

Place des HBPM dans la PVP :
**Est-ce dangereux d'ajouter
de l'aspirine à l'héparine ?**

Pr Frédéric MERCIER



Département d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Antoine Bécère, CLAMART
& Université de K. Bicêtre, Paris XI
(frederic.mercier@abc.aphp.fr)

Prevention of recurrent miscarriage for women with APL antibody or lupus anticoagulant

Empson M et al, Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002859

◆ 13 études, 849 patients

- 2 études HNF + aspirine vs aspirine seule
 - 1 étude HBPM + aspirine vs aspirine seule
- } Pas d'hémorragie
- 1 étude HNF forte vs faible dose
 - 3 études aspirine seule
 - 3 études prednisolone + aspirine
 - 3 études avec Ig

→ aucune étude héparine seule *versus* aspirine vs héparine...

CLASP, Lancet 1994; 343: 619

	aspirine 60 mg (n = 4683)	placebo (n = 4681)	stat
incidence pré-clampsie	6,7 %	7,6 %	NS
Poids naissance (g)	3024	2991	NS
mortalité néonatale	4,3 %	4,7 %	NS
transfusion maternelle	4%*	3,2 %	p < 0,05
HRP	1,8 %	1,5 %	NS
mortalité maternelle	3	1	NS

Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin

Uzan S et al, Lancet 1991; 337: 1427

	aspirine (n=156)	placebo (n = 73)
Poids N-N [†] (g)	2751* (¶ 670)	2526 (¶ 848)
RCIU (%)	13*	26
Mortinatalit [†] (%)	1*	5
HRP (%)	5*	8

The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force
Dubé et al, Ann Intern Med 2007; 146: 365-75

Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin : meta-analysis
Derry S & Loke YK, BMJ 2000; 321: 1183-7

- ◆ Incidence: \approx 1% par an, pour une dose $<$ 100 mg/j
- ◆ Risque multiplié par 2 - 2,5 pour une dose $>$ 200 mg/j

→ L'aspirine (sans anticoagulant associé) augmente un peu le risque hémorragique GI: RR = 1,6 à 2,5

Combined Aspirin-Oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease

A meta-analysis of randomized trials

Dentali F et al, Arch Intern Med Intern 2007; 167: 117-24

- ◆ 10 études, 4180 patients
- ◆ Le risque thromboembolique artériel est globalement réduit par l'addition de l'aspirine aux AVK: OR = 0,66
 - En fait, la réduction du risque est limitée aux valves mécaniques (OR = 0,27)
 - Elle est NS pour les coronaropathies (OR = 0,69) et surtout pour l'ACFA (OR = 0,99)
 - La mortalité globale n'est pas modifiée (OR = 0,98)

→ Le risque de saignement majeur est augmenté par l'addition de l'aspirine aux AVK: RR = 1,43

Effets secondaires potentiellement graves de l'aspirine

- ◆ Sujets allergiques
- ◆ Certaines formes d'asthme
- ◆ Pathologies pré-existantes de l'hémostase (vWD, etc...)
- ◆ Pathologies digestives ulcéreuses

Aspirine et RPC - ALR (SFAR 2006)

http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=312

→ L'addition d'aspirine à l'héparine prophylactique peut conduire à retarder ou empêcher une ALR, nuire à la PEC de la douleur et induire un risque médical lié à l'AG

Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers

Sonksen et al, BJA 1999; 82: 360-5

- ◆ Aspirine 75 ou 300 mg pendant les 7 jours précédents
- ◆ Etude CR & DA ; 52 volontaires
- ◆ CJP = Temps de Saignement
- ◆ Mesures à H2, H9, H24 & H48

TS ↗ dans 25% à H48, mais toujours ≤ 10 min

→ L'anomalie de l'hémostase primaire a largement disparu à H48

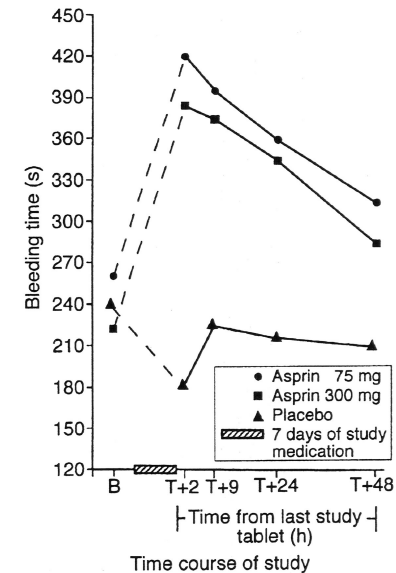


Fig 1 Median bleeding times at each time in the aspirin 75 mg, 300 mg and placebo groups. B=Baseline.

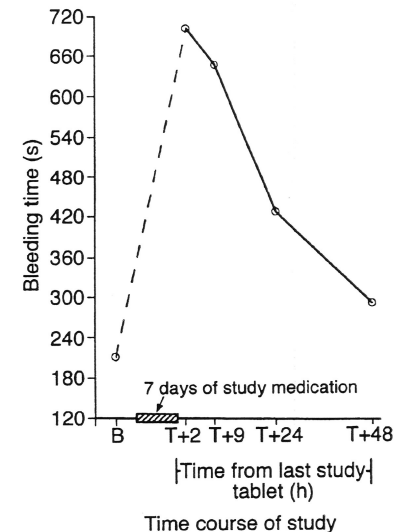


Fig 2 Median bleeding time of hyper-responders at each time.

Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy

Cahill et al, J Am Coll Surg 2005; 200: 564-73

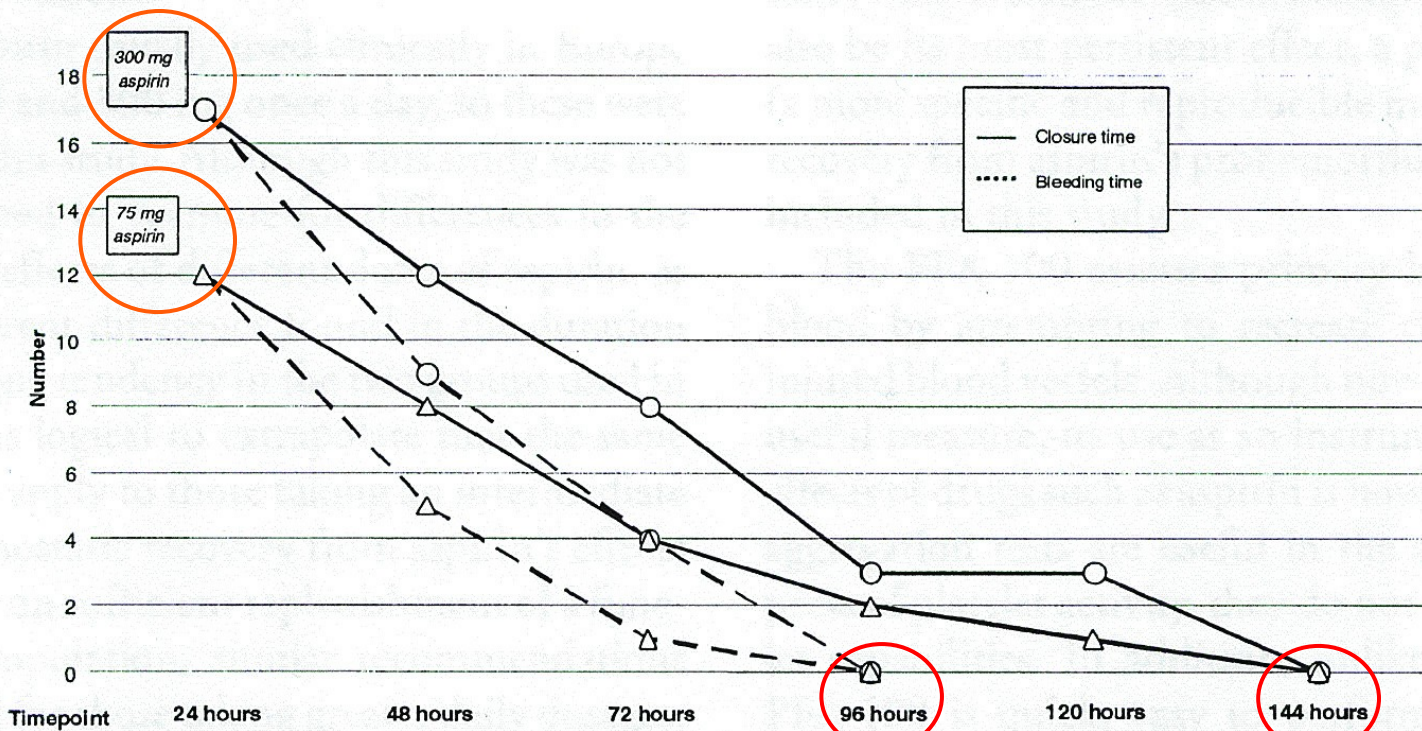


Figure 8. Numbers of tests remaining abnormal each day, demonstrating that all bleeding times had normalized by 96 hours and all closure times had normalized within 144 hours.

Conclusions

- ◆ L'addition d'aspirine à l'héparine dans la PVP n'est probablement pas dangereuse :
 - au cours de la grossesse
 - si l'on respecte ses « contre-indications »

→ elle est donc justifiée si elle est utile...
- ◆ On ne peut pourtant pas affirmer son innocuité, car il n'y a pas de preuves directes de niveau 1
- ◆ Des données indirectes incitent à interrompre l'aspirine en fin de grossesse (et à poursuivre l'héparine seule), afin de réduire le risque hémorragique et anesthésique à l'accouchement

CLASP, Lancet 1994;343:619

Critères d'inclusion

- Femmes entre 12 et 32 semaines
- Inclusion prophylactique
 - ATCD de pré-éclampsie ou de RCIU dans une grossesse antérieure
 - HTA chronique
 - Ins. rénale chronique
 - autres facteurs de risque: age maternel, ATCD familiaux, grossesse multiple
- Inclusion thérapeutique
 - pré-éclampsie
 - RCIU

Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin.

Uzan S et al, Lancet 1991; 337:1427

- Inclusion:
 - ATCD “lourds” lors de 2 grossesses précédentes (avec au moins 1 cas de RCIU)
 - RCIU lors de la grossesse antérieure
 - grossesse actuelle entre 15 et 18 SA
- 150 mg aspirine / jour \pm dipyridamole
- jusqu’à terme si possible (> 37 SA)