

L'aspirine ne doit plus être associée aux anticoagulants dans le syndrome coronaire chronique

L'étude AQUATIC



F. Diévert
DUNKERQUE

RÉSUMÉ: L'étude AQUATIC a inclus des patients ayant un syndrome coronaire chronique et un antécédent d'angioplastie coronaire avec stent d'au moins 6 mois à risque athérothrombotique élevé et recevant un anticoagulant. L'objectif était ici d'évaluer l'impact de l'ajout d'aspirine au traitement anticoagulant sur la survenue d'événements cardiovasculaires, décès et saignements majeurs. Cette étude a montré que l'aspirine associée aux anticoagulants augmentait le risque de saignement et de décès sans réduire le risque ischémique.



POINTS FORTS

- L'étude AQUATIC est un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo, ce qui en fait sa force.
- Elle démontre que chez les patients ayant un syndrome coronaire chronique et un traitement anticoagulant pour une indication validée, l'ajout d'aspirine à faible dose au long cours est néfaste et augmente la mortalité totale.
- Alors qu'on pouvait penser que nous pouvions améliorer le bénéfice clinique d'une stratégie antithrombotique en associant un anticoagulant pour diminuer le risque thromboembolique et de l'aspirine pour diminuer le risque athérothrombotique, cette étude démontre que nous avions tort.
- L'aspirine ne doit plus être associée aux anticoagulants dans le syndrome coronaire chronique.

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



Malgré l'aphorisme *Primum non nocere* (d'abord ne pas nuire) souvent rappelé en médecine, les médecins, par leur formation et leur esprit, ont parfois ce qui est dénommé l'enthousiasme thérapeutique, qui n'est qu'une partie de ce que l'on appelle le technosolutionnisme. En d'autres termes, c'est une forme de pensée qui conduit à envisager qu'à chaque problème, il peut exister une solution innovante et donc technique, et en médecine, cette solution est l'utilisation de traitements médicamenteux et de dispositifs médicaux. Cet enthousiasme et cette tournure d'esprit associés à un biais cognitif classique, le biais de confirmation d'hypothèse, font que si l'on est persuadé *a priori* qu'un traitement est efficace, on ne retiendra dans les données de son programme de développement et d'évaluation que celles qui confortent notre opinion, même si leur niveau de preuve est faible, et l'on négligera les mises en garde et les données dérangeantes.

■ Les antithrombotiques en débat

En cardiologie, l'apport des anticoagulants dans la fibrillation atriale (FA) a justifié d'au moins 6 essais thérapeutiques contrôlés, très disparates, pour conclure que l'utilisation d'un antivitamine K (AVK) réduit en moyenne de 64 % le risque embolique chez les patients ayant une FA [1], et le rapport bénéfice-risque du traitement est favorable dès lors que l'INR est entre 2 et 3 et que le risque embolique est suffisamment élevé.

Pour l'aspirine, une étude majeure, ISIS-2, publiée en 1988, a démontré qu'elle réduit la mortalité totale à 1 mois lorsqu'elle est prescrite en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM). Ce traitement fait donc

partie du traitement de base de l'IDM et il est prolongé indéfiniment du fait de son apport dans l'angioplastie coronaire, et parce qu'entre 1974 et 1980, 6 essais thérapeutiques contrôlés, conduits chez des patients au décours d'un IDM, ont montré que l'aspirine réduit significativement le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs et la mortalité coronaire (**tableau I**). Dans ces essais, les doses d'aspirine étaient toujours élevées, à au moins 300 mg par jour [2].

Il pouvait dès lors apparaître logique, sachant, de plus, que plusieurs études ayant évalué des anticoagulants avaient été conduites chez des patients recevant déjà de l'aspirine, d'envisager un bénéfice cumulé de la prescription d'aspirine et d'un anticoagulant, lorsque son indication est validée, chez des patients ayant un syndrome coronaire chronique.

Cependant, quelques auteurs, dont John Cleland, spécialiste de l'insuffisance cardiaque [3], et quelques données peuvent faire envisager que l'aspirine, soit seule, soit en sus d'un traitement anticoagulant, n'a pas un rapport bénéfice-risque favorable. À titre indicatif, en 1989, les résultats de la Physician Health Study (PHS) ont été particulièrement mis en avant puisqu'ils montraient une réduction relative de 44 % des IDM [4], alors que ce paramètre n'était pas son critère primaire mais ce qui a fait négliger le fait qu'il n'y avait aucun effet sur la mortalité CV (RR = 0,96; IC95 %: 0,60-1,54), aucun effet sur la mortalité totale (RR = 0,96; IC95 %: 0,80-1,14) et aucun effet sur le risque d'AVC (RR = 1,22; IC95 %: 0,93-1,60).

