

L'utilisation de l'aspirine à faible dose chez les femmes pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires; une autre preuve à la différence entre les sexes

Judith Marin

Titre de l'article : A randomized trial of low-dose Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-304.

Auteurs : Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et coll.

Commanditaires : Des agences fédérales américaines ont subventionné cette étude, la compagnie Bayer ne fournissant que l'acide acétylsalicylique (AAS) et le placebo correspondant.

Cadre de l'étude : Entre septembre 1992 et mai 1995, plus de 1,7 million de lettres d'invitation pour la participation à l'étude ont été envoyées à des femmes travaillant dans le domaine de la santé. Sur ce nombre, 453 787 ont retourné leur questionnaire. Au total, 65 169 femmes ont été admissibles à l'étude.

Devis : Essai clinique à double insu randomisé contrôlé avec l'intention de traiter.

Patients : Les critères d'inclusion pour l'étude étaient les suivants :

1. Femme dont l'âge était équivalent ou supérieur à 45 ans.
2. Aucune histoire médicale personnelle de maladie coronarienne, de maladie cérébrale vasculaire, de cancer (à l'exception d'un cancer de la peau autre que mélanome).
3. Prise d'AAS, anti-inflammatoire non stéroïdien (incluant inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2) moins d'une fois par semaine.
4. Aucune prise d'anticoagulant ou de corticostéroïde.
5. Prise de suppléments vitaminiques A, E ou b-carotène moins d'une fois par semaine.

Critères d'exclusion : Aucun.

Interventions : Pendant les trois premiers mois, les patientes admissibles ont reçu un placebo afin de permettre d'évaluer leur degré d'observance à long terme. Après ces trois mois, 38 876 femmes admissibles avaient une bonne observance à leur traitement. Ces femmes ont

été réparties aléatoirement dans le groupe devant prendre l'aspirine 100 mg aux deux jours ou dans le groupe placebo. Un suivi annuel de la médication, de l'observance, de l'apparition d'effets secondaires, de l'occurrence d'événements cardiovasculaires majeurs et des facteurs de risque a été fait sur une période de dix ans.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs, incluant l'incidence d'infarctus du myocarde (IM) non fatals, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals et de mortalité d'origine cardiovasculaire dans le groupe AAS, en comparaison au groupe placebo.

Résultats : Lors du suivi, 447 événements cardiovasculaires majeurs sont survenus dans le groupe aspirine contre 552 pour le groupe placebo, ce qui représente une diminution du risque relatif de 9 % (risque relatif (RR) : 0,91; intervalle de confiance de 95 % (IC 95 %), 0,80 à 1,03), c'est-à-dire non statistiquement significative. Il n'y a pas eu de diminution significative du risque d'IM fatals ou non fatals (RR : 1,02; IC 95 %, 0,84 à 1,25) ni de mortalité de cause cardiovasculaire (RR : 0,95; IC 95 %, 0,74 à 1,22). Par ailleurs, on a noté une diminution du risque relatif de 17 % (RR : 0,95; IC 95 %, 0,69 à 0,99) en ce qui a trait aux AVC chez les femmes prenant l'aspirine. L'effet de l'AAS sur les risques d'AVC a été observé dès le début de l'étude, et cette diminution du risque s'est maintenue tout au long du suivi. Chez les femmes âgées de plus de 65 ans, la prise d'AAS a réduit de façon statistiquement significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (RR : 0,74; IC 95 %, 0,59 à 0,92), le risque d'AVC ischémique (RR : 0,70; IC 95 %, 0,49 à 1,00), ainsi que le risque d'IM (RR : 0,66; IC 95 %, 0,44 à 0,97). En ce qui a trait à l'innocuité de la thérapie à base d'AAS à faible dose, un nombre plus important d'effets secondaires a été observé dans le groupe d'AAS.

Conclusion : Une thérapie prophylactique primaire chez les femmes à base d'aspirine à faible dose diminue le risque d'AVC, sans affecter le risque d'IM ou de décès associé aux maladies cardiovasculaires.

