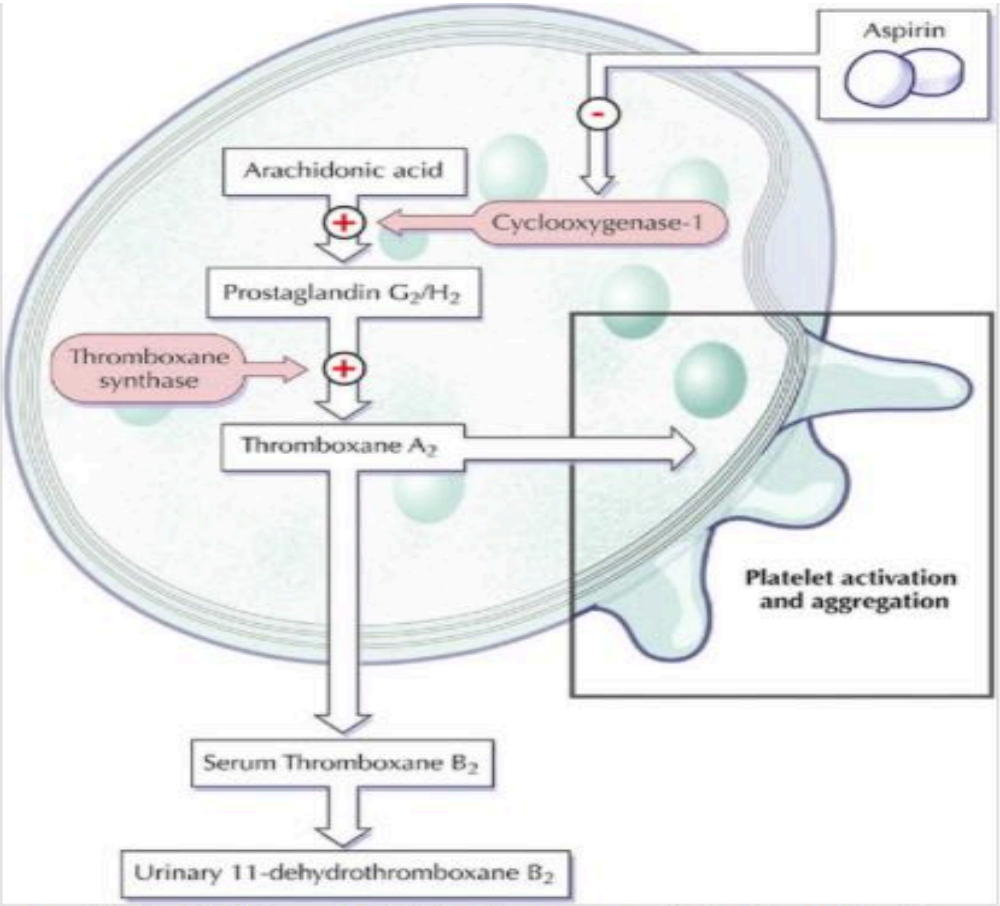
Hôpitaux Universitaires Genève

Prévention de la prééclampsie par Aspirine : 30 ans de controverses

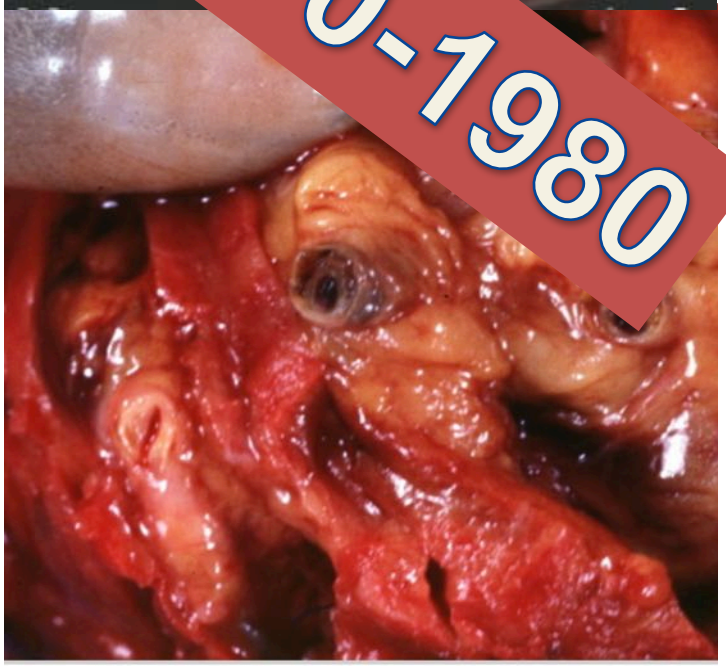
Dr Nadia Berkane
Service d'Obstétrique
Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

