HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR DE MONTRÉAL
CENTRE DE RECHERCHE
HSCM *Doués pour la vie*

AFFILIÉ À
Université de Montréal

UTILISATION DE L'ASPIRINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE DE LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE EN IRC: ÉTAT DE LA SITUATION AU QUÉBEC

MYRIAM KHALILI, R3
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Fanny Lepeytre[1]MD, Jason Robert Guertin[2,]PhD, Rémi Goupil[1] MD,
Stéphan Troyanov[1]MD, Josée Bouchard[1] MD, François Madore[1] MD

1Faculté de médicine, Université de Montréal, QC
2Faculté de médicine et centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, QC

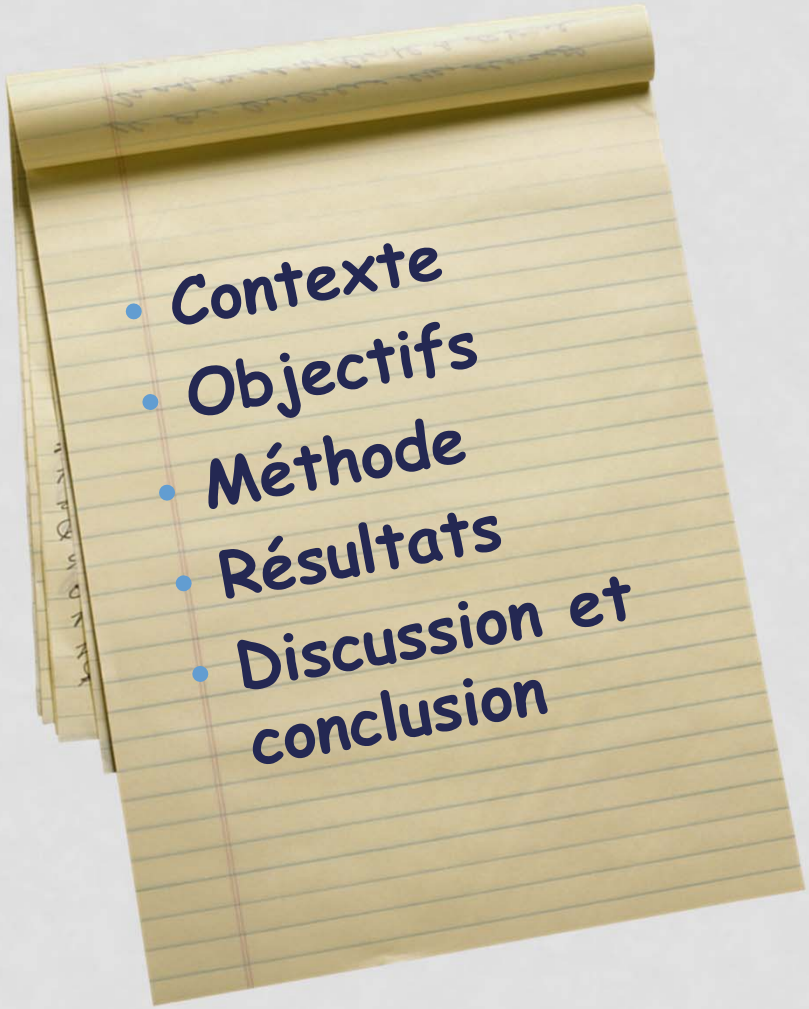
DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

■ **Je n'ai pas établi de relation avec une organisation à but lucratif ou sans but lucratif**

❑ **J'ai établi des relations avec une organisation à but lucratif ou sans but lucratif**

Nature des relations	**Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif**
Les paiements directs incluant les honoraires	
La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers	
Le financement de subventions ou d'essais cliniques	
Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil	
Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative	

PLAN DE LA PRÉSENTATION



CONTEXTE

MALADIE CARDIOVASCULAIRE

- **1ère cause de mortalité** dans le monde (WHO 2017)
- Au Canada, **65 329** décès attribuables à la MCV en 2015

Leading causes of death, by sex (Both sexes)

	2015		
	Both sexes		
	rank	number	%
Total, all causes of death	**...**	**264,333**	**100.0**
Malignant neoplasms (cancer)	1	77,054	29.2
Diseases of heart (heart disease)	2	51,534	19.5
Cerebrovascular diseases (stroke)	3	13,795	5.2
Chronic lower respiratory diseases	4	12,573	4.8
Accidents (unintentional injuries)	5	11,833	4.5
Diabetes mellitus (diabetes)	7	7,172	2.7
Alzheimer's disease	8	6,587	2.5
Influenza and pneumonia	6	7,630	2.9
Intentional self-harm (suicide)	9	4,405	1.7
Nephritis, nephrotic syndrome and nephrosis (kidney disease)	11	3,129	1.2

Statistics Canada, CANSIM table 102-0561

BÉNÉFICES ET RISQUES DE L'ASPIRINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE

- **L'ASA** a-t-elle une place parmi les stratégies de prévention primaire?

