

L'aspirine est inefficace en prévention primaire de la maladie cardiovasculaire chez le diabétique



jacinte.chenevert.1@ulaval.ca
patrice.savard.1@ulaval.ca

Article de référence

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et coll. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br Med J*, octobre 2008; 337:1840-50.

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. Sivenius J, et coll. Effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992; 23:851-4.
3. Nicolucci A, et coll. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes. *Eur Heart J* 2007; 28:1925-7.
4. Sannuganathan PS, et coll. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease. *Heart* 2001; 85:265-71.
5. Bhattacharyya OK, et coll. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *CMAJ* 2008; 179: 920-6.
6. Ogawa H, et coll. JPAD Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
7. De Berardis G, et coll. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention trial in diabetes (ACCEPT-D). *Trials* 2007; 8:21.
8. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *JAMA* 2008; 300(18):2180-1.

Tous les textes de **Critique et pratique** sur Internet

<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/cep>

RÉSUMÉ

Objectifs

Comparer l'efficacité et l'innocuité de l'aspirine et des antioxydants, seuls ou en combinaison, à celles d'un placebo en prévention primaire de la maladie cardiovasculaire (MCV) chez des patients diabétiques (types 1 et 2) ayant une atteinte artérielle périphérique asymptomatique.

Conception

Essai clinique multicentrique randomisé de type factoriel contre placebo réalisé à double insu.

Contexte

Seize centres hospitaliers et 188 groupes de médecine de première ligne en Écosse, entre novembre 1997 et juillet 2001 avec un suivi médian de 6,7 ans.

Participants

En tout, 1276 adultes diabétiques de type 1 ou 2 âgés de plus de 40 ans et ayant un indice de pression cheville-bras inférieur à 1,0 en l'absence de symptômes cardiovasculaires (prévention primaire). Étaient exclus les patients ayant les caractéristiques suivantes : manifestations cliniques de MCV avant l'entrée dans l'étude, aspirine ou antioxydants pris régulièrement avant la randomisation, contre-indication de l'aspirine, maladie limitant l'espérance de vie, malformation cardiaque congénitale, trouble psychiatrique et incapacité de fournir un consentement.

Interventions

Les participants ont été répartis au hasard en quatre groupes : 1) aspirine 100 mg die + antioxydants die (n = 320); 2) aspirine 100 mg die + placebo (n = 318); 3) antioxydants die + placebo (n = 320); 4) double placebo (n = 318).

Principales mesures de résultats

Deux issues principales ont été évaluées : 1) décès par infarctus ou accident vasculaire cérébral (AVC), OU infarctus ou AVC non mortels, OU amputation au-dessus de la cheville pour ischémie critique du membre; 2) décès par infarctus ou AVC.

Résultats

Aucune différence significative n'a été observée entre les participants des groupes recevant de l'aspirine et ceux recevant un placebo tant pour la première issue principale (respectivement 18,2 % versus 18,3 %; rapport de risques [RR] 0,98; IC 95 % 0,76-1,26) que pour la mortalité par infarctus ou AVC (6,7 % versus 5,5 %; RR 1,23; IC 95 % 0,79-1,93). Des résultats similaires ont été obtenus avec les antioxydants. Aussi, aucune interaction entre l'aspirine et les antioxydants n'a été observée.

Conclusion

Cet essai clinique n'appuie pas l'utilisation de l'aspirine ou des antioxydants seuls ou en combinaison en prévention primaire d'événements cardiovasculaires mortels ou non chez une population diabétique.

COMMENTAIRE

Pertinence de l'étude

Les patients diabétiques sont considérés comme à haut risque de MCV même lorsqu'ils n'en ont jamais eu les manifestations cliniques. À ce titre, l'aspirine fait habituellement partie des médicaments préventifs que nous leur conseillons. **Mais avons-nous vraiment raison de le faire ?**

Importance des résultats

Cette étude montre qu'en prévention primaire chez les patients diabétiques, ni l'aspirine ni les antioxydants n'ont réduit l'incidence des événements cardiaques ou vasculaires graves. Par contre, les effets secondaires observés n'ont pas augmenté avec ces médicaments comparativement au placebo.

