

## ■ Obstétrique

# Indications actuelles de l'aspirine en obstétrique

**RÉSUMÉ :** Alors que l'aspirine était autrefois largement prescrite par les gynécologues-obstétriciens, ses indications se sont peu à peu restreintes. Les deux principales sont la prévention de la récurrence d'une pathologie vasculaire placentaire et la prévention des accidents obstétricaux en association aux anticoagulants dans le cadre du syndrome des antiphospholipides (SAPL).

Le traitement sera débuté le plus tôt possible à la dose de 100 à 160 mg par jour et poursuivi jusqu'à 35 semaines d'aménorrhée (SA).



**F. GRECO, F. BRETELLE**  
Service de Gynécologie-Obstétrique,  
Hôpital Nord, MARSEILLE.

### ■ Pharmacodynamie

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénases impliquées dans la synthèse des prostaglandines et sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse du thromboxane A2 (TXA2). Ainsi, l'aspirine favoriserait les échanges materno-fœtaux en diminuant les phénomènes de thrombose dans la chambre intervilleuse et pourrait également avoir un effet bénéfique sur la fonction trophoblastique [1]. Précisons qu'aux doses de 100 à 160 mg/j, seul l'effet antiagrégant existe, l'effet anti-inflammatoire étant atteint pour des doses de 500 mg/j.

### ■ Risques de l'aspirine à faible dose

#### 1. Risque maternel

En 2003, l'étude ERASME avait rapporté une augmentation des troubles hémorragiques mineurs sans augmentation significative des troubles hémor-

ragiques majeurs. Mais cette étude avait été menée sur une population de nullipares sans facteur de risque (population actuellement non concernée par la prescription d'aspirine) [2]. Des études plus récentes concernant l'utilisation de l'aspirine à faible dose dans une population de femmes à risque n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative des effets secondaires dans le groupe "aspirine" *versus* le groupe "placebo" [3, 4].

#### 2. Risque fœtal

Concernant le risque fœtal, un essai publié en 2002 rapportait un risque accru de laparoschisis lorsque l'aspirine était administrée dès le premier trimestre [5]. Mais d'autres études ne rapportent aucun effet tératogène lorsque l'aspirine est débutée entre 5 SA et 12 SA [6].

### ■ Pathologies vasculaires placentaires

La prééclampsie (PE), l'éclampsie, l'hématome rétroplacentaire (HRP), les retards de croissance intra-utérins

## Obstétrique

(RCIU) et une part importante des morts fœtales *in utero* (MFIU) entrent dans le cadre des pathologies vasculaires placentaires et concernent 5 à 15 % des grossesses. Bien que leur origine soit multifactorielle, un trouble de vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire, représente le mécanisme central. Afin que l'étiologie vasculaire d'un RCIU ou d'une MFIU soit retenue, il est nécessaire qu'une enquête étiologique bien menée, visant à éliminer les autres étiologies possibles, ait été réalisée en amont.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été suggérés pour expliquer les troubles de la vascularisation placentaire. Une sensibilité accrue aux vasopresseurs, une réaction immunologique et un déséquilibre dans la production de prostaglandines vasoactives entraîneraient une vasoconstriction des petites artères et une activation plaquettaire, et seraient à l'origine d'une insuffisance utéroplacentaire. Sur cette base physiopathologique, l'aspirine représente un traitement séduisant dans la prévention des pathologies vasculaires placentaires [1].

L'aspirine a commencé à être largement prescrite il y a une trentaine d'années. Depuis, de nombreuses études ont permis de restreindre les indications et de préciser dans quel cadre ce traitement était justifié. Nous présenterons ici les études les plus récentes.

>>> La méta-analyse d'Askie en 2007 rassemble 32 217 patientes [4]. Elle met en évidence une diminution de 10 % du risque de PE, de RCIU, de naissance avant 34 SA et de décès périnatal. L'efficacité du traitement préventif est plus marquée en cas d'administration avant 20 SA et à une dose  $\geq 75$  mg/j. De même, il n'y aurait pas de bénéfice à prescrire l'aspirine chez les patientes multipares sans antécédent, chez les patientes aux antécédents d'HTA préexistante à la grossesse et chez les patientes nullipares.

>>> En 2007, la *Cochrane* retrouvait une diminution du risque de prééclampsie de 17 %, une diminution du risque de naissance < 34 SA de 8 % et une diminution de la mortalité périnatale de 14 %. Une récente étude concernant l'utilisation d'aspirine dans une population à haut risque confirmait ce résultat et montrait une réduction du risque absolu de 2 à 5 % pour la prééclampsie, de 1 à 5 % pour le RCIU et de 2 à 4 % pour les naissances prématurées [7].

