



**HAL**  
open science

# Aspirine à visée préventive. Analyse et comparaison des pratiques

Dounia Rouabhi

► **To cite this version:**

Dounia Rouabhi. Aspirine à visée préventive. Analyse et comparaison des pratiques. Gynécologie et obstétrique. 2011. dumas-00625814

**HAL Id: dumas-00625814**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00625814>**

Submitted on 22 Sep 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

**Liens**

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

# UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

---



Faculté de Médecine de Paris

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE BAUDELLOCQUE

Groupe Hospitalier Cochin – Saint-Vincent de Paul

## **Mémoire** pour obtenir le **Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

**le : 07 Avril 2011**

par

**Dounia ROUABHI**

Née le 17/11/1987

### **Aspirine à visée préventive**

Analyse et comparaison des pratiques

**DIRECTEUR DU MEMOIRE :**

**Mr le Pr TSATSARIS Vassilis**

Gynécologue Obstétricien, maternité Port-Royal

---

**JURY :**

**Mr le Pr CABROL Dominique**

**Mme DUQUENOIS Sylvie**

**Mr le Pr TSATSARIS Vassilis**

**Mme COLLIOT-HELENE**

**Mme DRAN Claire**

Gynécologue Obstétricien, maternité Port-Royal

Sage-femme enseignante, Ecole Baudelocque

Gynécologue Obstétricien, maternité Port-Royal

Sage-femme cadre, maternité Bichat

Sage-femme enseignante, Ecole Baudelocque

Mémoire N°: 2011PA05MA29

# Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Vassilis Tsatsaris pour avoir dirigé ce mémoire, pour sa disponibilité et ses conseils avisés.

Un grand merci à Claire Dran pour son soutien et ses conseils lors de la rédaction de ce mémoire et tout au long de mes études.

Enfin, je remercie ma famille et mes proches pour leur présence indispensable et leurs encouragements, et plus particulièrement merci à mes collègues de promotion Farah, Mariem, Samira et Sandy, pour tous les moments partagés durant ces 4 années.

# Table des matières

Introduction.....	1
<b>Première partie Cadre Conceptuel .....</b>	<b>2</b>
1.1. Le placenta humain .....	2
1.1.1 Développement du placenta .....	2
1.1.1.1 Le cytotrophoblaste villositaire .....	4
1.1.1.2 Le cytotrophoblaste extravillous .....	5
1.1.2. La circulation utéroplacentaire.....	7
1.2. Pathologies résultant d'une anomalie de la vascularisation utéroplacentaire	7
1.2.1. Pathologies hypertensives .....	8
1.2.1.1 La pré-éclampsie: généralités .....	9
1.2.1.2. Facteurs de risque de la pré-éclampsie .....	10
1.2.1.3. Physiopathologie de la pré-éclampsie.....	11
1.2.2. Le Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) .....	13
1.2.2.1. Etiologies .....	14
1.2.2.2. Mécanisme du RCIU vasculaire.....	14
1.2.2.3. Dépistage .....	15
1.2.3. Diagnostic échographique d'une insuffisance placentaire: le doppler utérin.....	16
1.2.3.1. Technique .....	16
1.2.3.2. Spectre normal .....	16
1.2.3.3. Spectre pathologique.....	17
1.2.3.4. Intérêts du doppler utérin.....	17
1.3. La prévention des anomalies de vascularisation utéroplacentaire .....	18
1.3.1. Aspirine: principe d'action.....	18
1.3.2. Historique de la prescription d'aspirine: les études .....	20
1.3.3. Critères de prescription .....	24
1.3.3.1. La dose .....	25
1.3.3.2. Le terme .....	25
1.3.3.3. Les indications.....	25
1.3.3.4. Effets indésirables .....	30
1.3.4. Prescription d'aspirine: synthèse .....	31
<b>Deuxième partie : Etude .....</b>	<b>32</b>
<b>Problématique .....</b>	<b>32</b>
Objectifs.....	33
Protocole de recherche .....	33
2.1. Type d'étude.....	33

2.2. Population de l'étude .....	34
2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	34
2.4. Déroulement de l'étude .....	34
<b>Résultats.....</b>	<b>35</b>
2.5. Caractéristiques des patientes.....	35
2.6. Prescription du traitement préventif par aspirine .....	43
2.7. Comparaison des groupes avec et sans aspirine.....	49
<b>Troisième partie Discussion.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1 Critiques de l'étude.....</b>	<b>51</b>
<i>Limites de l'étude .....</i>	<i>51</i>
<b>3.2. Analyse et discussion des résultats .....</b>	<b>52</b>
3.2.1. Terme de début de traitement .....	52
3.2.3. Indications.....	53
3.2.3.1. Patientes à haut risque .....	53
3.2.3.2. Indications hors recommandation.....	56
3.2.3.3. Indications: conclusion .....	60
3.3. Rôle de la sage-femme .....	62
<b>Conclusion.....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>64</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>69</b>

## Liste des figures

Figure 1: Principales étapes du développement placentaire .....	3
Figure 2: Voies de différenciation du cytotrophoblaste humain.....	4
Figure 3: Invasion trophoblastique .....	5
Figure 4: Remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie.....	6
Figure 5: Physiopathologie des anomalies de la vascularisation utéroplacentaire .....	8
Figure 6: Physiopathologie de la pré-éclampsie et complications .....	13
Figure 7: Indices de doppler .....	16
Figure 8: Doppler utérin pathologique .....	17
Figure 9: Action de l'aspirine sur les COX.....	19

## Lexique

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

HTA : HyperTension Artérielle

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

MFIU : Mort Fœtale In Utéro

EPF : Estimation de Poids Fœtal

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

FCS : Fausse-Couche Spontanée

SAPL : Syndrome des Anti-PhosphoLipides

PMA : Procréation Médicalement Assistée

FIV : Fécondation In Vitro

SA : Semaine d'Aménorrhée

ATCD : Antécédent

SFAR : Société Française des Anesthésistes-Réanimateurs

CNGOF : Conseil National des Gynécologues Obstétriciens Français

# Introduction

Classiquement, l'aspirine à visée préventive est prescrite lors de la grossesse dans le cadre de la prévention des complications vasculaires gravidiques telles que la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin et la mort fœtale in-utero d'origine vasculaire. De plus, l'aspirine est prescrite pour la prévention des fausses-couches spontanées à répétition, et plus récemment en préimplantatoire dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation.