SEHTAG, Lyon, 2017

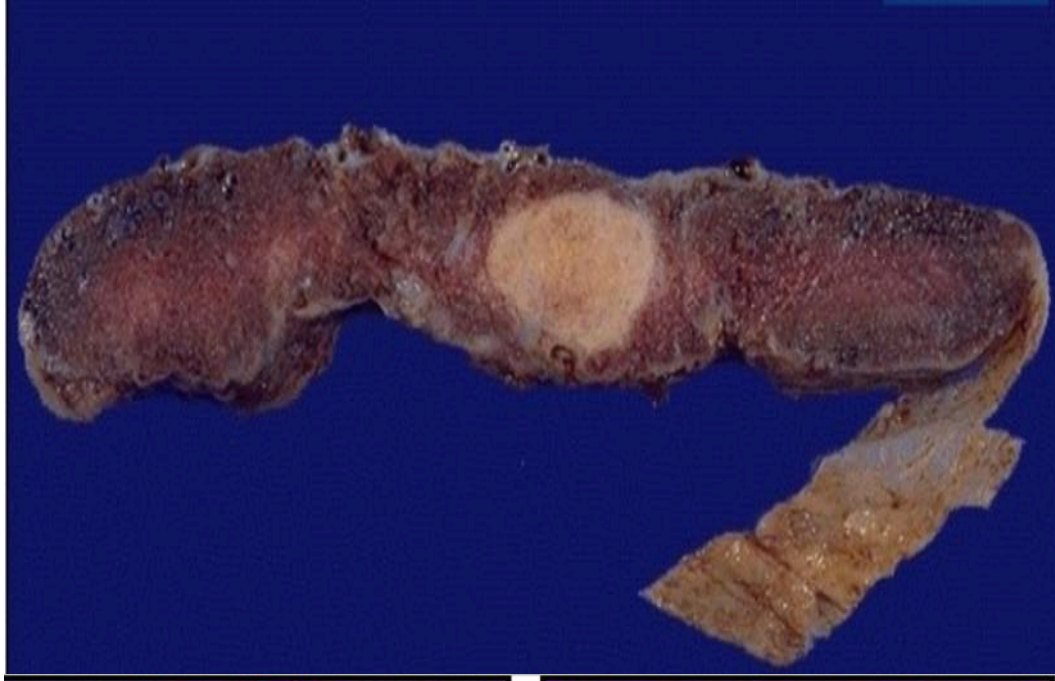
Mode d'action connu

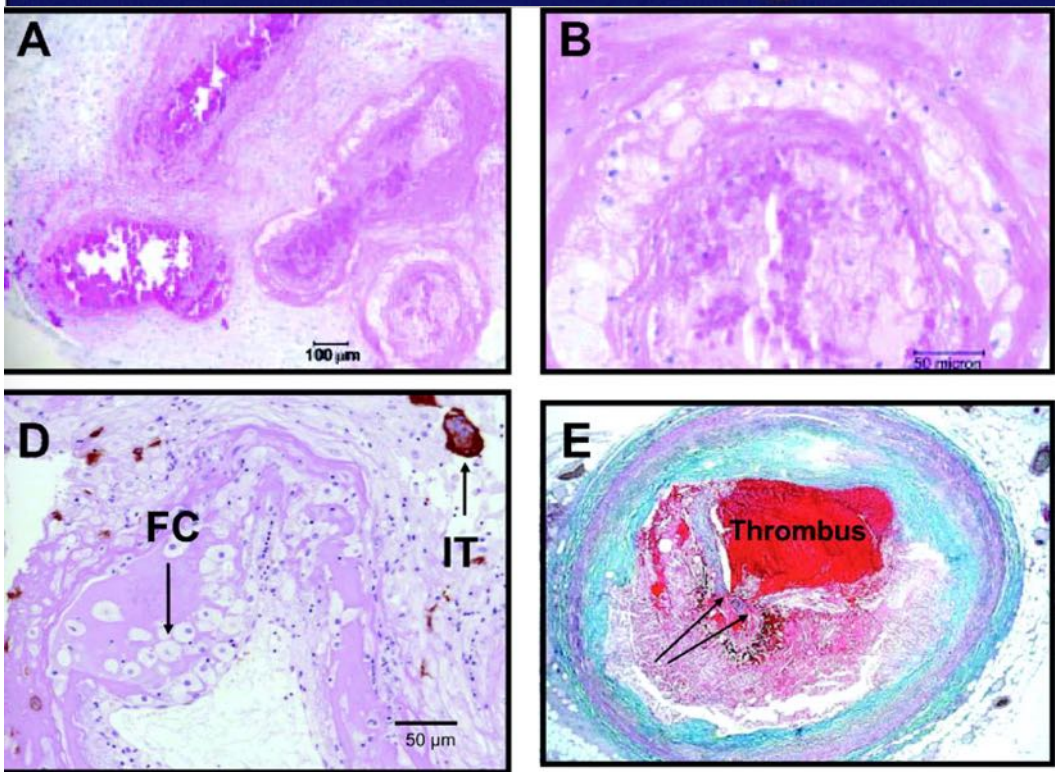


Aspirin inhibition of COX-1 decreases TXA2 production.
Source: Gasparyan, A. Y. et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:1829-1843



1970-1980





Historique

Année	Auteurs	Revue	
1978	Goodlin	Lancet	A propos d'un cas prévention de réurrence
1979	Crandon	Lancet	Les nullipares prenant régulièrement de l'aspirine ont moins de prééclampsie

Hôpitaux Universitaires Genève

PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET THERAPY

M. BEAUFILS
R. DONSIMONI
S. UZAN
J. C. COLAU

Service de Néphrologie, Service de Gynécologie-Obstétrique, and Service central de Biochimie, Hôpital Tenon, Paris, France

THE LANCET, APRIL 13, 1985

Matériels et Méthodes

- 102 femmes
- Essai monocentrique randomisé en double aveugle
- Grossesses à « **Haut Risque** »
- « **Haute dose** » d' Aspirine : 150mg (+ 300mg dipyridamole)
- **Tôt** dans la grossesse : avant 3 mois

Timing et
Choix de la dose

- Fin du 1er trime

PREVENTION de la prééclampsie par Aspirine : Population

	Group A (n = 52)	Group B (n = 50)
Age (yr, mean ± SD)	28. 17 ± 4. 8	27. 94 ± 4. 7
ATCD d'HTA	15	19
ATCD de complications *		
MFIU	42(32)	31(27)
RCIU	10(9)	12(12)
Avortements spontanés	20(13)	27(21)
1 complication	29	27
2 complications	5	8
> = 3	4	0

* Données en nombre d'évènements (nombre de patients)

Hôpitaux Universitaires Genève

TABLE II—OUTCOME OF PREGNANCY

	Group A (n=48)	Group B (n=45)	p
Normal pregnancy	29	12	<0·005
Hypertension (isolated)	19	22	NS
Pre-eclampsia	0	6	<0·01
Fetal and neonatal loss	0	5	<0·02
Severe IUGR (live births)	0	4	<0·05

TABLE IV—GESTATIONAL AGE AND FETAL AND PLACENTAL WEIGHTS

	Group A (n=48)	Group B (n=45)	p
Duration of pregnancy (weeks)	38·6+1·5	36·5+3·1	<0·001
Fetal weight (g)	3172+492	2625+700	<0·001
Placental weight (g)	599+133	509+128	<0·01
Weight in relation to gestational age			
No of babies <10th percentile	4	13	<0·005
No of babies <3rd percentile	0	7	<0·005

*Caesarean section done at 32 weeks because of acute fetal distress. Baby died on day 8 in neonatal unit.