Bénéfices

⑩↓ **globale des événements CV majeurs**

- surtout risque d'IM non fatal **(RR 0.80)**
  (Guirguis-Blake JM, 2015)

Risques

(Whitlock EP, 2016)

- **Saignements digestifs majeurs (OR 1.58)**
- **AVC hémorragiques (OR 1.27)**

RECOMMANDATIONS DISCORDANTES

Société	Année	Recommandation
Programme éducatif canadien sur l'hypertension (**PECH**)	2017	Considérer aspirine chez patients ≥ 50 ans et HTA (Grade B)
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	2016	Recommandée chez patients 50-59 ans avec risque à 10 ans ≥ 10 % (Grade B) Décision individualisée chez patients 60-69 ans avec risque à 10 ans ≥ 10 % (Grade C)
European Society of Cardiology (**ESC**)	2016	Non recommandée vu risque de saignement (Classe III ; niveau B)
U.S. Food and Drug Administration (**FDA**)	2014	Non recommandée
American Heart Association (**AHA**) / American Stroke Association (**ASA**)	2014	Recommandée chez personnes avec risque à 10 ans > 10 %(Classe IIa, niveau A)
Canadian Diabetes Association (**CDA**)	2013	Non recommandée d'emblée chez diabétiques (Grade A, niveau 2) ; à considérer si facteurs de risque additionnels (Grade D, consensus)
American College of Chest Physicians (**ACCP**)	2012	Recommandée pour patients ≥ 50 ans (Grade 2B)
Canadian Cardiovascular Society (**CCS**)	2011	Non recommandée de routine (Classe III, niveau A) ; à considérer si risque CV élevé et risque de saignement faible (Classe IIb, niveau C)

ASPIRINE EN IRC

AJKD

In the Literature

Does an Aspirin a Day Keep the Doctor Away?

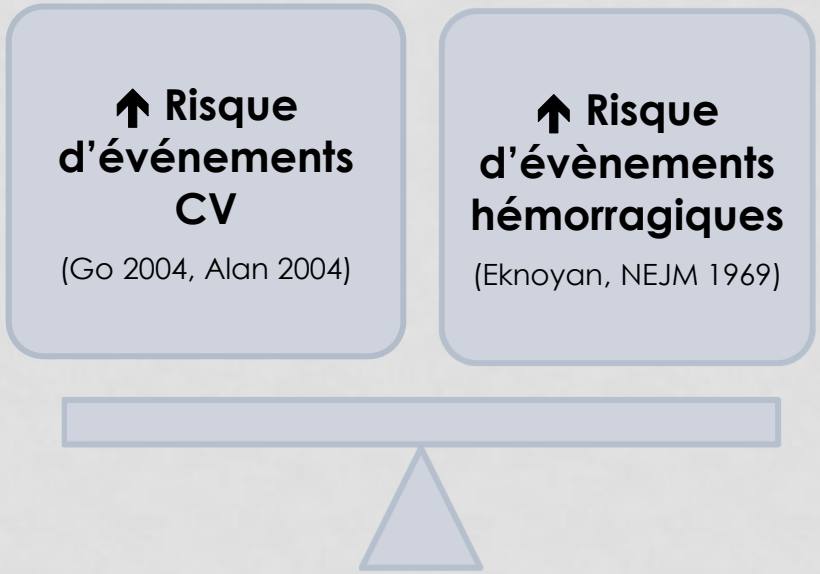
Commentary on Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164(12):836-845.