>>> Plusieurs études montrent que le bénéfice de l'aspirine dans une population à haut risque est significatif lorsque le traitement débute avant 16 SA [8, 9]. L'hétérogénéité des populations identifiées comme "à haut risque de pathologie vasculaire placentaire" entre les différents essais explique la difficulté à tirer des conclusions consensuelles de l'ensemble de ces données. À l'avenir, il faudra tenter d'identifier les groupes de patientes "à risque" dont l'aspirine à faible dose permettrait de réduire le risque de pathologie vasculaire de manière significative.

Actuellement, les indications de l'aspirine dans la prévention des pathologies vasculaires placentaires sont les suivantes [10]:

- antécédents de PE < 34 SA ;
- RCIU < 5<sup>e</sup> percentile dont l'origine vasculaire a été retenue ;
- MFIU dont l'origine vasculaire a été retenue.

Le traitement doit être prescrit avant 16 SA, 8 heures après le réveil, à la dose de 100 à 160 mg/j. L'HTA chronique, le diabète préexistant à la grossesse, le lupus, les néphropathies chroniques et la drépanocytose ne justifient pas un traitement par aspirine.

### Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) repose sur des critères cli-

niques et biologiques précis, détaillés dans le **tableau I**. Le diagnostic nécessite l'association d'au moins un critère clinique et un critère biologique. Les patientes ayant un antécédent de thrombose ont plus de risques de complications obstétricales. De même, la présence d'un anticoagulant lupique ou d'une triple positivité serait de plus mauvais pronostic [11]. Les anticorps antiphospholipides sont associés à la survenue de thromboses veineuses et artérielles. Sur le plan obstétrical, cela peut se traduire par des fausses couches à répétition (FCR), des MFIU, des PE ou des RCIU sévères par insuffisance placentaire. Une étude a estimé sur une dizaine d'années les complications liées au SAPL [12]. Elle retrouvait un taux de FC de 16,5 %, un taux de MFIU de 4,8 %, un taux de RCIU de 26,3 % et un taux de naissance prématurée de 48,2 %.

Plusieurs essais ont analysé le rôle de l'aspirine et/ou des anticoagulants dans la prévention de ces complications obstétricales. En 2005, la *Cochrane* concluait que l'association aspirine-héparine non fractionnée (HNF) réduisait de 54 % les pertes de grossesse chez les patientes présentant un SAPL [13]. Des études plus récentes n'ont pas montré de différences significatives entre HNF et HBPM (héparines de bas poids moléculaire) en association avec l'aspirine, ce qui explique qu'actuellement les HBPM soient plus souvent prescrites [14].

Une étude parue en 2009 allait à l'encontre de ces conclusions [15]. En effet, dans cette étude, le taux de naissance vivante était plus important dans le groupe traité par aspirine seule que dans le groupe aspirine-héparine. Le principal biais de cette étude réside dans le fait que la population étudiée est hétérogène et que toutes les patientes ne répondaient pas exactement à la définition du SAPL telle qu'elle est aujourd'hui utilisée.

Actuellement, nous retiendrons les indications suivantes [16]:

## Critères cliniques

### Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse ou microcirculatoire)

- $\geq 1$  épisode clinique confirmé par imagerie ou histologie à l'exception des thromboses superficielles

### Morbidité obstétricale

- $\geq 1$  mort inexplicée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de 10 semaines d'aménorrhée
- **ou**  $\geq 1$  naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal avant 34 semaines d'aménorrhée due à une prééclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire
- **ou**  $\geq 3$  fausses couches consécutives inexplicées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques

### Critères biologiques (présents sur deux examens à au moins 12 semaines d'intervalle)

- Anticorps anticardiolipine IgG ou IgM, à un titre moyen ou élevé
- Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma
- Anticorps anti-béta2-glycoprotéine 1 IgG ou IgM à un titre  $> 99^{\text{e}}$  percentile

**Tableau I :** Définition du SAPL (d'après [11]).

- en cas de SAPL avec antécédent de FCR : association aspirine + HBPM à dose préventive ;
- en cas de SAPL avec antécédent de MFIU, RCIU ou PE : association aspirine + HBPM à dose préventive ;
- en cas de SAPL avec antécédent de thrombose : association aspirine + anti-coagulation curative ;
- en cas de biologie SAPL isolée : les données sont insuffisantes pour établir des recommandations claires.