THE LANCET

Vol 337 Saturday 15 June 1991 No 8755

ORIGINAL ARTICLES

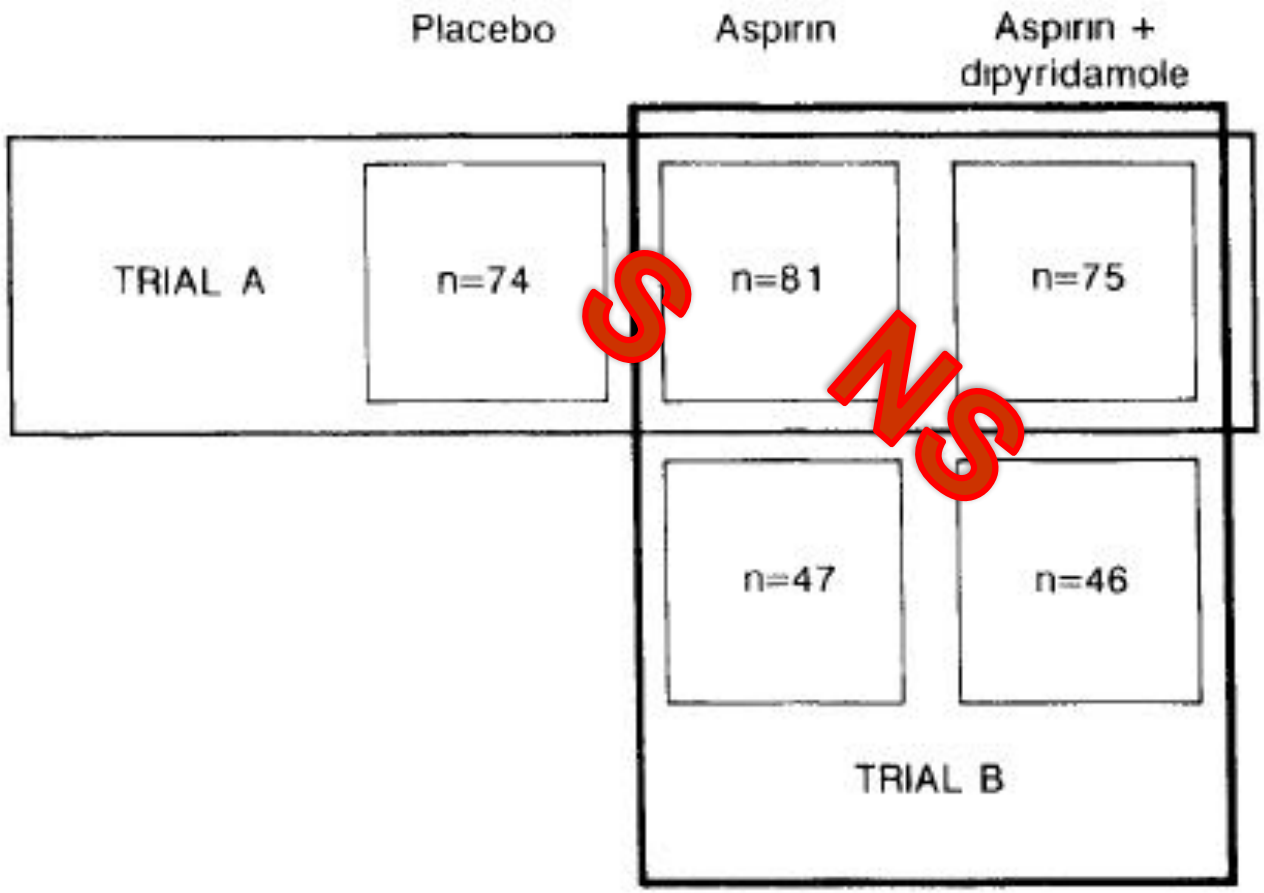
Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial

S. UZAN M. BEAUFILS G. BREART B. BAZIN
C. CAPITANT J. PARIS

Prévention du RCIU par aspirine: l'essai EPREDA

S. Uzan, M. Beaufils, G. Breart, B. Bazin, C. Capitant, J. Paris

The Lancet Vol 3337:June 15, 1991



Design of patient inclusions and analysis for trials A and B.

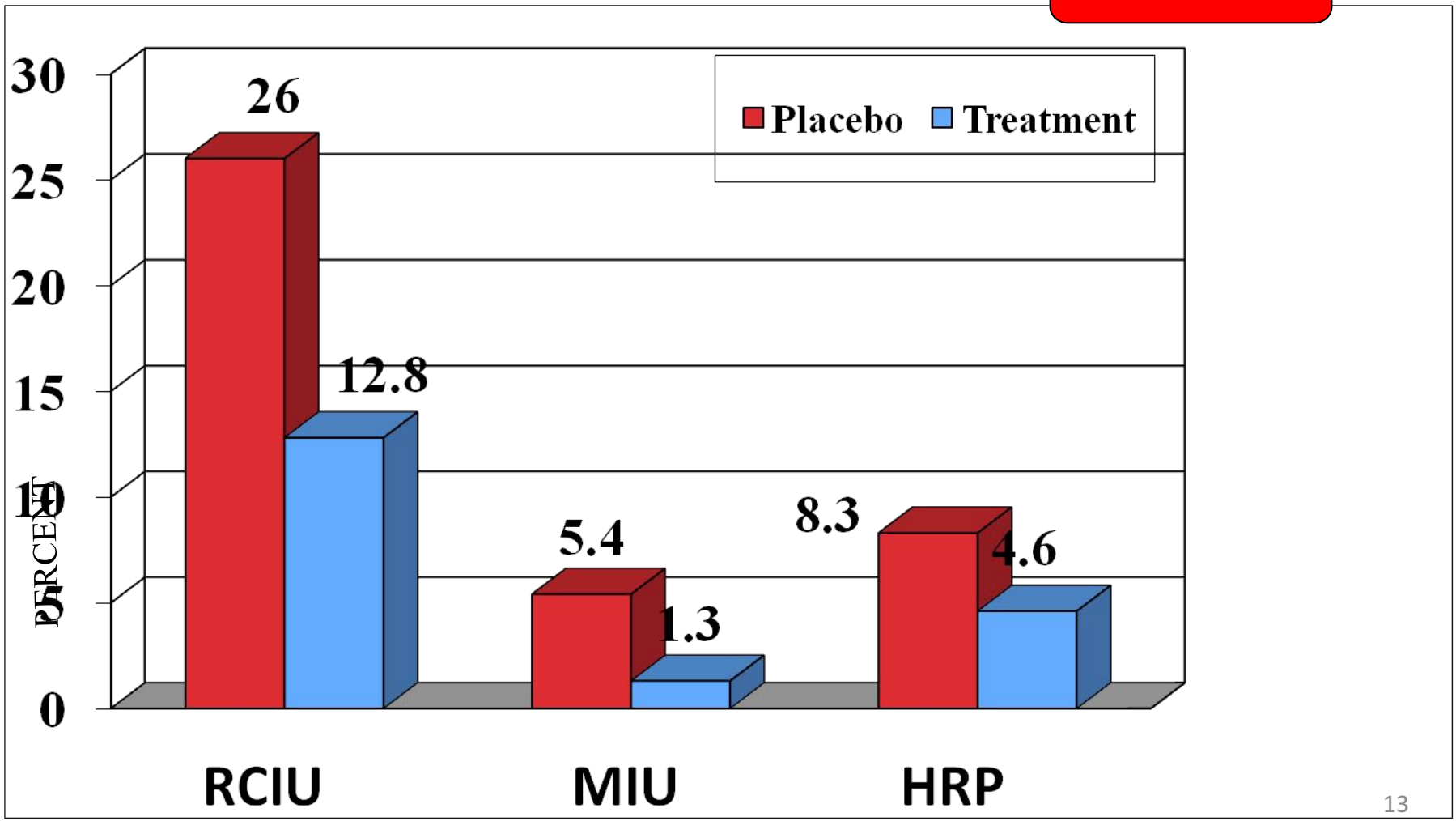
Matériels et Méthodes

- 323 femmes Essai **multicentrique (25)** randomisé en double aveugle
- Grossesses à **Haut risque :** au moins un RCIU ou MIU ou HRP lors d'une précédente grossesse
- **Haute dose** d'Aspirine vs placebo :
  - 150mg seul,
  - ou + 225mg dipyridamole
- **Tôt** : < 15 – 18 SA >
- **Objectif primaire:** RCIU, MIU, HRP