De nombreuses études ont remis en question l'intérêt de l'aspirine, et après des résultats discordants une certaine confusion s'est installée dans la pratique obstétricale, entraînant une prescription abusive et excessive de ce traitement préventif.

Notre étude s'intéresse aux pratiques professionnelles de deux maternités parisiennes de type 3 concernant les indications et les modalités de prescription de l'aspirine à visée préventive, notamment le terme de début de traitement et la posologie.

Nous aborderons dans un premier temps le placenta et les principales pathologies liés à la circulation utéroplacentaire, qui constituent la majeure partie des indications de l'aspirine à visée préventive. Puis nous exposerons les résultats de notre étude rétrospective, que nous discuterons dans la troisième partie, appuyés par les recommandations de la littérature.

# Première partie

## Cadre Conceptuel

### 1.1. Le placenta humain

Le placenta humain est un organe transitoire unique, qui permet les échanges sanguins et nutritionnels entre le fœtus et sa mère. Il est ainsi indispensable au maintien de la grossesse et au développement du fœtus.

Le placenta fait partie des annexes embryo-fœtales, composées du cordon ombilical, du placenta et des membranes amniotiques.

#### 1.1.1 Développement du placenta [1] [2]

Le placenta se développe dès le 8<sup>ème</sup> jour qui suit la fécondation à partir du trophoctoderme: ce sont des cellules qui entourent l'embryon, appelé à ce stade le blastocyste. Le blastocyste pénètre l'épithélium utérin et envahit le stroma de l'endomètre ainsi que ses composants: vaisseaux capillaires et glandes endométriales.

Les cellules du trophoctoderme sont des cellules mononuclées de type épithéliales, qui au contact des tissus maternels, ont la propriété de fusionner pour former le syncytiotrophoblaste, permettant ainsi l'implantation et la nidation de l'embryon humain.

Le développement très précoce du placenta humain suit trois étapes successives. Dans ce syncytiotrophoblaste apparaissent rapidement des vacuoles, qui confluent pour former des lacunes trophoblastiques: il s'agit du stade lacunaire. Ces lacunes se remplissent d'un liquide nutritif formé de sang maternel provenant à la fois des capillaires rompus et de sécrétions des glandes érodées de l'endomètre.

Entre le 10<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour, ces lacunes se rassembleront en réseaux lacunaires, pour finir par former des chambres intervilleuses. Au 13<sup>ème</sup> jour de gestation, le cytotrophoblaste envahit le syncytiotrophoblaste et constituera par la suite des

villosités choriales primaires. Ces dernières seront elles-mêmes envahies de mésenchyme embryonnaire, puis de capillaires fœtaux: ce sont des villosités tertiaires, qui sont la structure définitive du placenta humain. Le placenta est alors dit hémochorial: «hemo » se référant au sang maternel dans lequel baigne directement les villosités du placenta, pour permettre les échanges fœto-maternels. [Figure 1]

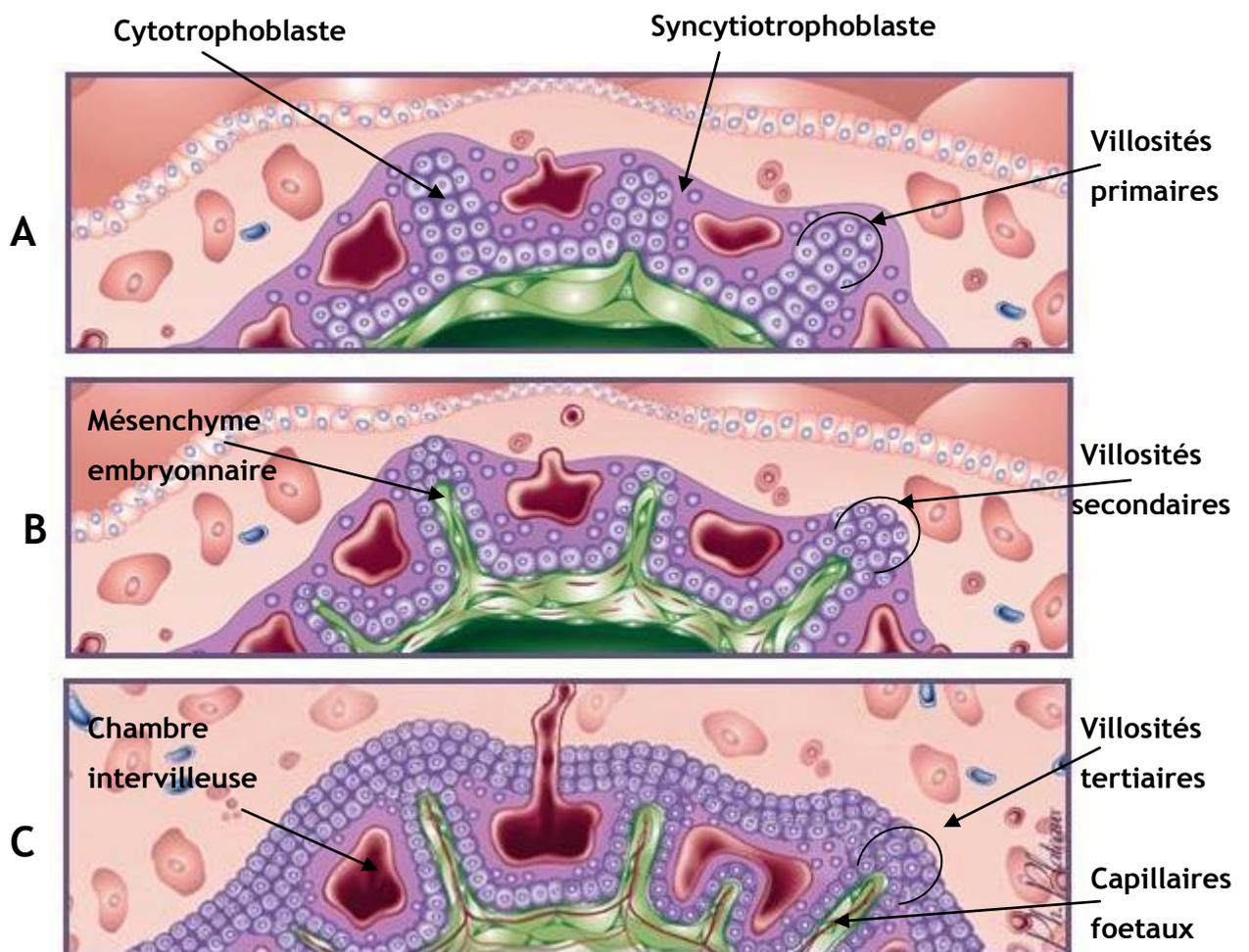


Figure 1: Principales étapes du développement placentaire [41]