En 2018, lorsque les résultats d'un autre essai thérapeutique contrôlé, l'étude ASPREE [5], ont montré que l'aspirine augmente significativement la mortalité

totale en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 65 ans, ils n'ont pas eu le même retentissement que l'a eu en son temps la PHS.

Qu'apporte l'étude AQUATIC [6] dans ce débat, et notamment concernant la prévention CV secondaire ?

L'étude AQUATIC : méthode et résultats

1. Méthode

L'étude AQUATIC a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, en France, chez 872 patients ayant un syndrome coronaire chronique et un antécédent d'angioplastie coronaire avec stent d'au moins 6 mois, à risque athérothrombotique élevé et recevant, pour une indication validée, un anticoagulant.

S'ils recevaient de l'aspirine, ils devaient l'arrêter et étaient alors randomisés pour recevoir soit de l'aspirine (100 mg/j), soit son placebo.

Le critère primaire était constitué des décès CV, des IDM, des AVC, des embolies systémiques, des revascularisations coronaires ou des ischémies aiguës de jambe. Le critère majeur de sécurité était constitué des hémorragies majeures.

2. Résultats

En moyenne et à l'inclusion, les patients étaient âgés de 72 ans, le délai médian depuis l'angioplastie coronaire était de 3,0 ans, 89 % avaient une fibrillation atriale (avec un CHA2DS2-VASc médian à 4,0), 89,7 % recevaient un anticoagulant oral direct et 67,7 % recevaient de l'aspirine.

Essai (année)	Nombre de patients (âge moyen en années)	Dose quotidienne d'aspirine	Délais entre IDM et inclusion	Suivi moyen en mois	Ratio des événements CV majeurs (IC95 %)	Ratio de décès coronaires (IC95 %)
Cardiff I (1974)	1 239 (55)	300	3 mois	12	0,72 (0,46-1,13)	0,74 (0,45-1,23)
Cardiff II (1979)	1 682 (56)	900	34 % avant 3 jours 66 % après 7 jours	12	0,70 (0,52-0,93)	0,77 (0,54-1,11)
CDPA (1976)	1 529 (56)	972	75 % après 5 ans	22	0,74 (0,50-1,09)	0,77 (0,44-1,35)
PARIS (1980)	2 026 (56)	972	20 % dans les 2 à 6 mois, 80 % dans les 6 à 60 mois	41	0,76 (0,52-1,10)	0,77 (0,46-1,20)
AMIS (1980)	4 524 (55)	1 000	25 mois	36	0,89 (0,74-1,06)	1,06 (0,82-1,38)
GAMIS (1980)	946 (59)	1 500	30 à 42 jours	24	0,68 (0,37-1,27)	0,56 (0,23-1,38)

Tableau I : Essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué l'effet de l'aspirine au long cours en post-infarctus du myocarde. D'après [2].

L'essai a été arrêté avant son terme par le comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) au terme d'un suivi médian de 2,2 ans, et ce, pour un excès de mortalité toute cause dans le groupe recevant l'aspirine.

Un événement du critère primaire était survenu chez 16,9 % (73) patients du groupe sous aspirine et chez 12,1 % (53) patients du groupe placebo, soit une augmentation significative du risque (HR ajusté = 1,53; IC95 % : 1,07-2,18; p = 0,02). Un décès était survenu chez 13,4 % (58) patients du groupe sous aspirine et chez 8,4 % (37) du groupe sous placebo (HR ajusté = 1,72; IC95 % : 1,14-2,58; p = 0,01). Une hémorragie majeure était survenue chez 10,2 % (44) patients du groupe sous aspirine et chez 3,4 % (15) du groupe sous placebo (HR ajusté = 3,35; IC95 % : 1,87-6,00; p < 0,001).

Les décès CV ont été significativement plus nombreux chez les patients du groupe sous aspirine que chez ceux du groupe placebo (HR ajusté = 1,90; IC95 % : 1,07-3,35), les thromboses de stents ont été rares (1 dans chaque groupe), et il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'IDM (HR ajusté = 1,56; IC95 % : 0,67-3,62) et les AVC (HR ajusté = 0,57; IC95 % : 0,21-1,54). L'effet clinique net est en défaveur de l'aspirine : HR ajusté = 1,85; IC95 % : 1,39-2,46.