"Given existing clinical equipoise, the affordability of aspirin, the wide acceptance of aspirin as potentially therapeutic by patients, and the high risk for CVD in advanced kidney disease, ***adequately powered clinical trials are urgently needed and should be a priority for funding agencies."***

Dad and Weiner, Am J Kidney Dis. 2017;69(3):337-340

ASPIRINE EN IRC

- **Complexité d'établir un ratio bénéfice-risque**
- **Très peu d'études sur la question**
- **Score de Framingham en IRC sous-estime le risque d'évènements CV** (Daniel E. Weiner et al. JACC 2007)



LIGNES DIRECTRICES EN IRC

Société	Année	Recommandation
European Renal Best Practice (**ERBP**)	2015	Débuter ASA en prévention primaire seulement chez patients sans facteurs de risque additionnels de saignement majeur (Classe II, niveau C)
American Heart Association (**AHA**) / American Stroke Association (**ASA**)	2014	Considérer ASA chez patients avec IRC (DFGe < 45) (Classe IIb, niveau C) pour prévention primaire d'AVC Ne s'applique pas à IRC sévère (stades 4 et 5)
Kidney Disease Improving Global Outcomes (**KDIGO**)	2012	Non recommandée en prévention primaire
Canadian Cardiovascular Society (**CCS**)	2011	Considérer ASA en prévention primaire chez patients avec IRC terminale à faible risque de saignement (Classe IIb, niveau C)

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

OBJECTIFS

1. **Évaluer l'utilisation de l'ASA** en prévention primaire des maladie CV au Québec dans une population atteinte d'IRC

1. **Identifier des facteurs prédicteurs** de l'utilisation d'ASA chez des gens à haut risque CV

1. **Analyser l'impact potentiel** de l'application des dernières recommandations de *l'US Preventive Services Task Force* dans la population atteinte d'IRC

MÉTHODE

POPULATION À L'ÉTUDE

- **Étude transversale descriptive**

- **Cohorte CARTaGENE**

20,004 participants du **Québec** âgés de **40 à 69 ans**

Enrôlés de façon aléatoire (via données de la **RAMQ**) **d'août 2009 à octobre 2010**

Échantillon globalement **représentatif** de la population générale

Awadalla P et.al Int J Epidemiol. 2013;42(5):1285-99

DONNÉES RECUEILLIES

Questionnaire sur les données de santé et sociodémographiques:

- Diagnostics antérieurs (rapportés par le participant) et traitements
- Âge
- Sexe
- Niveau d'éducation (stratifié)
- Revenu (stratifié)
- Visites médicales régulières (≥ 1 examen médical dans la dernière année)

Variable	Bas	Moyen	Haut
Niveau d'éducation	Niveau secondaire ou moins	Niveau collégial	Niveau universitaire
Revenu	<50 000$/ an	50 000 – 150 000$/ an	>150 000$/ an

DONNÉES RECUEILLIES (SUITE)

- **Mesure de la TA**
  - Moyenne de 3 mesures

- **Prélèvements sanguins**
  - Incluant bilan lipidique complet et créatinine sérique

https://www.aliexpress.com/

DÉFINITIONS

Insuffisance rénale chronique (IRC)	• DFGe < 60 mL/min/1.73 m^2 (CKD-EPI)
Hypertension artérielle (HTA)	• HTA au questionnaire OU • TAs ≥ 140mmHg OU TAd ≥ 90mmHg • OU traitement antihypertenseur
Dyslipidémie (DLP)	• DLP au questionnaire OU • Statine OU autre traitement hypolipémiant
Diabète (DB)	• DB au questionnaire OU • Glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L OU • Glycémie aléatoire ≥ 11.1 mmol/L OU • HbA1c ≥ 6.5% OU • Traitement d'insuline ou d'hypoglycémiants oraux

ÉLIGIBILITÉ À L'UTILISATION D'ASPIRINE

- **Définition du sous-groupe de participants avec IRC <u>éligibles</u> à l'ASA en prévention primaire selon l'USPSTF :**

[a] infarctus du myocarde ou AVC

[b] estimé avec le **score de Framingham** (D'Agostino et al Circulation. 2008)