A : villosités primaires      B : villosités secondaires      C : villosités tertiaires

Les villosités constituent les unités structurales et fonctionnelles du placenta et sont de deux types:

- Les villosités qui flottent librement dans les chambres intervillieuses et qui baignent dans le sang maternel apporté par les artères utérines : ce sont les villosités libres.

- Les villosités qui se trouvent à l'interface foeto-placentaire, au niveau du site d'implantation, ancrées dans l'endomètre maternel: ce sont les villosités crampons.

Les cellules trophoblastiques humaines se différencient selon deux voies principales : le cytotrophoblaste vilieux et le cytotrophoblaste extra-vilieux.

Ce mécanisme permet ainsi la nidation du blastocyste au sein de la muqueuse utérine.

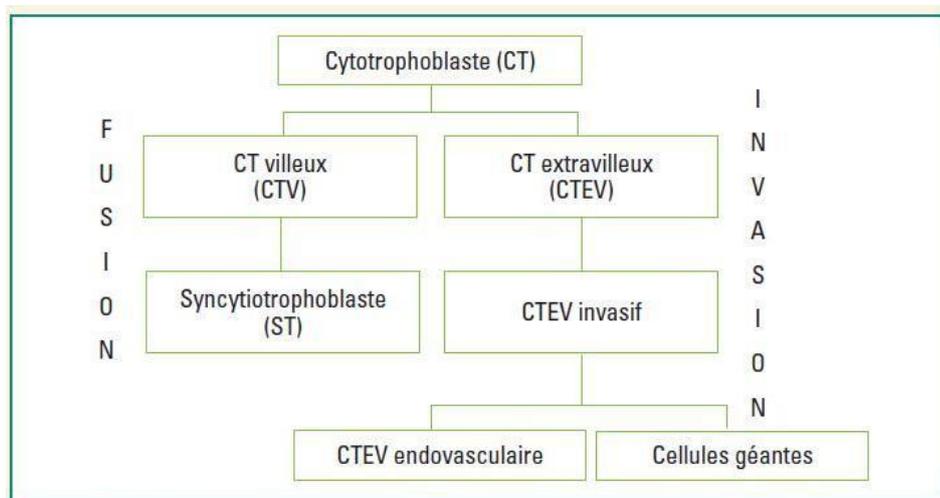


Figure 2: Voies de différenciation du cytotrophoblaste humain [1]

### 1.1.1.1 Le cytotrophoblaste vilieux

Le cytotrophoblaste vilieux est une cellule de type épithéliale qui a la capacité de proliférer. Sous l'influence de signaux cellulaires, certains cytotrophoblastes vilieux vont fusionner avec le syncytiotrophoblaste et déverser dans ce dernier leur noyau et leur contenu cytoplasmique. Le noyau entre alors dans une phase d'activité transcriptionnelle intense utilisant la machinerie cellulaire du syncytium. Il en résulte une production intense de différents facteurs moléculaires dont la plupart sont déversés dans la chambre intervillieuse : hormones, cytokines, facteurs de croissance, etc.

Notons qu'une fois formé, une partie du syncytiotrophoblaste évolue vers une mort cellulaire par apoptose, et cela aboutit à la formation de débris syncytiaux, libérés dans la circulation maternelle. Le syncytiotrophoblaste est continuellement renouvelé

par le cytotrophoblaste au cours de la grossesse. **Les débris syncytiaux sont plus importants lors de pathologies placentaires, telle que la pré-éclampsie.**

Le syncytiotrophoblaste borde ainsi la chambre intervillieuse et est en contact direct avec le sang maternel. Il remplit des fonctions métaboliques, sécrétrices, endocrines, d'échanges et d'hémostase. Il est aussi impliqué dans les échanges de gaz et de nutriments entre la mère et le fœtus, et est le lieu de synthèse et de sécrétion de toutes les hormones de la grossesse: le syncytiotrophoblaste est donc l'unité endocrine du placenta. [1][2]

### 1.1.1.2 Le cytotrophoblaste extravillieux

Le cytotrophoblaste extravillieux est situé à la base des villosités crampons. Au contact du tissu maternel, ces cellules perdront leur capacité de fusion et auront dans un premier temps une activité mitotique intense puis vont acquérir la capacité d'envahir la décidue et le myomètre, telle une cellule tumorale. Cependant, contrairement aux cellules cancéreuses, l'invasion trophoblastique est finement régulée. Le cytotrophoblaste pénètre profondément la muqueuse utérine jusqu'au 1/3 superficiel du myomètre. Cette invasion dite interstitielle se termine en profondeur par la différenciation des cellules du cytotrophoblaste extravillieux en cellules géantes multinucléées.