Hôpitaux Universitaires Genève

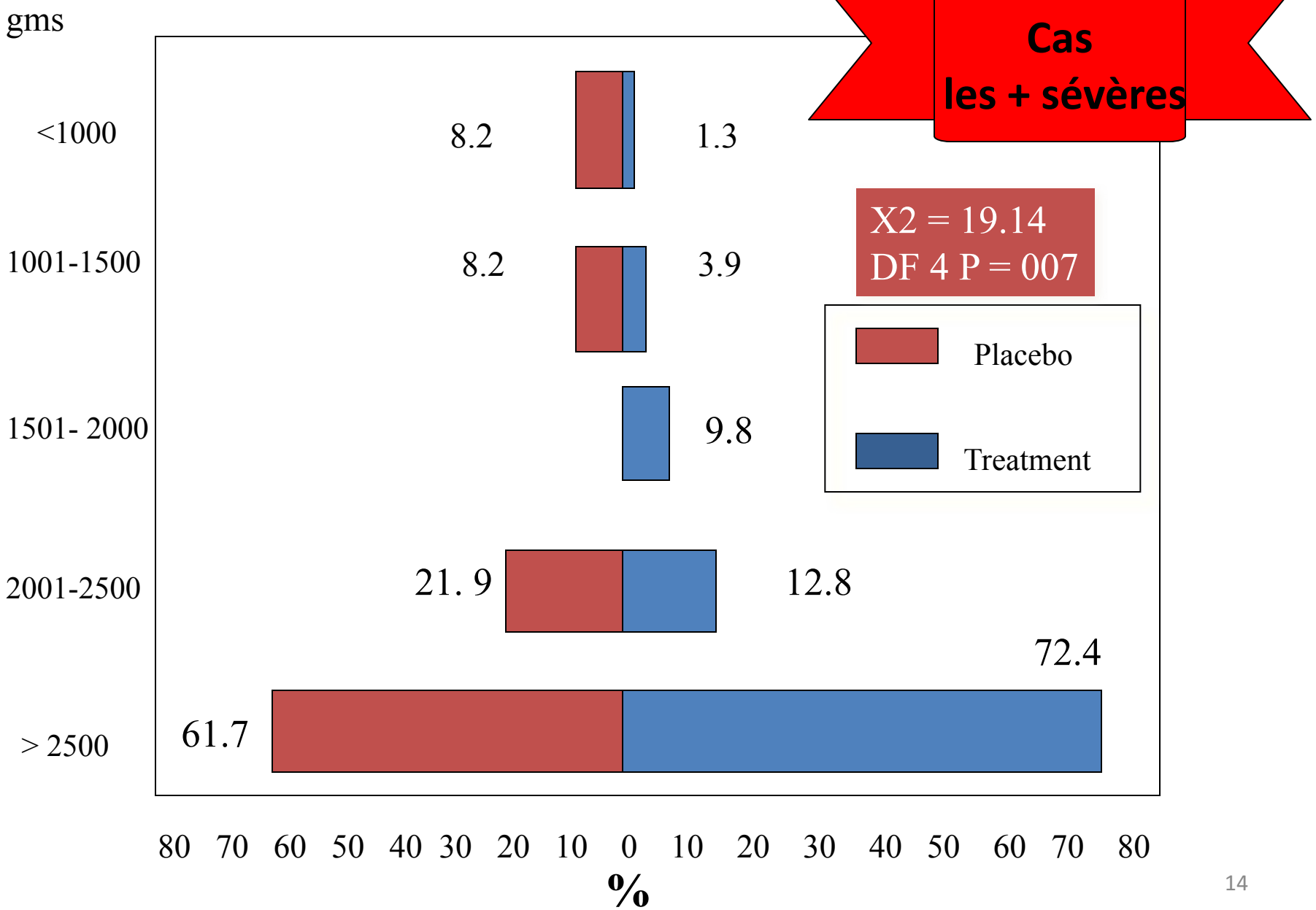
ACCIDENTS

Réduction



Hôpitaux Universitaires Genève

Poids Foetaux

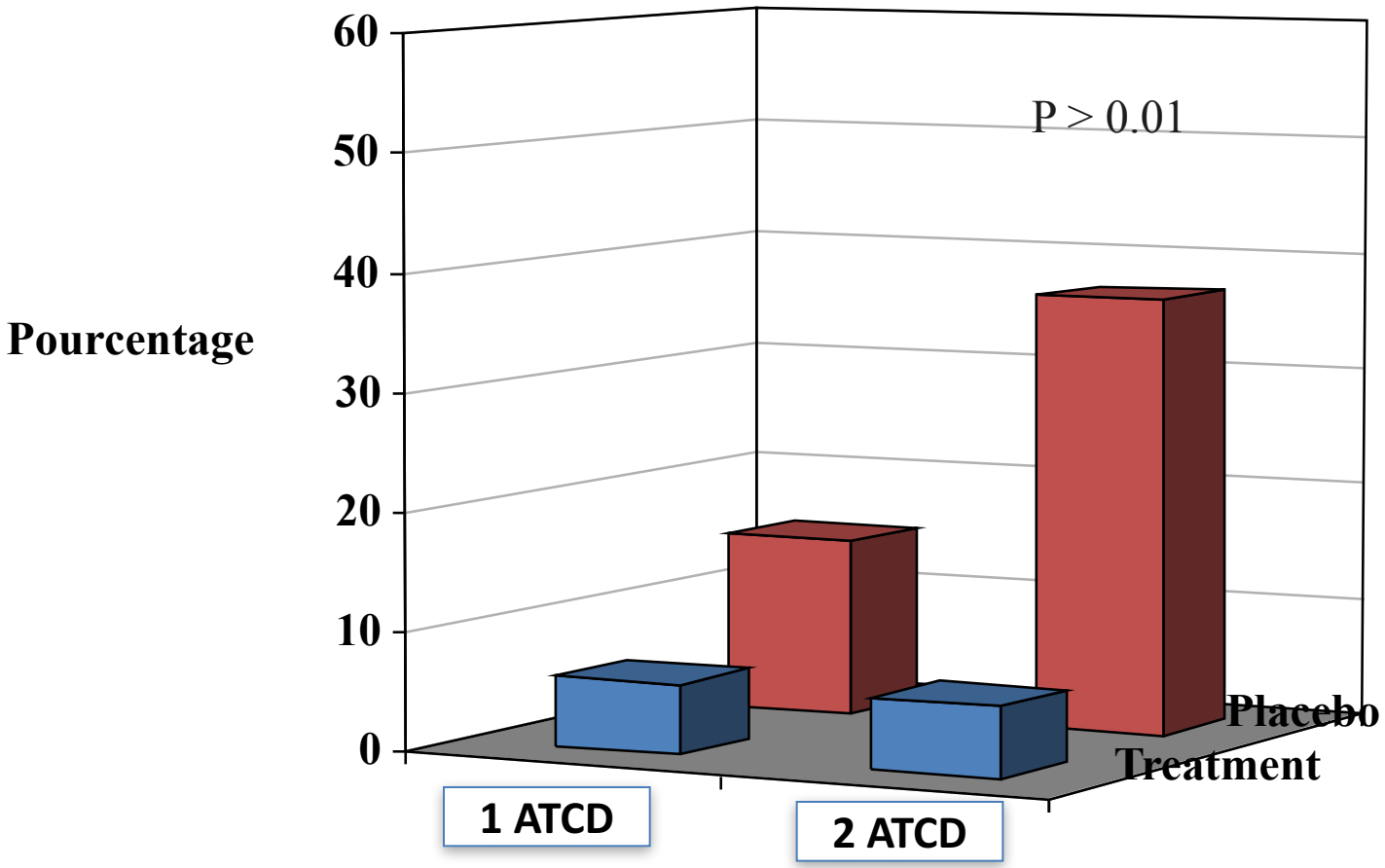


Hôpitaux Universitaires Genève

Groupe haut risque

RCIU

Grossesses à HAUT risque:



S. Uzan, M. Beaufils, G. Breart, B. Bazin, C. Capitant, J. Paris

The Lancet Vol 3337:June 15, 1991

1. **Aspirine prise TÔT efficace pour prévenir le RCIU.**
2. **Diminution du risque de DC foetal et d'HRP non prouvés**
3. **Pas d'effets indésirables évidents,**

MAIS il faut de plus grandes études

→ **Proposer l'Aspirine aux femmes à HAUT RISQUE**

même si 1ère grossesse

→ **Prescription de masse : Non recommandée**

→ **Des marqueurs précoces restent à trouver *Urgemment***

Hôpitaux Universitaires Genève

Evolution en 4 phases

Phase	Emotion	Effets	Indications
« 1 »	Questions	Faire plus d'essais	« haut »risque ,autres?
« 2 »	Enthusiasme	THE solution	Aspirine pour tous
« 3 »	Dépression	ça ne marche pas	Aspirine pour personne
« 4 »	Raison	Analyse	Choix des indications

Etudes : Aspirine efficace

	n	Inclus.	Exclus.	Spec.	Age gest Prise	Dose mg		
Schiff	65	Roll over test			28-29	100	NEJM 1989	PE 2.9 vs 22.6
Hauth	604	P1 < 22 SA	YES		24	60	AJOG 1993	

Hôpitaux Universitaires Genève

« 2 » **Enthusiasm** **We got THE solution** **Give to everybody**

« One baby aspirin per day takes eclampsia away »