Bibbins-Domingo K, et al. Ann Intern Med. 2016;164(12):836-45

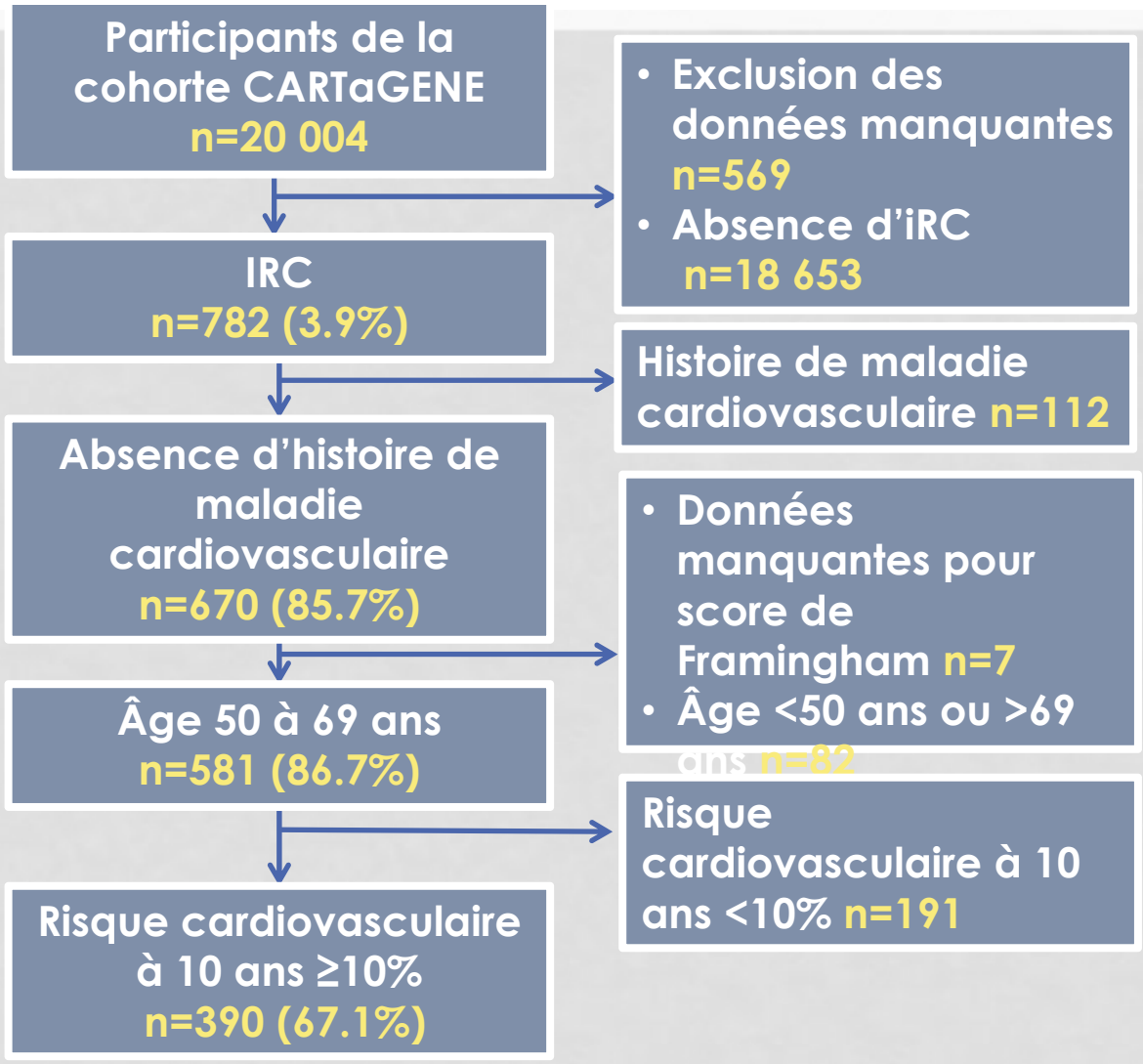
ANALYSES STATISTIQUES

- **Population pour analyses**:
  - Participants avec IRC éligibles à l'utilisation d'ASA en prévention primaire de MCV (selon USPSTF 2016)

