



# Aspirine à vie et maladie coronarienne stable avec indication à une anticoagulation: est-ce bien raisonnable ?

Rev Med Suisse 2015; 11: 1904-8

**K. Lister**  
**M. Louis Simonet**

Dr Karen Lister  
et Pr Martine Louis Simonet  
Service de médecine interne générale  
Département de médecine interne,  
réhabilitation et gériatrie  
HUG, 1211 Genève 14  
karen.lister@hcuge.ch  
martine.louissimonet@hcuge.ch

## Long term aspirin in stable coronary disease with an indication for anticoagulation: is it reasonable?

In patients with both stable coronary disease and atrial fibrillation, a baseline treatment of aspirin and an oral anticoagulant is often prescribed due to the proven benefits of each therapy on cardiovascular and thromboembolic events and mortality. However, recent cohort studies in this population have shown that adding aspirin to an oral anticoagulant is not associated with a reduction in recurrence of coronary or thromboembolic events, but significantly increases the bleeding risk. In these patients, in particular when their bleeding risk is high, aspirin withdrawal may be considered.

Chez les patients présentant à la fois une maladie coronarienne stable et une fibrillation auriculaire, un traitement de fond concomitant d'aspirine et d'anticoagulant est souvent prescrit, en raison des bénéfices prouvés de ces deux traitements respectifs sur les événements cardiovasculaires, thromboemboliques et la mortalité. Cependant, des études récentes de cohorte ont démontré que, dans cette population, l'ajout de l'aspirine au traitement anticoagulant n'est pas associé à une réduction des récurrences d'événements coronariens ou thromboemboliques mais majore de manière significative le risque hémorragique. Chez ces patients, et particulièrement si leur risque hémorragique est élevé, l'arrêt de l'aspirine peut être envisagé.

## INTRODUCTION

Un patient de 82 ans est hospitalisé pour une hémoptysie mineure. Il est traité par une antivitamine K (AVK) pour une fibrillation auriculaire (score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc à 3 pts) et par de l'aspirine (ASA) 100 mg/jour pour une maladie coronarienne stable (infarctus du myocarde il y a vingt ans, et dernière angioplastie et pose de stent il y a deux ans). Sachant que 6 à 19% des patients coronariens ont une fibrillation auriculaire (FA)<sup>1</sup> et parmi les patients présentant une FA, 20-30% ont une maladie coronarienne associée,<sup>2-4</sup> ce cas illustre la situation fréquemment rencontrée en clinique de la coexistence d'un traitement antiagrégant et anticoagulant dont les indications respectives sont en principe reconnues et établies, mais associées à un risque hémorragique accru. Dans ces situations, l'arrêt d'un des deux traitements, notamment l'aspirine, peut-il être envisagé, quitte à contrevenir au dogme de «l'aspirine à vie» chez tout patient coronarien?<sup>5,6</sup>

De nombreuses études ont démontré les bénéfices sur la mortalité et les événements cardiovasculaires d'un traitement à long terme d'ASA dans le cadre d'une maladie coronarienne stable, définie comme l'absence d'événement ischémique et/ou de geste de revascularisation dans l'année qui précède.<sup>3</sup> Signalons cependant que, en prévention secondaire (après un infarctus) d'événements cardiovasculaires, il a été démontré qu'une anticoagulation orale (AVK) est aussi efficace, voire davantage que l'ASA seule, mais au prix d'un risque hémorragique augmenté.<sup>7</sup>

Concernant la FA, il est aujourd'hui bien démontré qu'une anticoagulation orale est supérieure à l'ASA chez les patients à risque d'accident vasculaire cérébral (Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc  $\geq$  1 pt) et réduit ce risque de 39% (IC 95%: 22-52) en n'augmentant que modérément le risque absolu d'hémorragie majeure (0,2%/an) (tableau 1).<sup>2,8</sup>

Grâce à des scores tels que le HAS-BLED, le risque hémorragique d'un traitement antithrombotique peut être évalué individuellement en tenant compte de certains facteurs de risque dont l'association d'un anticoagulant oral (ACO) et d'un antiplaquettaire fait partie (tableau 1).<sup>9</sup> Il a en effet été bien démontré que, comparée à un ACO seul, une telle association augmente l'incidence d'événements hémorragiques majeurs (6,9 à 9,5% patients/an versus 3,9 à 7% patients/an).<sup>10</sup> Plus récemment, l'étude RELY, dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'un nouvel



**Tableau 1. Score de risque thromboembolique CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, et score de risque hémorragique HAS-BLED**  
(Adapté de réf.<sup>29</sup>).

Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc		Score HAS-BLED	
Facteurs de risque	Score	Facteurs de risque	Score
<b>C</b> Insuffisance cardiaque ou FEVG < 40%	1	<b>H</b> Hypertension non contrôlée (pression systolique > 160 mmHg)	1
<b>H</b> Hypertension	1	<b>A</b> Fonction hépatique*/rénale** anormale (1 point chacun)	1 ou 2
<b>A</b> Age ≥ 75 ans	2	<b>S</b> Antécédent d'AVC	1
<b>D</b> Diabète	1	<b>B</b> Saignement antérieur ou prédisposition	1
<b>S</b> AVC/AIT/thromboembolie	2	<b>L</b> INR labile	1
<b>V</b> Maladie vasculaire (infarctus, IAMI, plaque aortique)	1	<b>E</b> Age > 65 ans	1
<b>A</b> Age de 65 à 74 ans	1	<b>D</b> Médicaments antiplaquettaires ou alcool (1 pt chacun)	1 ou 2
<b>Sc</b> Sexe féminin	1		
<b>AVC (%/an)</b>	<b>Score total</b>	<b>Saignement majeur*** (%/an)</b>	<b>Score total</b>
0,0	0	1,13	0
1,3	1	1,02	1
2,2	2	1,88	2
3,2	3	3,74	3
4,0	4	8,70	4
6,7	5	12,5	5
9,8	6	Pas de données au-delà de 6 pts	
9,6	7		
6,7	8		
15,2	9		

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; IAMI: insuffisance artérielle des membres inférieurs; INR: international normalised ratio.  
\* Hépatopathie chronique, perturbation des tests hépatiques (bilirubine 2x la norme, transaminases et phosphatase alcaline 3x la norme).  
\*\* Dialyse chronique, transplantation rénale, créatinine > 200 µmol/l.  
\*\*\* Saignement majeur = intracrânien; nécessitant une hospitalisation ou une transfusion; chute de l'hémoglobine > 2 g/l.

ACO versus un AVK chez des patients avec FA, confirme, dans une analyse de sous-groupe, que l'ajout d'un antiagrégant plaquettaire à un ACO augmente de 50% le risque de saignement majeur (figure 1).<sup>11</sup>

Le but de cet article est de revoir sur quelle évidence nous pouvons nous baser pour déterminer si, chez nos patients présentant une maladie coronarienne stable et une FA, le risque hémorragique majoré par l'association des deux traitements est réellement justifié par les bénéfices sur les événements ischémiques coronariens et cérébrovasculaires.

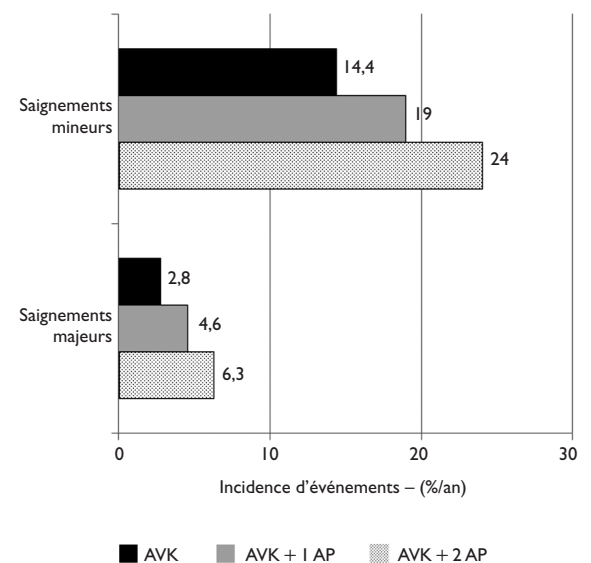
## TRAITEMENT CONCOMITANT AU LONG COURS D'ASPIRINE ET D'ANTICOAGULANTS

### Maladie coronarienne stable avec fibrillation auriculaire: quelle évidence?

Les études récentes qui tentent de répondre spécifiquement à cette question sont peu nombreuses, essentiellement prospectives et observationnelles, et le font souvent de manière indirecte.