La puissance de l'étude pour l'issue principale composée (la probabilité d'observer une différence s'il en existe vraiment une) était par contre moindre que celle souhaitée au départ (73 % vs 80 %). L'intervalle de confiance de 95 % entourant le résultat de l'issue principale dans la comparaison aspirine contre placebo (0,76 à 1,26) exclut de justesse la réduction relative ciblée au départ comme cliniquement significative (réduction relative de 25 %). En ce sens, l'essai clinique apparaît réellement négatif, du moins selon les spécifications initiales des auteurs. Certains prétexteront cependant qu'une différence cliniquement significative est bien inférieure à ce 25 %. La puissance était aussi insuffisante pour évaluer les conséquences sur les effets secondaires graves tels que l'hémorragie digestive.

Critique de la méthodologie

La méthodologie de cette étude est rigoureuse. D'abord, la randomisation a été effectuée à l'aide d'un ordinateur, et les groupes de traitement se sont avérés bien similaires. Deuxièmement, les médicaments actifs étaient comparés à des placebos d'apparence identique, et la médication a été distribuée à l'insu des médecins de première ligne, des infirmières et des patients. En troisième lieu, la taille de la population requise et la différence minimale souhaitée ont été déterminées d'avance. Enfin, très peu de patients ont été perdus au suivi ou ont retiré leur consentement (sept patients) et les participants ont tous été analysés en fonction du groupe auquel ils avaient été assignés (intention de traiter).

Quelques faiblesses méritent d'être soulignées. Premièrement, beaucoup moins d'événements que prévu sont survenus durant l'étude (observé : 2,9; prévu : 8 patients-année) et moins de patients que prévu ont été recrutés (1276 vs 1600). Cela explique la puissance plus faible que celle prévue au départ. Mais pourquoi y a-t-il une si faible incidence de maladie coronarienne au sein de la population à l'étude ? Bien que brièvement discutée, cette situation découle probablement des autres interventions permises mais non comptabilisées lors de l'étude (par exemple, la prescription de statines). De plus, les auteurs ont préféré utiliser un indice cheville-bras plus élevé que celui habituellement employé comme marqueur d'atteinte vasculaire (< 1,0 vs < 0,90). Les chercheurs justifient leur décision par le fait que l'indice cheville-bras est souvent plus élevé chez les patients diabétiques, mais le pouvoir prédictif d'une atteinte coronarienne future de cette valeur seuil n'a pas été validé. En deuxième lieu, il aurait été pertinent, au moins à titre exploratoire, d'ajouter des analyses de sous-groupes selon les autres facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique tels qu'hyperlipémie, hypertension et tabagisme. Enfin, la prise du traitement n'a pas été optimale avec 14 % d'arrêt après un an et 50 % à cinq ans. Ceci peut en partie expliquer l'absence de différences entre les groupes. Il est par contre probable que cela reflète l'adhérence des patients « ordinaires », c'est-à-dire ceux qui ne sont pas traités dans le cadre d'une étude de recherche.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

L'utilisation d'antiplaquetaires est reconnue comme bénéfique en prophylaxie secondaire chez le patient diabétique ayant des antécédents de maladie coronarienne ou de maladie vasculaire athérosclérotique périphérique^{1,2}. En prévention primaire, les résultats divergent^{3,4}. La recommandation du récent *Guide de pratique 2008* de l'Association canadienne du diabète⁵ indiquant que l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire devrait être fondée sur le jugement clinique [Grade D, Consensus] reflète cette incertitude.

Avec les résultats négatifs de cette étude et ceux d'un autre essai clinique randomisé mené au Japon et publiés tout récemment⁶, la place de l'aspirine en prévention primaire chez le diabétique doit être sérieusement remise en question. À la lumière des données actuelles, il est prudent de considérer surtout les autres facteurs de risque de MCV avant de prescrire un traitement préventif comportant de l'aspirine chez le patient diabétique. Toutefois, si l'on tient compte des limites des études disponibles, ce sont deux essais randomisés en cours (études ASCEND et ACCEPT-D, auxquelles participent au total plus de 15 000 patients)⁷ qui, espérons-le, devraient clore le débat sur l'aspirine en prophylaxie primaire chez le diabétique⁸.



Décision



Équilibre



Points forts



Points faibles

CONTRIBUTION À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Cette étude indique que l'aspirine n'apporte pas de bénéfices chez les diabétiques porteurs d'une maladie artérielle asymptomatique et que son utilisation ne devrait pas être fondée uniquement sur le fait qu'un patient est diabétique.

Échelle de confort décisionnel