B. Sibai
VIth ISSHP meeting, Montreal 1988

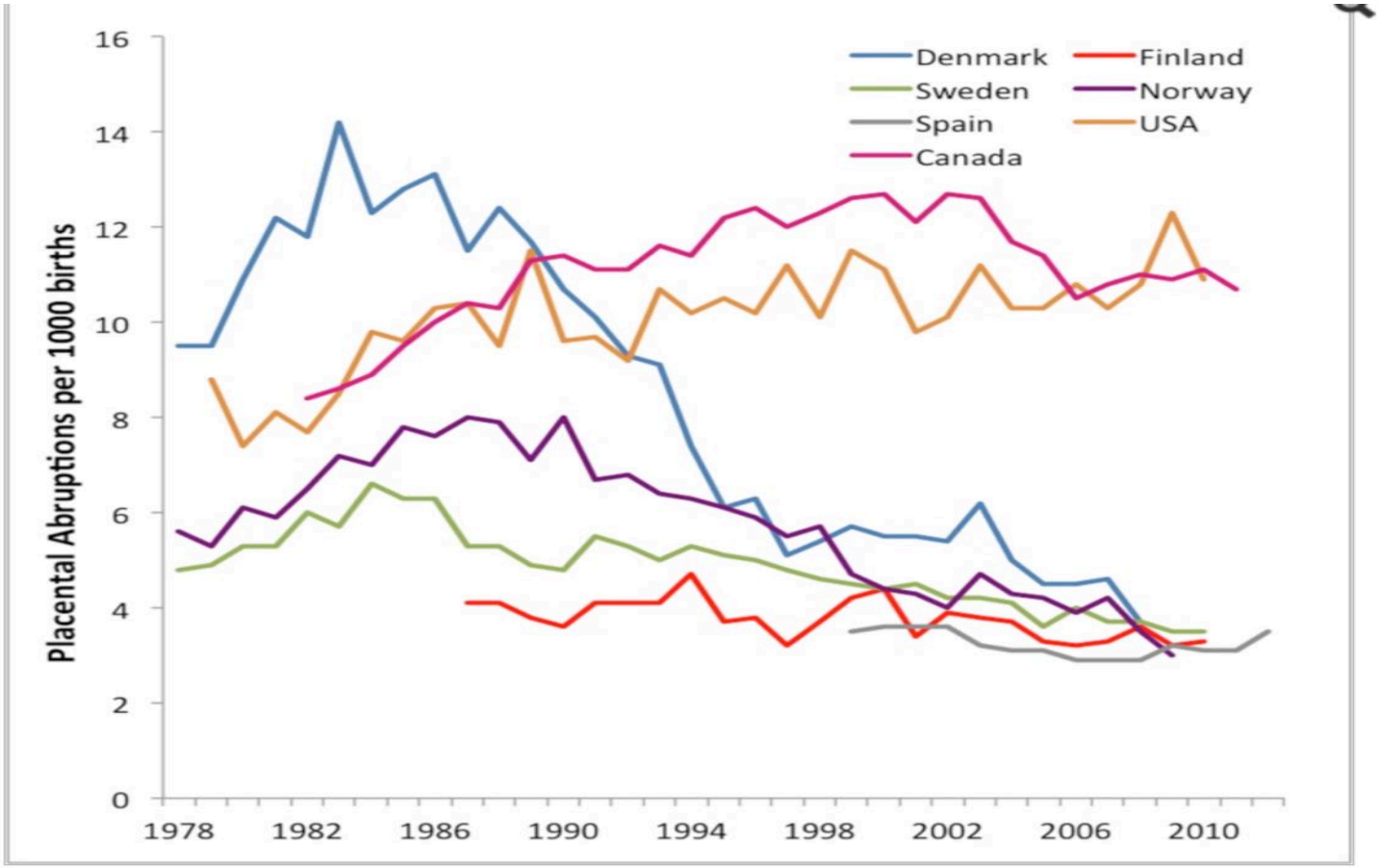
Le début de la suspicion

	n	Inclus.	Exclus.	Spec.	Age gest Prise	Dose mg	
Sibai*	3135	P1 si TA 135/85	OUI	Tabac 11%	13-25	60	•0.7 vs 0.1 • HRP

NEJM 1993

Prévalence de l'HRP dans différents pays sur 30 ans

Ananth et al, PlosOne, 2015.



Etudes Négatives

	n	Inclus.	Exclus.	Spec	Age gest Prise	Dose mg		
CLASP	9364	opinion	OUI	PE 12%! RCIU 3%	12-32	60	Lancet 1994	
ECPPA	109	opinion	OUI	PE FGR	12-32	60	BJOG 1996	PE control (6%)
Caritis/ Sibai*	2985	A risque			13-26	60	NEJM 1998	
Golding* BLASP	6275	P1			12-32		BJOG 1998	* Saigt Mère et foetus
Rotchell	3647	Toutes			12-32	75	BJOG 1998	
Goffinet	3317	Doppler Utérins			20-24	100	BJOG 2001	
Subtil	3294	P1	OUi		14-20	100	BJOG 2001	PE controle (1.6%)

Caritis et al. 1998, NEJM

TABLE 2. EFFECT OF ASPIRIN ON THE INCIDENCE OF PREECLAMPSIA IN HIGH-RISK WOMEN ACCORDING TO RISK GROUP AND ENTRY STATUS.

VARIABLE	INCIDENCE OF PREECLAMPSIA		RELATIVE RISK (95% CONFIDENCE LIMITS)
	ASPIRIN	PLACEBO	
	percent		
Risk group			
Pregestational diabetes mellitus (n=462)	18	22	0.9 (0.6, 1.2)
Hypertension (n=763)	26	25	1.1 (0.8, 1.4)
Multifetal gestation (n=678)	12	16	0.7 (0.5, 1.1)
Previous preeclampsia (n=600)	17	19	0.9 (0.6, 1.2)
All groups (n=2503)	18	20	0.9 (0.8, 1.1)
Entry status			
No proteinuria, no hypertension (n=1613)	15	18	0.8 (0.7, 1.0)
Proteinuria, hypertension (n=119)	32	22	1.4 (0.8, 2.6)
Proteinuria, no hypertension (n=48)	25	33	0.8 (0.3, 1.8)
No proteinuria, hypertension (n=723)	25	25	1.0 (0.8, 1.3)

Hôpitaux Universitaires Genève

Essai CLASP?

- **Population hétérogène**
- **Exclusion des patientes à risque**
- **Traitement tardif (48% > 20 SA)**
- **Définition de la prééclampsie particulière**
- **Etude ancillaire: l'aspirine prévient les PE sévères (Bower et al BJOG. 1996;103:625)**

CLASP. *Lancet 1994;343:619-629*

Hôpitaux Universitaires Genève

« 3 » **Depression** **Everything was wrong** **Give to nobody**

CLINICAL OPINION

Prevention of preeclampsia: A big disappointment

Baha M. Sibai, MD

Memphis, Tennessee

AJOG. 1998,179;1275-8

ACOG, 2002