L'étude ORBIT-AF, tirée d'un registre de patients ambulatoires avec une FA, est une étude américaine prospective observationnelle qui a évalué, sur une période de six mois, les risques hémorragiques et cardiovasculaires (mortalité incluse) de 7347 patients traités par un AVK.<sup>12</sup> Dans cette population, un traitement concomitant d'AVK et ASA (35% des patients) était associé à un taux d'hémorragies majeures significativement plus élevé (Hazard Ratio (HR): 1,53; IC 95%: 1,2-1,97) sans bénéfice démontré sur la survenue d'événements cardiovasculaires et sur la mortalité dans le sous-groupe de patients avec antécédent d'infarctus du myocarde (947 patients).

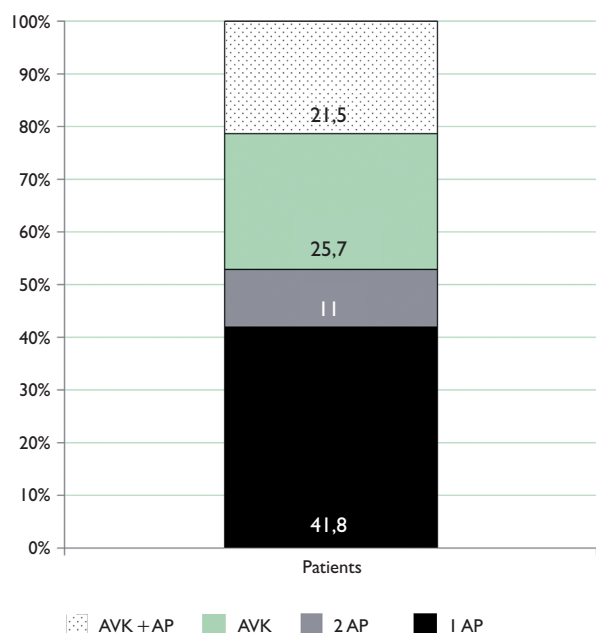
L'étude CORONOR a suivi pendant deux ans une cohorte française de 4184 patients avec maladie coronarienne stable.<sup>13</sup> Cette étude a montré une incidence faible d'hémorragies majeures chez ces patients (0,6% par patient/an), bien qu'associée significativement à une mortalité trois fois plus élevée. Cependant, un traitement concomitant d'aspirine et d'AVK augmentait drastiquement ce risque (HR: 7,3; IC 95%: 3,91-13,64) comparé à un traitement d'AVK seul (HR: 1,69; IC 95%: 0,3-7,3). Là encore, les auteurs ne rapportent aucune différence entre les deux groupes (AVK vs AVK+ASA) dans la survenue d'événements ischémiques (décès cardiovasculaire, AVC ischémique, infarctus).



**Figure 1. Incidence de saignements mineurs et majeurs chez les patients avec FA selon leur traitement anticoagulant et antithrombotique**

(Adaptée de réf.<sup>11</sup>).

AVK: antivitamine K; AP: antiplaquettaire; FA: fibrillation auriculaire.



**Figure 2. Traitement antithrombotique chez les patients avec maladie coronarienne stable et fibrillation auriculaire**

(Adaptée de réf.<sup>17</sup>).  
Observé dans l'étude CLARIFY, cohorte internationale de 2227 patients.  
AVK antivitamine K; AP: antiplaquettaire.

Finalement, l'efficacité et la sécurité de l'association AVK avec un antiplaquettaire ont été récemment évaluées dans une cohorte danoise de 8700 patients présentant une FA et une maladie coronarienne stable et suivie pendant trois ans.<sup>14</sup> Chez ces patients, et en comparaison avec un traitement d'AVK seul, l'ajout d'ASA à un AVK n'était pas associé à une réduction de risque d'événements coronariens ou thromboemboliques récidivants alors que le risque hémorragique était augmenté de manière significative (HR: 1,5; IC 95%: 1,23-1,82).

Malgré les limitations de ces études (non randomisées, analyses de sous-groupes, manque de puissance statistique), il n'existe aujourd'hui pas de preuves convaincantes que l'ajout d'un traitement antiplaquettaire à un traitement par AVK chez les patients avec maladie coronarienne stable et FA est associé à un quelconque bénéfice sans un risque nettement augmenté d'hémorragies majeures. C'est pourquoi, les sociétés cardiologiques savantes européennes<sup>15</sup> et américaines<sup>16</sup> s'accordent à faire les recommandations suivantes: chez les patients avec maladie coronarienne stable (sans événements ischémiques ni angioplastie depuis > 1 an), une monothérapie par ACO devrait être envisagée, et un antiplaquettaire concomitant peut ne pas être prescrit (classe IIa, niveau d'évidence B), sauf s'il existe un risque élevé de thrombose de stent.