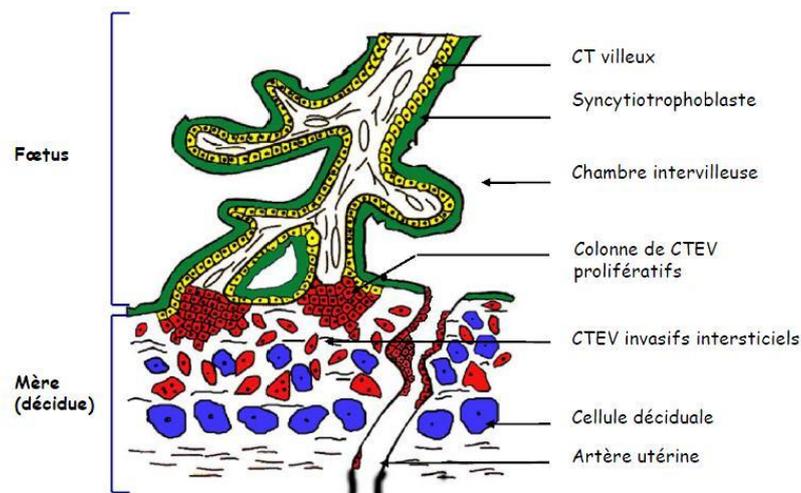


Figure 3: Invasion trophoblastique [1]

Les cellules migrent spécifiquement vers les parois des artères spiralées qu'elles envahissent afin de dégrader la tunique musculaire lisse. Celle-ci est transformée

par les cellules du cytotrophoblaste en une paroi fibreuse, atone et insensible aux substances vaso-actives et qui remplacent les cellules endothéliales maternelles. La partie terminale de ces artères spiralées, insensibles aux médiateurs vaso-constricteurs, se laisse distendre et assure une perfusion facilitée de la chambre intervillieuse, condition nécessaire au bon développement fœtal.

Il est à noter qu'avant 10 SA ce processus d'invasion des artères spiralées est d'une intensité telle que les cellules envahissent la lumière des ces artères jusqu'à l'obstruer, formant dès lors des bouchons trophoblastiques, encore appelés « *plugs* » par les anglo-saxons. Ces bouchons permettent le développement précoce du placenta dans des conditions d'hypoxie relative. Ils disparaissent progressivement à partir de 10SA.

L'invasion et le remodelage des artères spiralées par le cytotrophoblaste extravillieux est un phénomène permettant l'adaptation de la vascularisation maternelle, en favorisant l'apport de sang maternel dans l'espace intervillieux: c'est la circulation utéro-placentaire. Cette modification est indispensable pour permettre la bonne croissance et le développement du fœtus. [1][2]

**Un défaut dans ce processus au 1er trimestre de la grossesse est responsable de pathologies obstétricales, telles que la pré-éclampsie ou le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU).**

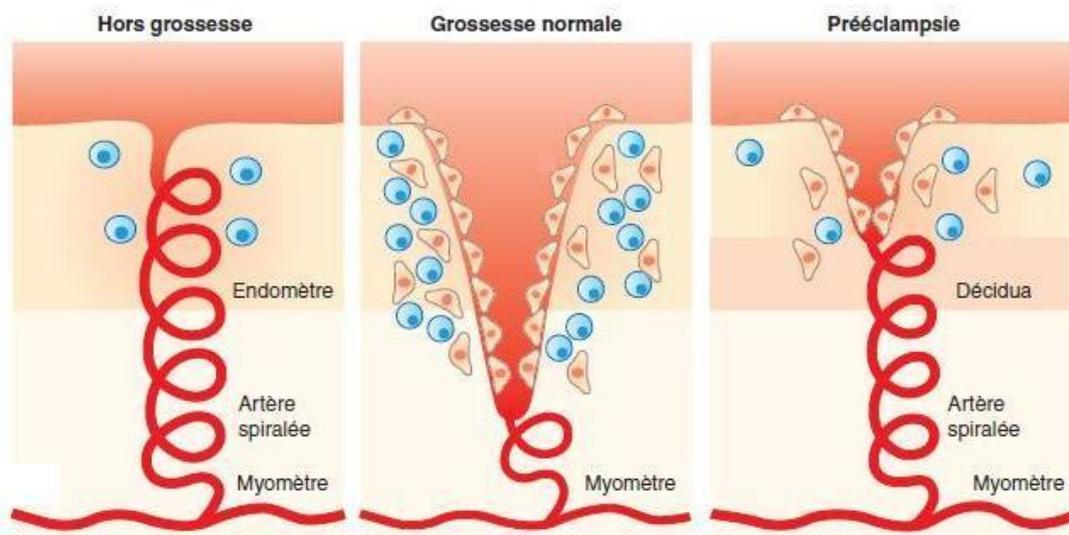


Figure 4: Remodelage vasculaire dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie [42]

### **1.1.2. La circulation utéroplacentaire**

La circulation utéroplacentaire met en commun deux circulations, fœtale et maternelle, de chaque côté du placenta. Le débit en est élevé: 600ml/min. La croissance fœtale est directement dépendante de la perfusion de sang maternel dans la chambre intervillieuse. Le sang entre dans l'utérus via les artères utérines et les artères ovariennes. Il est injecté dans la chambre intervillieuse par les artères spiralées sous forme de jets et circule autour des villosités libres, permettant les échanges materno-fœtaux. Puis le sang repart par les veines utérines.

Le débit sanguin augmente au cours de la grossesse, notamment grâce au remodelage des artères utéroplacentaires. Toute variation du calibre des artères aura des conséquences majeures sur la perfusion de la chambre intervillieuse, et donc finalement sur le développement fœtal. [2]

### **1.2. Pathologies résultant d'une anomalie de la vascularisation utéroplacentaire**

Par son caractère indispensable au bon déroulement de la grossesse et à la bonne croissance du fœtus, un défaut dans la formation du placenta aura des conséquences directes sur la grossesse et le fœtus.

