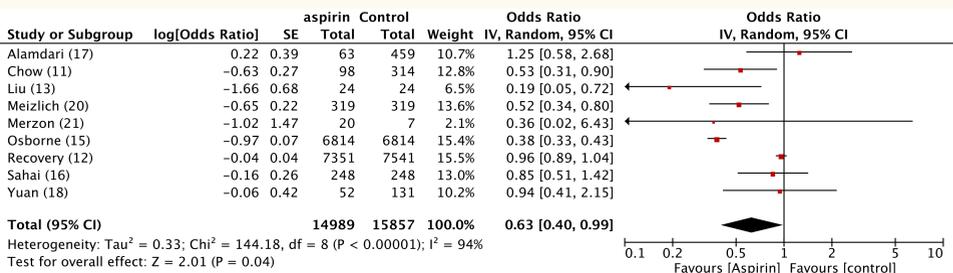


Figure 1. Forest plot of aspirin and COVID-19 associated deaths; Inverse variance, random effects model.

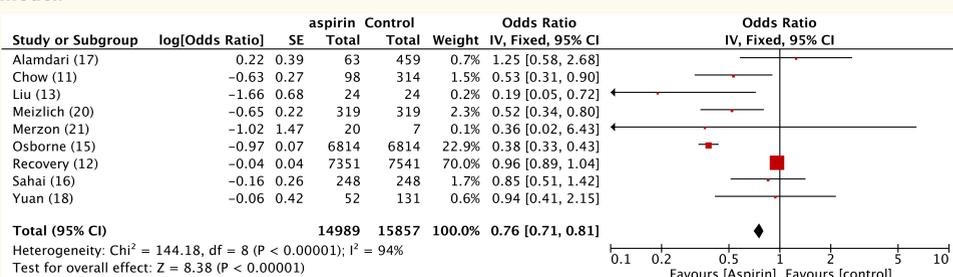


Figure 2. Forest plot of aspirin and COVID-19 associated deaths; Inverse variance, fixed effects model.

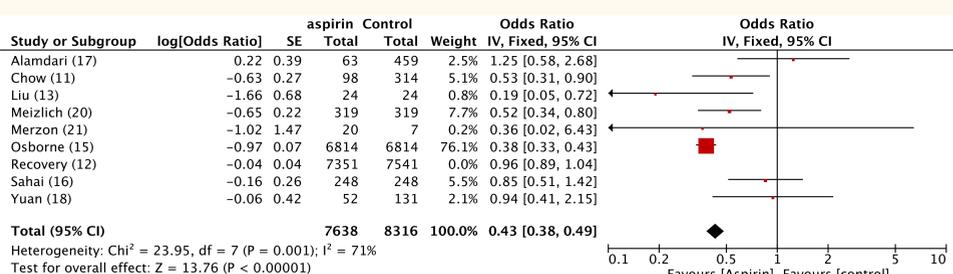


Figure 3. Forest Plot of aspirin in COVID-19 associated deaths, excluding the Recovery trial. Inverse variance, random effects model.

Analyses de sensibilité

- En excluant l'étude *Recovery*, l'OR diminue (0.43 [0.38-0.49]) mais l'hétérogénéité reste importante I² = 71% (Figure 3)
- En excluant les 2 études avec les effectifs les plus larges (*Recovery* et *Osborne TF, et al.*), l'OR reste stable par rapport au modèle initial (OR = 0.66 [0.47-0.93]), mais l'hétérogénéité diminue (I² = 38%)

Funnel plot

- Aucun biais de publication évident n'est indiqué par le Funnel plot

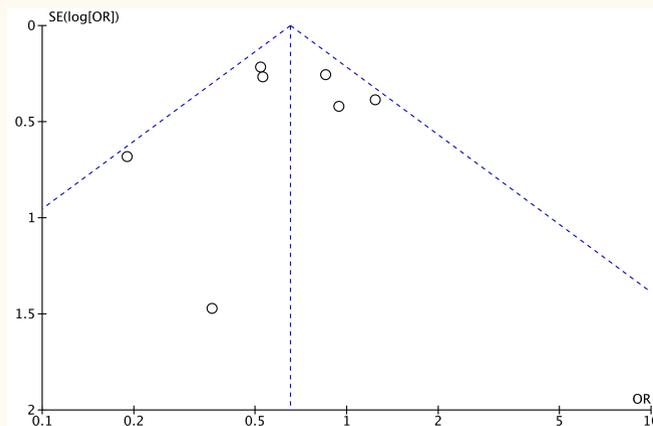


Figure 4. Funnel plot for meta-analysis of studies of COVID-19 deaths in patients exposed to aspirin.

Conclusion

L'utilisation de l'aspirine est associée à un risque de décès plus faible dans le cadre de la COVID-19. Un essai clinique serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse et s'affranchir de biais potentiels.

Quelques éléments de discussions

- *Recovery* a prépublié que l'attribution aléatoire d'aspirine n'améliorait pas les résultats des patients atteints de COVID-19, chez les patients n'ayant jamais utilisé d'aspirine et sans indication ou contre-indication formelle.
- En excluant *Recovery* de la méta-analyse, les résultats montrent un taux d'événements plus faible chez les patients utilisant de l'aspirine que dans la méta-analyse initiale.
- L'absence apparente d'effet de l'aspirine dans *Recovery* pourrait s'expliquer par le fait que contrairement aux patients inclus dans les études observationnelles exposés à l'aspirine pour une indication non-covid, les patients randomisés dans l'*open-label trial Recovery* n'y avaient jamais été exposés préalablement et n'y sont pas exposés dans le cadre d'une indication formelle.
- Cela peut restreindre à la fois les conclusions de *Recovery* et de la méta-analyse
 - Les patients COVID-19 non traités par aspirine avant le diagnostic peuvent ne pas bénéficier de l'ajout d'aspirine et avoir un risque de saignement plus élevé.
 - Les patients sous aspirine au moment du diagnostic semblent avoir un risque de décès plus faible que les patients non exposés, compte tenu de divers facteurs de confusion.
- Il semblerait préférable de ne pas arrêter l'aspirine chez les patients qui ont une indication non-covid, mais potentiellement inutile d'en ajouter s'ils n'en ont pas.



Copies of this poster obtained through QR Code are for personal use only and may not be reproduced without permission from DSVR® and the author of this poster.

www.bordeauxpharmacoepi.eu

*nicolas.thurin@u-bordeaux.fr