Can preeclampsia and eclampsia be prevented? Antioxidant therapy (vitamin C, 1,000 mg per day; vitamin E, 400 mg per day) has shown promise, but large, randomized trials are needed. Although controversy exists, calcium supplementation has shown no benefit in large trials, and most evidence suggests little or no benefit for low-dose aspirin as prevention in women in the low-risk category

Hôpitaux Universitaires Genève

« 4 » **Reason** **Analysis** **Select your indications**

- **Type of population**
- **Dosage**
- **Age gestationnel de début de traitement**

Lancet. 2007

Articles

Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data

Lisa M Askie, Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Lesley A Stewart, on behalf of the PARIS Collaborative Group*

115 essais: 50 non valables, refus de participer, données perdues, …

31 essais, 32217 femmes et 32819 n-nés

98% des cas aspirine seule et dose <50 et 150 mg>
54% 1ère grossesse,
70% grossesse unique
59% Aspirine < 20 SA

PARIS TRIAL

Pre-eclampsia	18%	0·90 (0·84–0·97)	56 (35–185)
	6%		167 (104–556)
	2%		500 (313–1667)
Preterm <34 weeks	20%	0·90 (0·83–0·98)	50 (29–250)
	10%		100 (59–500)
	2%		500 (294–2500)
Perinatal death	7%	0·91 (0·81–1·03)	159 (75–476)
	4%		278 (132–833)
	1%		1111 (526–3333)
Small for gestational age baby	15%	0·90 (0·81–1·01)	67 (35–667)
	10%		100 (53–1000)
	1%		1000 (526–10 000)
Pregnancy with serious adverse outcome	25%	0·90 (0·85–0·96)	40 (27–100)
	15%		67 (44–167)

Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation

Emmanuel Bujold, Stéphanie Roberge and Kypros H. Nicolaides

Prenatal Diagnosis 2014, 34, 642–648

Meta-analysis of randomized studies on the use of low-dose aspirin in women at high risk of preeclampsia (PE) has demonstrated

- that if treatment is **initiated at ≤16 weeks**' gestation, there is significant reduction in the risk of

  PE RR 0.47, 95% (CI) 0.36–0.62,

  FGR RR 0.46, 95% (CI) 0.33–0.64,

  Preterm birth RR 0.35, 95% (CI) 0.22–0.57

  Perinatal death RR 0.41, 95% (CI) 0.19–0.92,

- whereas the effect of treatment after 16 weeks is substantially less (RR 0.78, 95% CI 0.61–0.99; RR 0.98, 95% CI 0.88–1.08; RR 0.90, 95% CI 0.83–0.97; and RR 0.93, 95% CI 0.73–1.19, respectively).
- Moreover, the decrease in the risk of PE from early onset treatment seems to be related to the dose of aspirin, and a **dose of <80 -150 mg>** daily should be considered for optimal benefits.