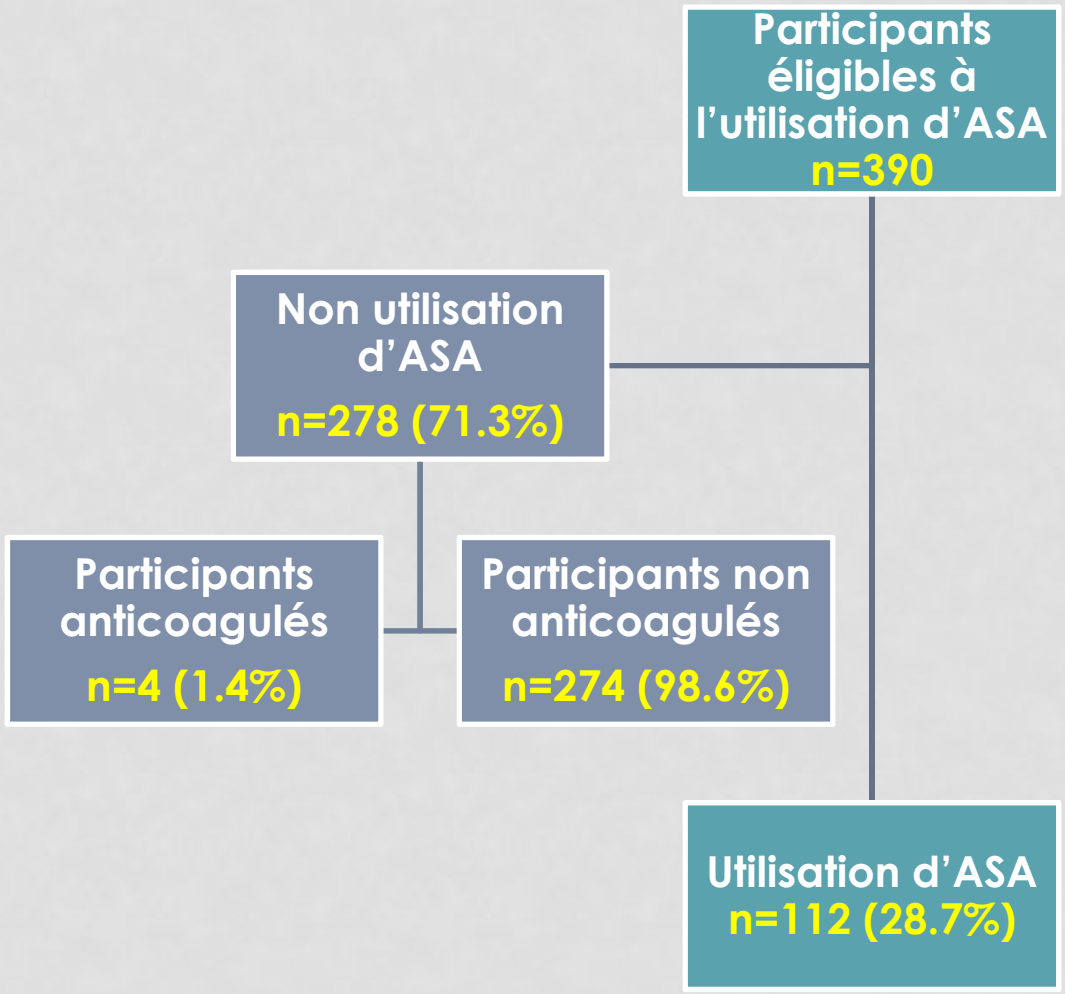
- **Évaluation de prédicteurs potentiels à l'utilisation d'ASA:**
  - **Analyses univariées** (Khi-deux et trend test)
  - **Analyses multivariées** (régression logistique multivariée)

RÉSULTATS

RÉSULTATS


Participants de la cohorte CARTaGENE n=20 004
• Exclusion des données manquantes n=569
• Absence d'iRC n=18 653
IRC n=782 (3.9%)
Histoire de maladie cardiovasculaire n=112
Absence d'histoire de maladie cardiovasculaire n=670 (85.7%)
• Données manquantes pour score de Framingham n=7
• Âge <50 ans ou >69 ans n=82
Âge 50 à 69 ans n=581 (86.7%)
Risque cardiovasculaire à 10 ans <10% n=191
Risque cardiovasculaire à 10 ans ≥10% n=390 (67.1%)

PRÉVALENCE D'UTILISATION D'ASA



CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS AVEC IRC ÉLIGIBLES À L'UTILISATION D'ASA EN PRÉVENTION PRIMAIRE (N=390)

Variable	Proportion parmi les participants éligibles (%)
Groupes d'âge (années)	
50-60	27.4
60-69	72.6
Sexe (hommes)	63.8
Revenu	
Bas	51.5
Moyen	44.4
Haut	4.1
Niveau d'éducation	
Bas	32.1
Moyen	27.7
Haut	40.2
Visites médicales régulières	78.5
Obésité	36.6
Hypertension artérielle	75.6
Diabète	25.7
Dyslipidémie	52.8
Risque cardiovasculaire (10 ans)	
10-19%	51.5
≥20%	48.5

UTILISATION DE L'ASPIRINE EN FONCTION DE CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES (N=390)

Variable	Utilisation d'aspirine [a] (%)	p-value
Groupes d'âge		
50-60	15.9	0.001
60-69	33.6	
Sexe		
Hommes	30.1	0.416
Femmes	26.2	
Revenu		
Bas	33.7	0.031
Moyen	21.7	
Haut	26.7	
Niveau d'éducation		
Bas	37.1	0.017
Moyen	27.1	
Haut	23.9	
Visites médicales régulières		0.096
Oui	30.7	
Non	21.4	