Judith Marin, B. Pharm., M. Sc., est étudiante au programme de Pharm. D. à la Faculté de sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique de PHARMACTUEL.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patientes ont-ils été assignées de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI, il s'agit d'un essai randomisé à double insu contrôlé par placebo.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	Les données de morbidité et de mortalité étaient disponibles chez 97,2 % et 99,4 % des patientes, respectivement. La durée moyenne de suivi était de 10,1 ans (intervalle : 8,2-10,9 ans).
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient réparties de façon aléatoire (intention de traiter)?	Toutes les analyses primaires ont été effectuées sur la base de l'intention de traiter. Les auteurs ont également fait une sous-analyse pour les patientes rapportant être adhérentes (prise de plus des 2/3 des comprimés par année).
L'intervention a-t-elle été à « l'insu » des patientes, des médecins et du personnel impliqués?	On rapporte un devis à double insu. De plus, le traitement reçu par la patiente était également inconnu du personnel effectuant la revue des dossiers médicaux.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Voir tableau I
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Voir tableau I

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patientes?	OUI. Toutefois, il est important de noter que plus de 80 % des patientes incluses dans l'étude avaient un risque de maladies coronariennes à 10 ans inférieur à 5 %.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	OUI, mais peu d'accent a été mis sur le côté innocuité de la thérapie.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI, les variables évaluées sont des variables cliniques valables, et non des variables intermédiaires. Toutefois, il aurait été intéressant d'avoir ciblé une population à risque de maladies coronariennes supérieur ou égal à 6 % par 10 ans.

Tableau I : Résumé des résultats

Variables	Groupe AAS (n=19 934)	Groupe Placebo (n=19 942)	Risque relatif (Intervalle de confiance de 95 %)
Variables cardiovasculaires			
Nombre d'événements cardiovasculaires majeurs	477	522	0,91 (0,80-1,03)
Nombre d'accidents vasculaires cérébraux	221	266	0,83 (0,69-0,99)
Nombre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques	170	221	0,76 (0,63-0,93)
Nombre d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques	51	41	1,24 (0,82-1,87)
Nombre d'accidents vasculaires cérébraux non fatals	198	244	0,81 (0,67-0,97)
Nombre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires	186	238	0,78 (0,64-0,94)
Nombre d'infarctus du myocarde	198	193	1,02 (0,84-1,25)
Nombre de morts de nature cardiovasculaire	120	126	0,95 (0,74-1,22)
Nombre de morts, toutes causes confondues	609	642	0,95 (0,85-1,06)
Variables d'innocuité			
Nombre de cas de saignements gastro-intestinaux	910	751	1,22 (1,10-1,34)
Nombre de cas de saignements gastro-intestinaux nécessitant une transfusion	127	91	1,40 (1,07-1,83)
Nombre de cas d'ulcère peptique	542	413	1,32 (1,16-1,50)
Nombre de cas d'hématurie	3 039	2 879	1,06 (1,01-1,12)
Nombre de cas d'épistaxis	3 801	3 321	1,16 (1,11-1,22)

Discussion

Depuis les 30 dernières années, le taux de mortalité associée aux maladies coronariennes a diminué d'environ 25 %; cette observation peut être expliquée en partie par l'implantation de mesures préventives primaires contre les maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire l'adoption d'un traitement chez une personne ayant certains facteurs de risque mais ne manifestant aucun symptôme clinique de cette maladie¹. En plus des facteurs de risque déjà bien établis comme l'hypertension, l'usage de la cigarette, l'hypercholestérolémie et un mode de vie sédentaire, les maladies cardiovasculaires ont été associées à l'activité plaquettaire et à l'inflammation vasculaire².