## Fausses couches et autres thrombophilies

En 2004, une étude [17] – portant sur 160 patientes ayant un seul antécédent de grossesse arrêtée après 10 SA et porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle (déficit en protéine S, mutation du facteur V, mutation de la prothrombine) – avait montré l'intérêt d'une anticoagulation préventive plutôt qu'un traitement par aspirine à faible dose seule sur le taux de naissance vivante.

En revanche, en 2010, Kaandorp ne montre pas de supériorité des anticoagulants à dose préventive ni de l'association aspirine-anticoagulation préventive par rapport au groupe témoin chez les patientes présentant au moins deux antécédents de grossesse arrê-

tée, même chez celles présentant une thrombophilie constitutionnelle [18]. De même, en 2011, une équipe a comparé l'association HBPM-aspirine, HBPM-placebo et l'aspirine seule et n'observait pas de différences significatives en termes de naissance vivante [19].

Dans ces différentes études, les patientes présentant des FCR inexplicées et les patientes porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle étaient souvent confondues. De même, le nombre de grossesses arrêtées antérieures et le terme de ces FCR variaient souvent d'une étude à l'autre, rendant difficile l'interprétation des résultats.

Selon les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant permettant de justifier la prescription d'aspirine et/ou d'anticoagulant à dose préventive chez les patientes porteuses d'une thrombophilie héréditaire pour prévenir les FCR [20].

## Fausses couches à répétition inexplicées

Les récentes études ne montrent pas de bénéfice des antiagrégants sur la prévention des FCR. Ainsi, une étude parue en 2010 comparant l'aspirine

seule, l'association aspirine-HBPM et un placebo – parmi une population de femmes ayant au moins un antécédent de grossesse arrêtée – n'a pas retrouvé de différence significative en termes de naissance vivante entre les trois groupes [18]. Une autre équipe a comparé l'association aspirine-HBPM à une simple surveillance chez des patientes ayant au moins deux antécédents de grossesse arrêtée et n'a pas retrouvé de bénéfice du traitement combiné sur le taux de naissance vivante [21]. Ces données sont confirmées par la méta-analyse de la *Cochrane* parue en 2014 [22].

Les dernières recommandations du CNGOF affirment qu'il n'y a pas d'indication à un traitement par aspirine seule ou HBPM seule ou à l'association aspirine-HBPM chez les patientes présentant des antécédents de FCR inexplicée [20].

## Lupus systémique

Le lupus systémique est une maladie auto-immune rare pouvant s'associer au SAPL. C'est un facteur de risque de perte de grossesse, de PE, de RCIU et de prématurité. L'activité du lupus est un facteur de mauvais pronostic sur le risque de perte fœtale. Certaines équipes recommandent la prescription d'aspirine en systématique chez toute

## Obstétrique

### POINTS FORTS

- Les indications de l'aspirine en gynécologie-obstétrique sont actuellement limitées.
- L'aspirine est indiquée dans la prévention des pathologies vasculaires placentaires (RCIU, PE, MFIU) chez les patientes à risque.
- L'aspirine est indiquée en association avec les anticoagulants à dose préventive en cas de SAPL pour prévenir les FCR et les accidents obstétricaux.
- Les FCR inexpliqués ne justifient pas la prescription d'aspirine pendant la grossesse.
- Lorsque l'aspirine est indiquée, elle doit être prescrite à la dose de 100 à 160 mg par jour et instaurée avant 16 SA.

patiente lupique et d'autres la recommandent seulement en cas d'atteinte rénale [11].

### Aspirine et procréation médicalement assistée

S'appuyant sur d'anciennes études et sur le postulat que l'aspirine améliorerait la réceptivité endométriale et le flux sanguin dans les artères utérines, ce traitement a souvent été proposé dans les protocoles de fécondation *in vitro* (FIV) dans le but d'améliorer le taux d'implantation et de grossesse clinique.

De plus récentes publications ne montrent pas de bénéfice en termes de taux de grossesse clinique et de naissance vivante à la prescription systématique de faible dose d'aspirine chez les patientes suivies en procréation médicalement assistée (PMA), même chez les patientes étiquetées mauvaises répondeuses [23-25].

En 2013, une étude menée sur 230 femmes a comparé l'intérêt d'un traitement par aspirine seule, HBPM seule ou par l'association

aspirine-HBPM chez des patientes en FIV ou ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïdes), et ne montrait pas de différences significatives en termes de taux de grossesse clinique et de naissance vivante [26].

Il n'y a pas d'indication à associer de manière systématique l'aspirine à faible dose aux protocoles de FIV et ICSI.

### Conclusion

À l'avenir, la recherche devra clarifier les mécanismes physiopathologiques à l'origine des pathologies vasculaires, élucider les mécanismes interindividuels à l'origine des résistances à l'aspirine et développer des outils pratiques permettant de définir précisément les groupes à haut risque auxquels s'adressent les traitements préventifs.