Il est intéressant de noter qu'il y a divergence entre ces directives et la pratique clinique. L'étude prospective d'un registre international de patients coronariens CLARIFY<sup>17</sup> a démontré que parmi 2000 patients avec maladie coronarienne

stable et FA, seuls 47% d'entre eux étaient anticoagulés, la moitié étaient traités par un antiagrégant seul, et 20% recevaient les deux (figure 2). Les auteurs estiment que le risque hémorragique associé aux anticoagulants est probablement surestimé par les cliniciens par rapport au risque d'AVC, bien que la mortalité retardée d'un AVC non fatal soit pourtant supérieure à la mortalité secondaire à un événement hémorragique majeur.<sup>18</sup>

## CONCLUSION

Les patients présentant à la fois une maladie coronarienne stable et une FA se voient souvent prescrire un traitement concomitant d'aspirine et d'anticoagulant, en raison des bénéfices prouvés de ces deux traitements respectifs sur les événements cardiovasculaires, thromboemboliques et la mortalité. Cependant, malgré l'absence d'étude randomisée à disposition, les études de cohorte ont démontré que l'ajout de l'aspirine au traitement anticoagulant n'est pas associé à une réduction des récurrences d'événements coronariens ou thromboemboliques mais majeure de manière significative le risque hémorragique, autant pour les saignements mineurs que majeurs. Ainsi, chez ces patients, le dogme de «l'aspirine à vie», longtemps préconisé après tout événement coronarien, peut être remis en doute. Nous ne disposons cependant actuellement pas de données comparables concernant l'association des nouveaux ACO avec l'aspirine.

Pour les cliniciens, il s'agit donc d'appliquer avec discernement les connaissances tirées de la littérature à nos patients individuels, en évaluant soigneusement les facteurs de risque d'AVC et de saignements, tout en prenant en compte une éventuelle situation coronarienne délicate, et finalement en discutant avec eux les risques et bénéfices du traitement proposé. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Implications pratiques

- > L'indication à une anticoagulation pour la fibrillation auriculaire (FA) est validée pour la prévention primaire et secondaire d'AVC, elle est supérieure à l'aspirine
- > L'association aspirine et anticoagulation majore le risque hémorragique
- > Le bénéfice sur les événements coronariens et/ou la mortalité d'associer aspirine et AVK chez des patients avec une maladie coronarienne stable n'est pas démontré
- > Les guidelines européennes et nord-américaines recommandent l'arrêt de l'aspirine chez ces patients



## Bibliographie

- 1 Zielonka A, Tkaczyszyn M, Mende M, et al. Atrial fibrillation in outpatients with stable coronary artery disease: Results from the multicenter RECENT study. *Pol Arch Med Wewnętrznej* 2015;125:162-71.
- 2 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- 3 Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- 4 Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: A retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-74.
- 5 \* Dauerman HL. Reconsidering the necessity of aspirin in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1437-40.
- 6 Reny JL, Roffi M, Fontana P. Antiplaquettaires et patients âgés: quelles molécules et quelles preuves? *Rev Med Suisse* 2013;9:2034-8.
- 7 Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
- 8 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- 9 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
- 10 Reed GW, Cannon CP. Triple oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation and coronary artery stenting: Triple therapy in AF and stenting. *Clin Cardiol* 2013;36:585-94.
- 11 Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with Dabigatran or Warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
- 12 \* Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation insights from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circulation* 2013;128:721-8.
- 13 \* Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1430-6.
- 14 \* Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: A nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-85.
- 15 \*\* Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Anti-thrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: Executive summary – a consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-8.
- 16 Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting a North American perspective: Executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522-34.
- 17 Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Use of anti-coagulants and antiplatelet agents in stable outpatients with coronary artery disease and atrial fibrillation. International CLARIFY registry. *PLoS One* 2015;10:e0125164.
- 18 Connolly S, Pogue J, Hart R, et al, on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation Clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

\* à lire

\*\* à lire absolument