Dans le même ordre d'idées, le groupe *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recommandait, en 2002, l'utilisation d'AAS, un agent à propriété antiplaquettaire et anti-inflammatoire, à titre de prophylaxie primaire contre les maladies coronariennes chez tous les adultes ayant un risque de maladies cardiovasculaires à 5 ans supérieur ou égal à 3 %³. Les quelques études publiées soutenant l'utilisation de l'AAS à titre de thérapie de prophylaxie primaire ont démontré une diminution de 15 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs ainsi qu'une diminution de 32 % du risque d'IM non fatals en faveur du groupe recevant l'AAS⁴. Toutefois, ces études n'ont jamais démontré que l'AAS diminue le taux de mortalité associée aux maladies cardiovasculaires⁵.

Bien que les résultats du *Nurse Health Study Cohort*, une étude basée sur l'observation, démontrent un effet de l'AAS chez les femmes du même ordre que celui observé chez les hommes⁵, l'impact de cette thérapie préventive chez la femme a été questionné, puisque seulement deux des cinq essais cliniques randomisés à ce sujet incluaient des sujets féminins⁴. De plus, certaines études auraient suggéré une différence entre les genres dans le métabolisme des salicylates⁶. Enfin, certaines incertitudes demeurent toujours concernant l'impact des thérapies hormonales sur le risque de maladies cardiovasculaires⁶.

L'étude à double insu randomisée contrôlée *Women's Health Study* a été entreprise afin de répondre à cette problématique. Cette étude factorielle deux-par-deux avait pour objectif d'évaluer les risques et les bénéfices associés à la prise d'AAS à faible dose (100 mg tous les deux jours) pour une moyenne de 10 ans. Les auteurs de l'étude *Women's Health Study* ont conclu qu'une thérapie prophylactique primaire chez les femmes à base d'aspirine à faible dose diminue le risque d'AVC, sans affecter le risque d'IM ou de décès associé aux maladies cardiovasculaires. Toutefois, il est important de prendre quelques points en considération. Tout d'abord, cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour démontrer une réduction de mortalité ou de l'incidence d'IM entre ces deux groupes, le calcul de la taille d'échantillon étant basé uniquement sur une variable composée du taux de mortalité due à des

événements cardiovasculaires, du taux d'IM non fatal et du taux d'AVC non fatal. Il serait donc un peu prématuré de conclure que l'AAS n'a aucun impact sur la mortalité ou sur le taux d'IM. De plus, un débat demeure toujours sur la dose appropriée d'AAS permettant un effet cardioprotecteur adéquat chez les femmes. L'étude *Women's Health Study* a présenté des résultats pour une dose d'AAS de 100 mg tous les deux jours. Bien que cette dose eût été associée à une réduction des niveaux sanguins de thromboxane et de prostaglandine, les résultats de l'étude *Primary Prevention Project trial*⁷ ont démontré qu'une dose quotidienne d'AAS de 100 mg prévenait le risque d'IM chez les femmes et chez les hommes.

Une deuxième étude, *Hypertension Optimal Trial*, a démontré qu'une dose quotidienne d'AAS de 75 mg était efficace chez les hommes à titre de prophylaxie primaire des maladies cardiovasculaires, mais ne l'était malheureusement pas chez les femmes⁸. Donc, la dose appropriée d'AAS pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez la femme demeure inconnue. Cependant, il est également important de considérer que la faible dose d'AAS utilisée dans la *Women's Health Study* a augmenté de façon importante le risque de saignements gastro-intestinaux dans ce groupe. Lorsque calculé, alors 454 femmes devraient prendre ce traitement pour éviter un AVC et une femme serait victime de saignements gastro-intestinaux par tranche de 125 femmes recevant cette thérapie, ce qui nous démontre que les risques associés à cette faible dose d'AAS ne sont pas négligeables. De plus, bien que l'étude n'eût pas la puissance pour démontrer des résultats significatifs, une augmentation du nombre d'AVC hémorragiques a été notée dans le groupe d'AAS.