En effet, une anomalie de la vascularisation utéroplacentaire peut être symptomatique sur le plan maternel et développer une pré-éclampsie et ses complications et/ou, sur le plan fœtal, entraînant un RCIU. [Figure 5]

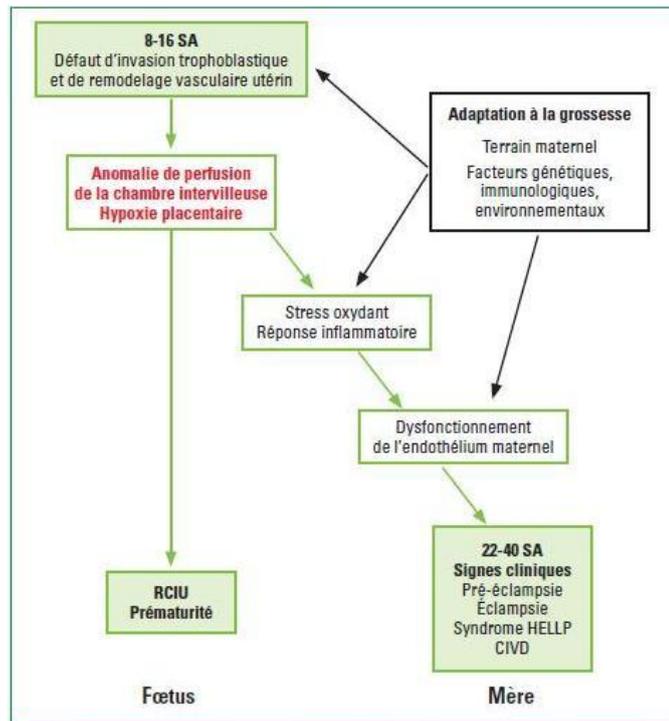


Figure 5: Physiopathologie des anomalies de la vascularisation utéroplacentaire [1]

### 1.2.1. Pathologies hypertensives

Les désordres hypertensifs de la grossesse peuvent se classer en quatre types, selon les critères de la National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP): [4]

- HyperTension Artérielle (HTA) chronique, préexistante à la grossesse, mais parfois méconnue avant. Ce diagnostic est à poser en cas de découverte d'une HTA avant 20 SA.
- HTA gravidique, qui survient après 20 SA. Elle est caractérisée par une Pression Artérielle systolique (PAs) > 140 mmHg et une Pression Artérielle diastolique (PAd) > 90 mmHg, observée au repos à au moins deux reprises, sans protéinurie.
- Pré-éclampsie, caractérisée par une PAs > 140 mmHg et PAd > 90 mmHg, observée au repos à au moins deux reprises, associée à une protéinurie significative > 0.3 g/24 h ou deux croix aux bandelettes urinaires à au moins deux reprises, en l'absence d'infection urinaire.
- HTA chronique surajoutée d'une pré-éclampsie.

Nous aborderons plus particulièrement la pré-éclampsie, pathologie directement liée à l'anomalie de la vascularisation utéroplacentaire.

### **1.2.1.1 La pré-éclampsie: généralités** [5] [6]

La fréquence des désordres hypertensifs est d'environ 8%, et celle de la pré-éclampsie de 2%. Ces données sont pour les pays développés, les fréquences augmentant jusqu'à 15% dans les pays en voie de développement. [4]

La pré-éclampsie est une pathologie obstétricale qui représente l'une des premières causes de morbidité et de mortalité fœto-maternelle dans le monde. Elle complique environ 2 % des grossesses (16 000 cas en France en 2008) [4].

Le rapport de 2006 de l'INVS démontre que l'HTA représente la 2<sup>ème</sup> cause de décès maternel en France (12%), après les hémorragies (21%). [7] De plus, la pré-éclampsie et ses complications expliqueraient 40% des prématurités induites et seraient associées à 25% des cas de RCIU. [4]

En effet, la pré-éclampsie comporte un risque particulièrement élevé de complications maternelles: HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets), éclampsie, Hématome Rétro-Placentaire (HRP), trouble de l'hémostase, insuffisance rénale (IR), oedème aigu du poumon (OAP), rupture capsulaire du foie... et de complications foetales et néonatales: hypotrophie, prématurité induite, mort in utéro, extraction en urgence avec asphyxie périnatale... De plus, la pré-éclampsie est souvent associée à un RCIU du fœtus, exposant ainsi l'enfant à des complications néonatales et pédiatriques.

Le seul traitement curatif efficace, une fois la maladie installée, est l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta. L'objectif principal est donc de tenter d'en prévenir la survenue.

Outre l'HTA et la protéinurie caractéristique évoquée précédemment, d'autres signes peuvent s'associer à l'HTA et à la protéinurie, tels que des œdèmes blancs d'apparition brutale, dus à une mauvaise circulation veineuse.

De plus, il s'y ajoute des modifications biologiques:

- Uricémie > 350  $\mu\text{mol/L}$
- Cytolyse hépatique, avec une augmentation des transaminases.
- Thrombopénie : avec des plaquettes < 150 000/ $\text{mm}^3$

La pré-éclampsie est considérée comme sévère selon la Société Française des Anesthésistes et Réanimateurs (SFAR) et le Collège National de Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) si un ou plusieurs signes sont présents:

- Critères maternels:
- HTA sévère (PAs>160 mmHg et PAd> 110 mmHg)
  - Céphalées, phosphènes, acouphènes, barre épigastrique, réflexes ostéo-tendineux vifs, nausées, vomissements
  - Protéinurie > 5g/24h
  - Oligurie avec diurèse < 500 ml/ 24h
  - Thrombopénie < 10 000/ $\text{mm}^3$ , LDH > 600U/L, transaminases élevées supérieure à trois fois la normale
  - Eclampsie, Oedème aigu du poumon, HRP, HELLP

- Critères foetaux:
- RCIU sévère
  - Oligoamnios sévère

### **1.2.1.2. Facteurs de risque de la pré-éclampsie**

Des études ont montré que la pré-éclampsie est estimée plus fréquente chez les patientes présentant un ou plusieurs de ces facteurs: [8]

- Antécédent d'HTA gravidique et/ou de pré-éclampsie
- Pathologies vasculaires sous-jacentes, telles que l'HTA chronique (risque de 25%), le diabète (20-25%), le lupus...
- Grossesse gémellaire (accroît le risque de pré-éclampsie par augmentation de la masse placentaire)
- Nullipares
- Thrombophilie congénitale ou acquise
- Âge supérieur ou égal à 40 ans

[Tableau1]

	Nombre d'études	Nombre de patientes	Risque relatif brut (intervalle de confiance à 95 %)
Nulliparité	3	37 988	2,91 (1,28-6,61)
Grossesse gémellaire	5	53 028	2,93 (2,04-4,21)
Prééclampsie antérieure	5	24 620	7,19 (5,85-8,83)
Histoire familiale	2	692	2,90 (1,70-4,93)
Âge maternel inférieur ou égal à 17 ans	1	161	2,98 (0,39-22,76)
Âge supérieur ou égal à 40 ans (multipares)	1	3 140	1,96 (1,34-2,87)
Plus de 59 mois entre des grossesses			
Diabète	3	56 968	3,56 (2,54-4,99)
Obésité	6	64 789	2,47 (1,66-3,67)
Pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg	1	906	2,37 (1,78-3,15)
Syndrome des antiphospholipides	2	1 802	9,72 (4,34-21,75)

Tableau 1: Facteurs de risque de la pré-éclampsie dans une revue de la littérature (D'après Duckitt et Harrington)[8]

### 1.2.1.3. Physiopathologie de la pré-éclampsie

La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe et imparfaitement comprise. Cependant, les données moléculaires confrontées aux études permettent de définir plusieurs étapes successives.