L'étude AQUATIC : forces et limites

Les résultats de l'étude AQUATIC rejoignent ceux de l'étude AFIRE [7], parus en 2019, étude qui avait comparé en ouvert l'association d'un anticoagulant oral et d'aspirine à l'anticoagulant oral seul chez des patients ayant eu une angioplastie coronaire il y a plus d'un an. Cet essai japonais avait aussi montré un excès de mortalité chez les patients recevant le double traitement par rapport au simple traitement.

Les forces de l'étude AQUATIC sont qu'elle a été conduite en double aveugle contre placebo, qu'elle a évalué un seul traitement antiagrégant plaquettaire, à une seule dose, qu'elle a été conduite chez des patients à haut risque CV pour lesquels on pouvait

envisager que le rapport bénéfice-risque de l'aspirine puisse être favorable, qu'elle a été conduite en France, et donc dans une population européenne, recevant par ailleurs les traitements recommandés de la maladie coronaire, et que les auteurs ont tout fait pour limiter les biais du type changement de groupe, ou prise d'aspirine en ouvert dans le groupe placebo.

Enfin, une autre force, pour la pratique cardiaque quotidienne, a été de considérer que les patients pouvaient être éligibles, dès lors qu'ils recevaient un anticoagulant, quel qu'il soit, et pour une indication validée, quelle qu'elle soit.

Les limites de cet essai sont toutes relatives : si ce qui est décrit au paragraphe précédent peut être considéré comme étant une force, en matière de pragmatisme clinique, cela peut aussi être considéré comme une faiblesse en matière scientifique, car il pourrait y avoir des sous-groupes (prothèse valvulaire cardiaque et chirurgie de pontage par exemple) dans lesquels le rapport bénéfice-risque serait différent de celui constaté dans l'essai.

La principale limite est en fait la taille de la population qui peut être jugée relativement faible, ne permettant pas de faire des hypothèses fortes sur les sous-groupes et les événements enregistrés, mais le nombre de patients enrôlés a été suffisant pour démontrer l'effet dont les principales composantes (critère primaire, hémorragies majeures, mortalité totale et effet clinique net) vont dans un même sens défavorable. Toutefois, le fait que l'essai a été arrêté avant son terme est un élément qui peut avoir majoré l'ampleur de certains effets constatés et diminué la puissance statistique.

Synthèse

Au terme de l'étude AQUATIC, il n'y a pas d'argument solide pour maintenir un traitement par aspirine au long cours chez les patients ayant un syndrome coronaire chronique avec antécédent d'angioplastie coronaire avec stent d'au moins 6 mois et recevant un traitement anticoagulant pour une indication validée.

Cela pose la question du délai de l'arrêt de l'aspirine après une angioplastie coronaire avec stent chez les patients sous anticoagulants oraux, notamment si cette angioplastie a été effectuée pour un syndrome coronaire aigu : l'ensemble des études récentes indique que cette durée ne doit pas excéder 6 mois et, de ce fait, il devient nécessaire, au terme de l'étude AQUATIC, d'arrêter l'aspirine au plus tard 6 mois après une angioplastie coronaire chez les patients sous anticoagulants.

Par extrapolation et uniquement par extrapolation, on peut envisager la même attitude si le patient reçoit un antiP2Y12 en monothérapie en place de l'aspirine et en sus d'un anticoagulant.

Bibliographie

- HART RG, BENAVENTE O, McBRIDE R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 1999;131.
- JACOBSEN AP, RABER I, MCCARTHY CP et al. Lifelong aspirin for all in the secondary prevention of chronic coronary syndrome: still sacrosanct or is reappraisal warranted? *Circulation*, 2020;142:1579-1590.
- CLELAND JGF. Aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: time to stop? *Thrombosis and Haemostasis*, 2022;122:311-314.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*, 1989;321:129-135.
- MCNEIL JJ, NELSON MR, WOODS RL et al. for the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 2018;379: 1519-1528.
- LEMESLE G, DIDIER R, STEG PG et al. for the AQUATIC Trial Investigators. Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation. *N Engl J Med*, 2025;393:1578-1588.
- YASUDA S, KAIKITA K, AKAO M et al. for the AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2019;381:1103-1113.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Bayer, BI-Lilly, Bouchara-Recordati, Leurquin, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Zentiva.