Finalement, en se basant sur les recommandations du groupe USPSTF, plus de 80 % des patientes n'auraient pas dû recevoir d'AAS à faible dose à titre de prophylaxie primaire des maladies cardiovasculaires, puisque leur risque calculé de maladies coronariennes à 10 ans était inférieur à 6 %. Bien que des analyses subséquentes n'aient pas démontré de changement dans les résultats chez les patientes à risque plus élevé de maladies coronariennes, le petit nombre de patientes comprises dans cette catégorie ne permet aucune conclusion à ce sujet. De plus, il est important de considérer qu'une diminution du taux d'IM n'a été démontrée que chez les femmes de 65 ans, une population à risque plus élevé de maladies cardiovasculaires.

En conclusion, beaucoup d'incertitude demeure concernant l'effet potentiel ainsi que la dose appropriée d'AAS à adopter pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, autant chez l'homme que chez la femme. Toutefois, bien qu'une dose d'AAS de 100 mg tous les deux jours ne semble avoir aucun impact sur l'incidence d'IM chez une population féminine à faible risque d'événements coronariens, cette dose a démontré un avantage en ce qui a trait au risque d'AVC chez cette population, avec comme conséquence d'augmenter également

le risque de saignements gastro-intestinaux. Toute décision concernant l'ajout d'AAS à titre de prophylaxie primaire des maladies cardiovasculaires demande que les risques et les bénéfices potentiels soient pesés pour un patient particulier. Tout compte fait, tout nous laisse croire que la saga entourant l'utilisation d'antiplaquettaire en prophylaxie primaire des maladies cardiovasculaires n'est pas terminée.

Pour toute correspondance :
Judith Marin
Candidate Pharm. D. Program
University of British Columbia
Faculty of Pharmaceutical Sciences
2146 East Mall
Vancouver, BC, V6T 1Z3
Courriel : jmarin@interchange.ubc.ca

Références

1. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW et coll. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-42.
2. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et coll. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance for Framingham: A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998;97:876-87.
3. U.S Preventive Services Task Forces. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:155-6.
4. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
5. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B et coll. A prospective study of Aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;266:521-7.
6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et coll. A randomized trial of low-dose Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
7. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice *Lancet* 2001;357:89-95.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof SG, Elmfeldt D, Julius S et coll. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:755-62.

FORMATION CONTINUE

24 et 25 avril 2006 — 16^e Congrès du Réseau de soins palliatifs du Québec — Une histoire de passages

• Lieu : Centre des congrès et Hôtel Hilton, Québec • Renseignements : Pluri Congrès, tél. : (450) 652-0918



5 mai 2006 — Journée Gériatrie

• Lieu : Hôtel Delta, Trois-Rivières • Renseignements : A.P.E.S., tél. : (514) 286-0776

• Programme : www.apesquebec.org/formation

18 mai 2006 — Journée des séminaires des résidents de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

• Lieu : pavillon Jean-Coutu de l'Université de Montréal • Renseignements : Nathalie Turgeon (nathalie.turgeon@umontreal.ca), tél. : (514) 343-6111, poste 1 3624. Cette journée se déroulera de 8 h 30 à 16 h.

23 mai 2006 — 16^e Journée de Pharmacothérapie du CHU Sainte-Justine

• Lieu : Écoles des Hautes Études Commerciales (HÉC), 3000 chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal
• Coût: 125\$ (pharmaciens et autres professionnels); 60\$ (étudiants en pharmacie et résidents)
• Date limite d'inscription: 15 mai 2006 • Renseignements : Carole Simard ou Hélène Roy (514-345-4603)

15 au 17 juin 2006 — 15^e Symposium de cardiologie interventionnelle

• Lieu : Vieux-Montréal, conférences et retransmission au Théâtre Centaur.
• Renseignements : www.mhi.interv.org ou cardio2006@jpd.com

12 au 16 août 2006 — Assemblée générale annuelle de la Société canadienne des pharmaciens hospitaliers (SCPH)

• Lieu : Le Centre Sheraton Montréal • Renseignements : www.cshp.ca/events/cshpEvents_e.asp