Tout d'abord, un défaut initial de la placentation, caractérisé par un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines. En effet, les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par du trophoblaste et la couche cellulaire musculaire lisse n'est pas remaniée donnant de ce fait des artères étroites et sensibles aux substances vasoactives. Il en résulte une hypoperfusion de la chambre intervillieuse ainsi qu'une inadéquation de la perfusion placentaire, entraînant une diminution de débit placentaire.

Cette diminution du débit entraînera des lésions ischémiques placentaires. Cette hypoxie placentaire aura pour conséquence un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste. Rappelons que ce dernier se renouvelle par apoptose et libère des débris cellulaires de façon physiologique. Ces débris sont des microfragments syncytiotrophoblastiques, qui induisent une réponse inflammatoire normale au cours de la grossesse. Or, en cas d'hypoxie placentaire, il y aura stimulation de l'apoptose du syncytiotrophoblaste, ce qui augmente la libération de débris et donc la réponse inflammatoire. De plus, les débris placentaires ont la particularité d'être oxydés et nécrotiques.

Ces modifications quantitatives et qualitatives des débris trophoblastiques au cours de la placentation anormale sont responsables d'une activation de l'endothélium maternel, qui caractérise la pré-éclampsie.

L'hypoxie placentaire contribue, par d'autres biais, au dysfonctionnement endothélial. Cette altération est due à la production par le placenta ischémié de certains facteurs actifs sur l'endothélium, tels que des radicaux libres et des cytokines. Ces modifications de l'endothélium vasculaire maternel conduisent à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasodilatatrices. En effet, les cytokines, produites par le placenta ischémié et déversées dans la circulation maternelle, inhibent la prostacycline, facteur myorelaxant responsable de la vasodilatation des artères utérines dans les grossesses normales. Enfin, il y a une augmentation de la production du facteur responsable d'une contraction des cellules musculaires lisses, le thromboxane A<sub>2</sub>, qui stimule aussi l'agrégation plaquettaire.

Ainsi, il y a un déséquilibre dans le rapport thromboxane/prostacycline, avec une dominance des effets du thromboxane. Ce phénomène rend dès lors les artères utérines étroites et peu sensibles aux substances vasodilatatrices, expliquant aussi la diminution du débit utéroplacentaire.

Enfin, les facteurs libérés par le placenta ischémié entraînent une activation de la cascade de la coagulation, ce qui contribue à l'apparition de thromboses excessives dans la circulation placentaire. [1]

Notons que ces anomalies de la fonction endothéliale se retrouvent localement, mais aussi dans la circulation générale, entraînant secondairement des réductions du flux sanguin rénal, hépatique, cérébral et rétinien par vasoconstriction et activation de la cascade de l'hémostase, expliquant ainsi les complications de la pré-éclampsie.

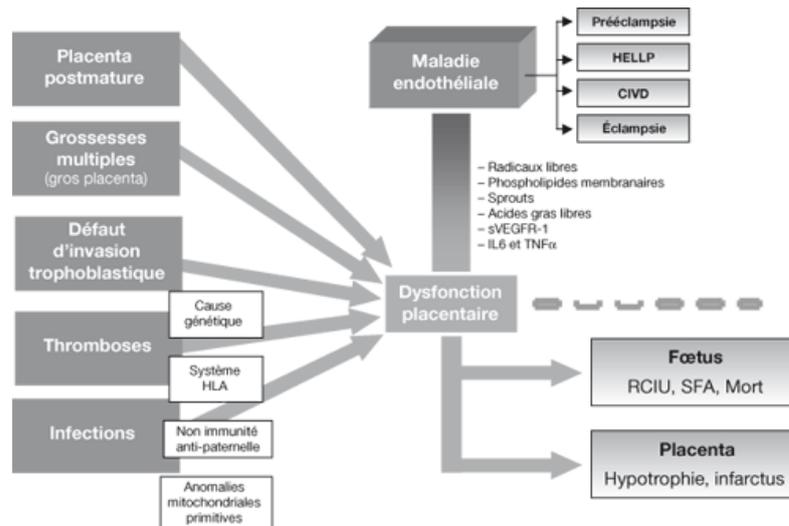


Figure 6: Physiopathologie de la pré-éclampsie et complications [2]

Ainsi, la pré-éclampsie évolue comme une maladie en deux étapes:

- Défaut de placentation: phase précoce et sans signes cliniques
- Ischémie placentaire, responsable des signes cliniques maternels et fœtaux.

Notons que les causes exactes du trouble de placentation sont encore mal connues. Des hypothèses concernant l'implication des phénomènes immunologiques, génétiques ou environnementaux sont étudiées.

Ainsi, par un défaut de placentation, des pathologies hypertensives ayant des retentissements maternels, mais aussi fœtaux, tel que le RCIU peuvent se développer.

### 1.2.2. Le Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU)

Le RCIU constitue une pathologie relativement fréquente. Il constitue une des principales causes de morbidité et mortalité périnatale, avec la prématurité, les malformations congénitales et l'asphyxie périnatale. L'incidence des RCIU est de 5 à 10% en France. [43]

Le RCIU est défini comme un ralentissement de la croissance fœtale, d'après plusieurs mesures des biométries et de l'estimation du poids fœtal. En pratique, il est habituel de distinguer les RCIU harmonieux, touchant les biométries de façon équivalente; et les RCIU disharmonieux, où le périmètre crânien est conservé par adaptation et redistribution du débit cardiaque vers les organes « nobles »: cerveau, cœur et glandes surrénales.