Devant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire, un bilan adapté s'impose. Un traitement par aspirine à la dose de 100 à 160 mg doit être débuté le plus tôt possible, administré le soir et stoppé à 35 semaines d'aménorrhée bien qu'actuellement la Société française

d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ne contre-indique pas la réalisation d'une anesthésie péridurale (APD) sous antiagrégant.

En cas de SAPL, la prévention des accidents obstétricaux justifie un traitement par aspirine associé à un traitement anticoagulant à dose préventive chez les patientes sans antécédent de thrombose. La prévention des fausses couches à répétition inexpliquées ou dans le cadre d'une autre thrombophilie constitutionnelle ne justifie pas un traitement par aspirine.

L'indication d'aspirine dans le lupus systémique ne fait pas l'objet de recommandations clairement établies.

En procréation médicalement assistée, la prescription d'aspirine n'est pas justifiée de manière systématique.

L'idéal, devant l'absence de consensus, est de prescrire ces traitements après une consultation préconceptionnelle et après validation par une discussion multidisciplinaire faisant intervenir les gynécologues-obstétriciens, les biologistes, les internistes ainsi que les anesthésistes.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CNGOF. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique : Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse? 2010.
2. SUBTIL D, GOEUSSE P, PUECH F *et al*. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG*, 2003;110:475-484.
3. DULEY L, HENDERSON-SMART DJ, MEHER S *et al*. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(2):CD004659. Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com>.
4. ASKIE LM, DULEY L, HENDERSON-SMART DJ *et al*; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 2007;369:1791-1798.

5. KOZER E, NIKFAR S, COSTEI A *et al.* Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2002;187:1623-1630.
6. NØRGÅRD B, PUHÓE, CZEIZEL AE *et al.* Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:922-923.
7. HENDERSON JT, WHITLOCK EP, O'CONNOR E *et al.* Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2014;160:695-703.
8. BUJOLD E, ROBERGE S, LACASSE Y *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2010;116 (2 Pt 1):402-414.
9. ROBERGE S, NICOLAIDES KH, DEMERS S *et al.* Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013;41:491-499.
10. CNGOF. Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2013,42:1018-1025. Disponible sur <http://www.em-consulte.com/en/article/853529>
11. GUETTROT-IMBERT G, LE GUERN V, MOREL N *et al.* Lupus systémique et syndrome des antiphospholipides : comment prendre en charge la grossesse ? *Rev Médecine Interne*, 2015;36:173-181.
12. CERVERA R, SERRANO R, PONS-ESTEL GJ *et al.* Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1011-1018.
13. EMPSON M, LASSERE M, CRAIG J *et al.* Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;(2):CD002859.
14. COHN DM, GODDIJN M, MIDDELDORP S *et al.* Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost*, 2010;8:2208-2213.
15. LASKIN CA, SPITZER KA, CLARK CA *et al.* Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*, 2009;36:279-287.
16. NIZARD J, GUETTROT-IMBERT G, PLU-BUREAU G *et al.* Pathologies maternelles chroniques et pertes de grossesse. Recommandations françaises. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:865-882.
17. GRIS JC, MERCIER E, QUÉRÉ I *et al.* Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 2004;103:3695-3699.
18. KAANDORP SP, GODDIJN M, VAN DER POST JA *et al.* Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*, 2010;362:1586-1596.
19. VISSER J, ULANDER VM, HELMERHORST FM *et al.* Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost*, 2011;105:295-301.
20. GALLOT V, NEDELLEC S, CAPMAS P *et al.* Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:812-841.
21. CLARK P, WALKER ID, LANGHORNE P *et al.* SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*, 2010;115:4162-4167.
22. DE JONG A, WARREN M, REHRAUER W *et al.* Fraser syndrome: affected siblings born to nonconsanguineous parents and diagnosed at autopsy. *Pediatr Dev Pathol*, 2008;11:220-225.
23. SCHISTERMAN EF, GASKINS AJ, WHITCOMB BW. Effects of low-dose aspirin in in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009;21:275-278.
24. POUSTIE VJ, DODD S, DRAKELEY AJ. Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(4):CD004832.
25. GLUJOVSKY D, PESCE R, FISZBAJN G *et al.* Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;(1):CD006359. Disponible sur <http://onlinelibrary.wiley.com>.
26. AKHTAR MA, ELJABU H, HOPKISSON J *et al.* Aspirin and heparin as adjuvants during IVF do not improve live birth rates in unexplained implantation failure. *Reprod Biomed Online*, 2013;26:586-594.

Les auteures ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.