Hôpitaux Universitaires Genève

TROP Peu, TROP Tard

M.H. Sullivan et al

Am. J. 1999,181;2:508 -509

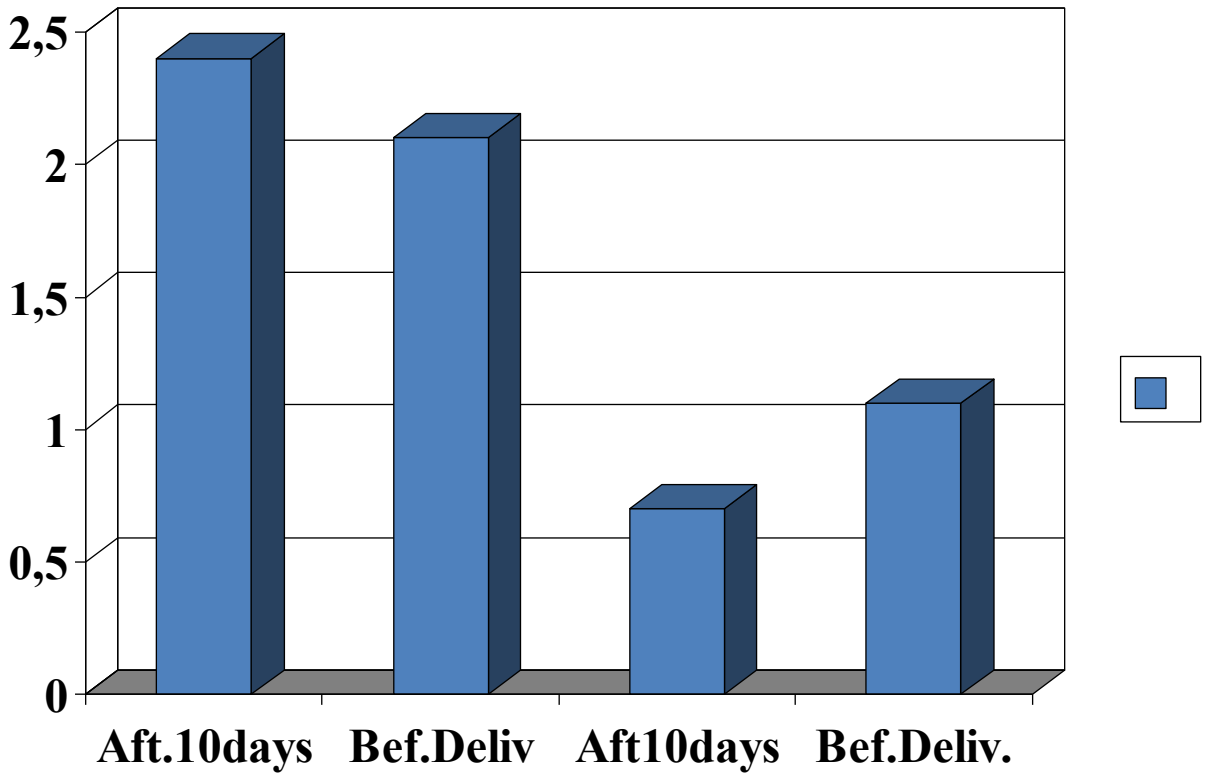
Les femmes avec trait débuté ≤ 13 SA ont une meilleure issue
que celles avec trait débuté au 2ème trim.

Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time

Alexandre Dumont, Antoine Flahault, Michel Beaufils, Elisabeth Verdy, and Serge Uzan Am J Obstet Gynecol 1999;180(1 Pt 1):135–40.

187 Femmes

Increase in Bleeding Time in minutes



Succès (n=131) **Echec (n=56)**

The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis

Stéphanie Roberge, PhD; Kypros Nicolaides, MD; Suzanne Demers, MD, MSc; Jon Hyett, MD; Nils Chaillet, PhD; Emmanuel Bujold, MD, MSc

- **Objectif**

  Evaluer l'effet dose-réponse de l'aspirine pour la prévention de la PE, PE sévère et du RCIU

- **Matériel et méthode**

  Revue de la littérature et méta-analyse

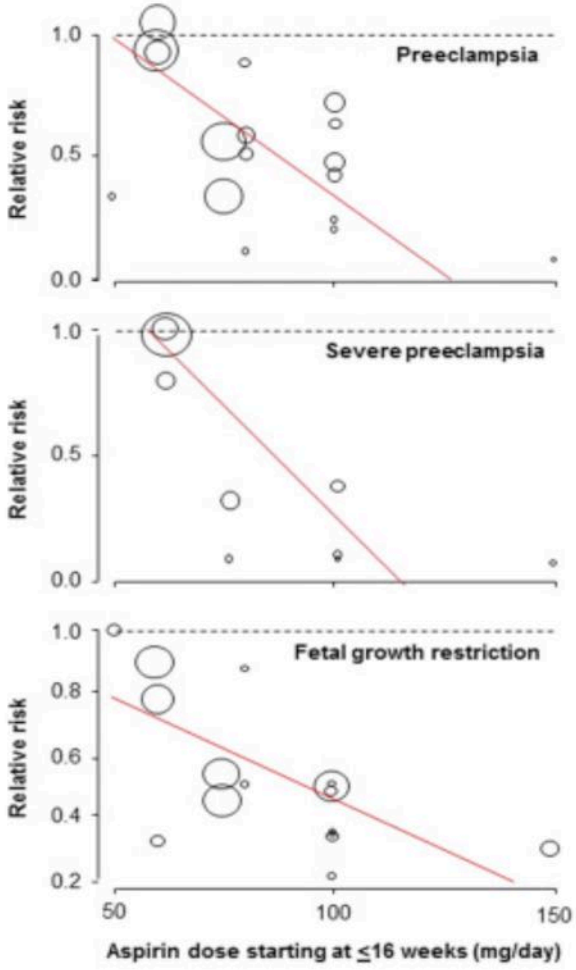
  Janvier 1985 – décembre 2015

  45 RCT

  - Groupe <16SA: 5130 patientes, AAS 50-150mg/j
  - Groupe >16SA: 15'779 patientes, AAS 50-150mg/j