### **1.2.2.1. Etiologies**

De nombreuses étiologies ont été retrouvées pour le RCIU: [43]

- Causes fœtales, telles que des anomalies chromosomiques, géniques, des malformations congénitales, des infections, les grossesses multiples...
- Causes maternelles, telles que la malnutrition, les causes vasculaires comme l'HTA ou la pré-éclampsie, les pathologies chroniques telles que l'insuffisance rénale ou le lupus, les intoxications par l'alcool, le tabac, les drogues...
- Causes annexielles, telles que l'ischémie placentaire, les anomalies d'implantation, de cordon, l'artère ombilicale unique...
- Les RCIU idiopathiques, qui correspondent à 10-30% des cas.

Seule l'étiologie vasculaire sera abordée dans ce chapitre.

### **1.2.2.2. Mécanisme du RCIU vasculaire**

La croissance fœtale est liée à l'apport d'oxygène et de nutriments par la mère mais aussi à l'excrétion par le fœtus du CO<sub>2</sub> et des métabolites produits par son organisme. Les échanges sont conditionnés par le placenta ainsi que par les circulations utérines et ombilicales. Tout facteur compromettant la circulation utéroplacentaire entraîne une hypoxie fœtale. De plus, il s'y ajoute une réduction des apports en glucose et en réserve de glycogène et d'acides aminés essentiels.

Les RCIU vasculaires se caractérisent ainsi par une réduction de l'apport sanguin maternel au placenta par une réduction du débit utéroplacentaire, qui diminue les échanges. Des lésions anatomopathologiques des artères spiralées semblables à celles retrouvées dans les pré-éclampsies, peuvent être à l'origine d'un RCIU vasculaire sans HTA. Les conséquences sont un ralentissement voir un arrêt de croissance fœtale, une réduction de l'activité fœtale ainsi qu'une redistribution vasculaire vers les organes nobles. [43]

### **1.2.2.3. Dépistage**

Il débute par la recherche de facteurs de risques chez la patiente à partir de l'interrogatoire.

La mesure de la Hauteur Utérine (HU) est une technique simple, mais avec une faible sensibilité en population générale, de 40 % environ. Sur le plan échographique, ce sont surtout les Estimations de Poids Foetal (EPF) d'une sensibilité de 90% et la mesure du Périmètre Abdominal (PA), d'une sensibilité de 70 %, qui sont les 2 paramètres les plus utilisés. [43]

Le diagnostic différentiel principal des anomalies de biométries étant l'erreur de terme, celui-ci doit être recherché systématiquement.

Chaque mesure est reportée sur une courbe de référence. Notons que les études récentes rapportent qu'il existe deux types de diagnostic: les RCIU "vrais" et les fœtus "constitutionnellement petits", selon que les courbes utilisées sont des courbes de références standards ou des courbes personnalisées, selon le poids et la taille de la mère, la parité, l'ethnie, le sexe de l'enfant... Ces courbes auraient une meilleure spécificité pour certains critères primordiaux de morbidité périnatale, ainsi qu'une meilleure valeur prédictive positive. [13]

La suspicion de RCIU doit entraîner des explorations foetales et maternelles. Le bilan maternel doit rechercher en premier lieu des signes en faveur d'une pathologie vasculaire de la grossesse.

En effet, l'insuffisance placentaire représente la principale étiologie du RCIU. Les éléments en faveur de cette étiologie sont:

- Une anomalie du doppler utérin.
- Le caractère disharmonieux du RCIU, plus souvent associé aux anomalies vasculaires
- Un bilan morphologique foetal sans anomalie

La surveillance se fait au niveau du rythme cardiaque foetal, des dopplers et de la vitalité foetale. Ce sont ces critères, en plus de l'état maternel, qui indiqueront une éventuelle extraction en urgence.

## 1.2.3. Diagnostic échographique d'une insuffisance placentaire: le doppler utérin

### 1.2.3.1. Technique

Le doppler utérin est une méthode non invasive pour l'exploration de la circulation utéroplacentaire. La technique consiste à repérer le croisement de l'artère utérine et de l'artère iliaque externe par doppler couleur, puis à effectuer la mesure en doppler dit « pulsé » au niveau de ce croisement. [14]

### 1.2.3.2. Spectre normal

Le doppler utérin mesure les vitesses d'écoulement du sang et les résistances du flux vasculaire au niveau des artères utérines: ce sont des pulsations qui forment un spectre. Chaque pulsation est caractérisée par une systole, le flux systolique, et une diastole, le flux diastolique. Dans les artères utérines, il est retrouvé un flux diastolique élevé, correspondant à 40% du flux maximal en systole.

L'interprétation d'un spectre se fait grâce à 4 indices:

- Le rapport S/D (S: systole, D: diastole)
- L'index de résistance  $(S-D)/S$
- L'index de pulsativité  $(S-D)/m$  (m: vitesse moyenne)
- Le rapport D/S

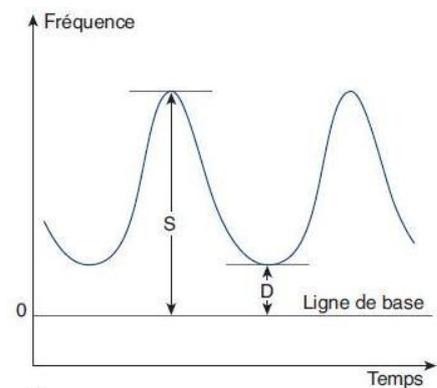


Figure 7: Indices de doppler [15]

Les 3 premiers indices sont dits des indices de résistance, car lorsque les résistances vasculaires sont plus importantes, ils augmentent, alors que le dernier indice diminue. Le spectre s'étudie aussi par la présence ou non d'incisures protodiastoliques ou notchs. [15]

### 1.2.3.3. Spectre pathologique

En cas de pathologie d'origine vasculaire, le processus d'envahissement des artères spiralées par le trophoblaste est anormal, ce qui se traduit par une augmentation des résistances périphériques. Ceci entraîne donc une réduction de la vascularisation utéroplacentaire.