Variable	Utilisation d'aspirine [a] (%)	p-value
Obésité		
Oui	41.4	<0.001
Non	21.4	
Hypertension artérielle		
Oui	34.6	<0.001
Non	10.5	
Diabète		
Oui	55.1	<0.001
Non	20.1	
Dyslipidémie		
Oui	44.2	<0.001
Non	11.4	
Statut tabagique		
Actif	33.3	0.635
Cessé	26.8	
Non fumeur à vie	29.3	
Occasionnel	38.9	
Risque CV (10 ans)		
10-19 %	21.9	0.002
≥ 20 %	36.0	

[a] *Aspirine ou autre antiplaquettaire*

FACTEURS ASSOCIÉS À L'UTILISATION D'ASPIRINE EN PRÉVENTION PRIMAIRE CHEZ LES PARTICIPANTS ÉLIGIBLES AVEC IRC EN ANALYSE MULTIVARIÉE

Variable	OR	IC 95 %	p-value
Âge	1.09	1.03-1.15	0.004
Hypertension artérielle	2.58	1.13-5.90	0.025
Diabète	2.90	1.64-5.13	<0.001
Dyslipidémie	5.11	2.80-9.34	<0.001

OR, odds ratio; **IC**, intervalle de confiance

Absence d'association significative avec:

sexe, visites médicales régulières, éducation, revenu, obésité, statut tabagique, et risque CV à 10 ans

DISCUSSION ET CONCLUSION

LIMITES

- Facteurs de risque majoritairement **rapportés par le patient**
- **Évaluation limitée des CI** potentielles à un traitement d'ASA
- Ne tient pas compte du **processus de prise de décision** partagée avec le patient
- Utilisation de **données précédant la publication** des lignes directrices de l'USPSTF en 2016

CONCLUSION

① Chez les sujets avec IRC à haut risque CV, **la prévalence d'utilisation** de l'ASA en prévention primaire n'est que de **30 %**

② L'utilisation d'ASA est **fortement associée aux principaux facteurs de risque CV** (HTA, DLP, DB)

③ **67 %** des participants de 50-69 ans avec IRC sans histoire de maladie CV **seraient éligibles à l'ASA** selon l'UPSTF

④ Sous-utilisation possiblement liée à **l'absence de recommandations claires**

MERCI

QUESTIONS?

RÉFÉRENCES

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet 317 2017 [Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
- Leading causes of death, by sex (Both sexes), CANSIM table 102-0561 [Internet]. [cited January 27th 2018]. Available from: http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum- som/l01/cst01/hlth36a-eng.htm.
- Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghdour Y, Goulet JP, Knoppers B, et al. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. Int J Epidemiol. 2013;42(5):1285-99.
- Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164(12):836-45.
- D'Agostino RB, Sr., et al.,. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.
- Daniel E. Weiner et al. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2007; 50(3):217-224.

RÉFÉRENCES

- Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med, 2004. **351**(13): p. 1296-305.
- Weiner, D.E., Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(5): p. 1307-1315.
- Escolar, G., M. Diaz-Ricart, and A. Cases, Uremic platelet dysfunction: past and present. Curr Hematol Rep, 2005. **4**(5): p. 359-67.
- Eknoyan, G., et al., Platelet function in renal failure. N Engl J Med, 1969. **280**(13): p. 677-81.
- Major, R.W., et al., Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. Atherosclerosis, 2016. **251**: p. 177-182.
- Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care, The National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Retrieved from, http://www.nice. org.uk/guidance/cg182.

RÉFÉRENCES

- Bell, A.D., et al., The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol, 2011. **27 Suppl A**: p. S1-59.
- Levin, A., et al., Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements, 2013. **3**(1): p. 1-150.
- ERBP (European Renal Best Practice) -Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min. *Nephrol Dial Transplant; 2015: 30 :ii1-ii42)*
- Dad and Weiner. Does an Aspirin a Day Keep the Doctor Away? Am J Kidney Dis. 2017;69(3):337-340
- U.S. Food and Drug Administration. Use of Aspirin for Primary Prevention of Heart Attack and Stroke 2014 [Available from: https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm390574.htm.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P. Vascular protection in people with diabetes. Can J Diabetes. 2013;37 Suppl 1:S100-4.

RÉFÉRENCES

- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(12):3754-832.
- Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. Can J Cardiol. 2017;33(5):557-76.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e637S-e68S.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.