Résultats - timing

< 16 SA | **> 16 SA**



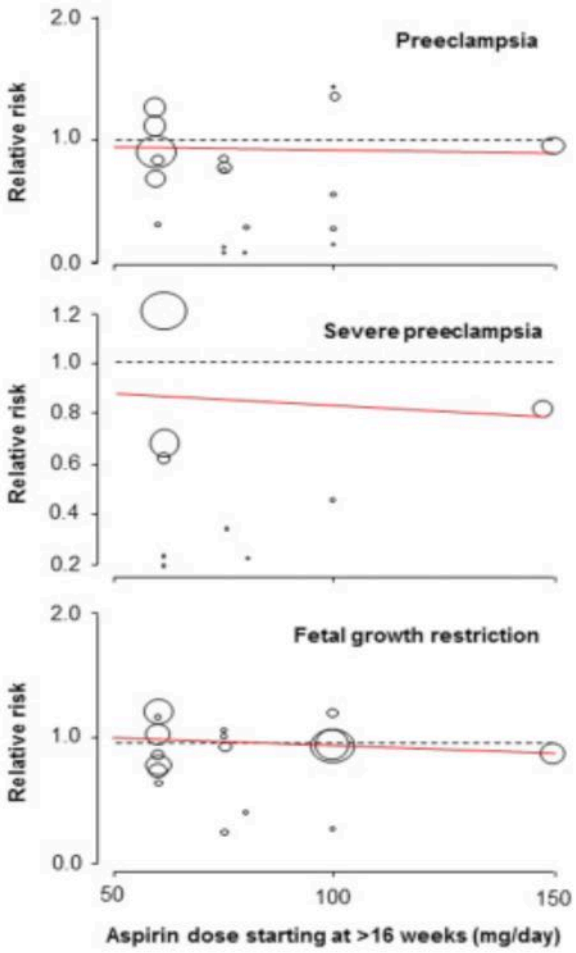


TABLE 2
Perinatal outcomes ≤16 weeks according to dose of aspirin at initiation of intervention

Outcome ≤16 wk	No. of trials	No. of participants	Relative risk (95% confidence interval) random effect	*P* value	I^2	Dose-response correlation	
						Adjusted R^2	*P* value
Preeclampsia							
50 mg	1	66	0.33 (0.04–3.04)	.33	n/a	44%	.036
60 mg	4	3326	0.93 (0.75–1.15)	.49	0%		
75 mg	2	373	0.42 (0.25–0.70)	.001	72%		
80 mg	4	270	0.52 (0.26–1.01)	.06	1%		
100 mg	7	985	0.48 (0.31–0.74)	.0009	0%		
150 mg	1	93	0.07 (0.00–1.25)	.07	n/a		
Total	19	5113	0.57 (0.43–0.75)	<.001	52%		
Severe preeclampsia							
60 mg	3	3279	0.96 (0.71–1.28)	.77	0%	100%	.008
75 mg	2	373	0.24 (0.09–0.65)	.005	9%		
100 mg	3	334	0.23 (0.08–0.64)	.005	0%		
150 mg	1	93	0.07 (0.00–1.25)	.07	n/a		
Total	9	4079	0.47 (0.26–0.83)	.009	60%		
Fetal growth restriction							
50 mg	1	46	1.00 (0.22–4.45)	1.00	n/a	100%	.044
60 mg	3	1378	0.78 (0.53–1.16)	.22	0%		
75 mg	2	373	0.48 (0.32–0.72)	.0004	0%		
80 mg	3	180	0.64 (0.11–3.74)	.62	0%		
100 mg	7	869	0.45 (0.28–0.71)	.0007	0%		
150 mg	1	93	0.29 (0.10–0.82)	.02	n/a		
Total	17	2939	0.56 (0.44–0.70)	<.001	0%		

n/a, not applicable.

Roberge. Aspirin's dose for prevention of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2017.

Sécurité Fœtale et Néonatale

Hôpitaux Universitaires Genève

- **1er Trimestre**

Pas plus de malfo cœur ou FCS

- **Après**

Fermeture prématurée du canal artériel et CPK hémorragique

- <60-150 mg> Pas plus 160 mg???
- <325–650mg> la semaine qui précède l'accouchement peut induire des troubles de la coagulation chez le n-né

Eviter l'aspirine le dernier mois de grossesse ??

Aspirine: Sécurité Maternelle

- 186 425 individus traités par aspirine et 186 425 controles appariés sans aspirine
- Aspirine significativement associée avec :

une augmentation du risque de saignement gastrointestinal majeur ou cérébral

5.58 vs 3.60 per 1000 person-years.

DE BERARDIS ET AL. JAMA. 2012;307:2286-94.

Hôpitaux Universitaires Genève

Chronothérapie

Soir >> Matin

Time-dependent effects of lowdose aspirin administration on blood pressure in pregnant women.
Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, et al.
Hypertension 1997;30(3 Pt 2):589–95.

Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy.
Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC.
Chronobiol Int 2013;30 (1–2):260–79.

Administration timedependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia.
Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al.
Hypertension 1999;34(4 Pt 2):1016–23.

Hôpitaux Universitaires Genève

Evolution en 4 phases

Phase	Emotion	Effets	Indications
« 1 »	Questions	Faire plus d'essais	« haut »risque ,autres?
« 2 »	Enthusiasme	THE solution	Aspirine pour tous
« 3 »	Dépression	ça ne marche pas	Aspirine pour personne
« 4 »	Raison	Analyse	Choix des indications

Le Challenge : Déterminer qui est à haut risque?

LA méthode principale : ATCD de PE; pathologie médicale

Mais la sensibilité insuffisante : 40%
avec 10% de faux positifs.

L'éternel recommencement ??

1.1.2 Antiplatelet agents

1.1.2.1 Advis
until t

- hy
- ch
- au
- ty
- ch

1.1.2.2 Advis
aspiri

- fir
- ag
- pregnancy interval of more than 10 years
- body mass index (BMI) of 35 kg/m^2 or more at first visit
- family history of pre-eclampsia
- multiple pregnancy.

Risk Level	Risk Factors	Recommendation
	anied by	Recommend low-dose aspirin if the patient has ≥1 of these high-risk factors
	us,	
	can race,	Consider low-dose aspirin if the patient has several of these moderate-risk factors§
	mall for come,	
		Do not recommend low-dose aspirin

81 mg/j A débuter > 12 SA avant 28 SA>

Hôpitaux Universitaires Genève

Take Home Messages

1. Les études négatives ne résistent pas :
2. effet préventif : **REDUCTION**

   PE, du risque, acct avant 34 SA, RCIU, complications sévères

- **Qu'est ce qui est important:**
  - **TÔT > 8 -13 SA <**
  - **SUFFISAMMENT :** >75 … au mieux 100 à 150 mg/j
  - **le soir**
  - **Seulement chez les populations à haut risque (lesquelles?)**
- **Des essais juste terminés en cours et à venir**