Cette augmentation des résistances vasculaires peut être mise en évidence par l'exploration des artères utérines par le doppler utérin. Elle apparaît sous la forme d'une incisure protodiastolique, appelée « notch », sur une ou deux artères et/ou d'une diminution de la vitesse résiduelle en diastole, qui sera  $<40\%$  du flux systolique.

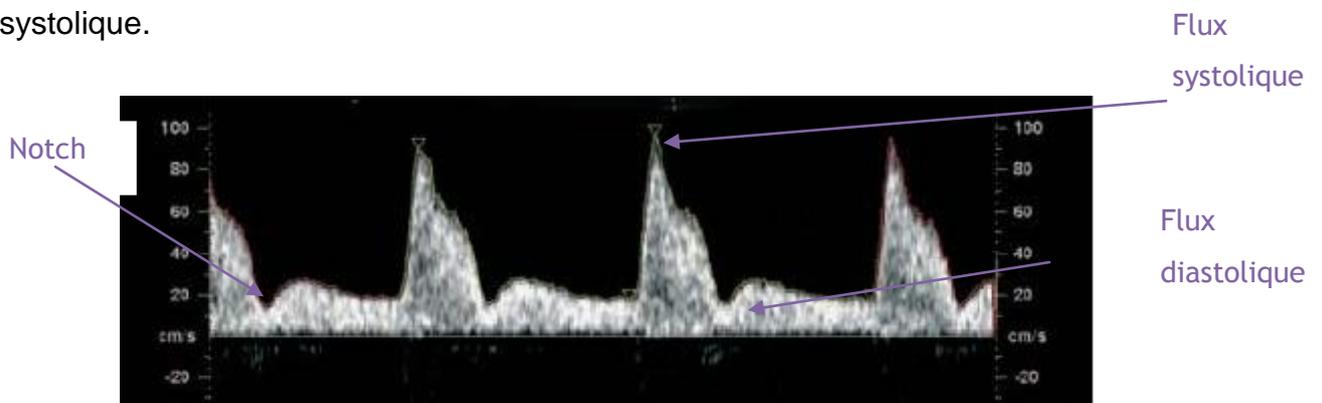


Figure 8: Doppler utérin pathologique [15]

Ces deux critères sont des signes d'une circulation utéroplacentaire pathologique, pouvant être à l'origine d'un RCIU et/ou d'une pré-éclampsie.

### 1.2.3.4. Intérêts du doppler utérin [14]

- Diagnostic étiologique

En cas de RCIU, un doppler utérin pathologique orientera vers une étiologie vasculaire maternelle. Un doppler utérin normal orientera vers une autre étiologie.

- Marqueur pronostic

Etant donné qu'un spectre de doppler utérin pathologique est caractéristique d'une anomalie de la vascularisation utéroplacentaire, qui peut entraîner des complications telles que le RCIU et la pré-éclampsie, des études ont été menées quant au caractère prédictif du doppler utérin pour ces pathologies et son utilisation pour la

prescription éventuelle de traitement préventif. Hors les résultats sont très hétérogènes, notamment si la population étudiée est à risque.

Ces données montrent l'importance de la recherche d'une prévention efficace des anomalies de la vascularisation utéroplacentaire, telles que le RCIU et la PE, qui représente la clé d'une diminution des récurrences lors des grossesses ultérieures.

### **1.3. La prévention des anomalies de vascularisation utéroplacentaire**

Le seul traitement curatif efficace des anomalies de la vascularisation utéroplacentaire, telle que la pré-éclampsie et le RCIU, est la délivrance du placenta, le traitement antihypertenseur n'étant que symptomatique. Il est donc nécessaire de tenter de prévenir ces pathologies.

Actuellement, le traitement préventif utilisé est l'aspirine. Mais ce traitement s'accompagne de nombreuses questions, notamment quant aux modalités de prescription.

#### **1.3.1. Aspirine: principe d'action**

Rappelons que la pré-éclampsie est liée à un dysfonctionnement endothélial avec une activation plaquettaire secondaire à une ischémie placentaire.

En effet, le placenta ischémié contribue au dysfonctionnement endothélial par la production de certains facteurs actifs sur l'endothélium, tels que des radicaux libres et des cytokines. Celles-ci sont déversées dans la circulation maternelle et inhibent la prostacycline, facteur myorelaxant responsable de la vasodilatation des artères utérines dans les grossesses normales. De plus, il y a une augmentation de la production du facteur responsable d'une contraction des cellules musculaires lisses, le thromboxane A<sub>2</sub>, qui stimule aussi l'agrégation plaquettaire.

Ainsi, il y a un déséquilibre dans le rapport thromboxane/prostacycline, avec une dominance des effets du thromboxane. Ce phénomène rend dès lors les artères utérines étroites et peu sensibles aux substances vasodilatatrices.

De ce fait, il est nécessaire d'agir tôt sur la vascularisation placentaire. En effet, le fondement du traitement préventif consiste à agir au moment où se constituent les lésions placentaires, afin d'avoir un effet antithrombotique et de rétablir la balance prostacycline/thromboxane A2, en faveur de la prostacycline.

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS). Son principe d'action consiste à agir par acétylation et inhibition irréversible des Cyclo-OXygénases (COX), enzymes ayant un rôle important dans l'agrégation plaquettaire et qui participent à la production des prostacyclines et des thromboxanes A2. (Figure 9)

L'aspirine réduit la synthèse de ces métabolites, plus particulièrement celle du thromboxane, supprimant ainsi la dominance de ce dernier sur la prostacycline. L'aspirine restaure donc la balance physiologique prostacycline/thromboxane A2 et joue un rôle antiagrégant. [9] [11]

Notons que lorsque l'aspirine agit sur les enzymes plaquettaires, son action est permanente, c'est-à-dire durant toute la vie de la plaquette, qui ne pourra plus synthétiser de cyclo-oxygénase. La récupération de la synthèse de thromboxane nécessitera la production de nouvelles plaquettes.

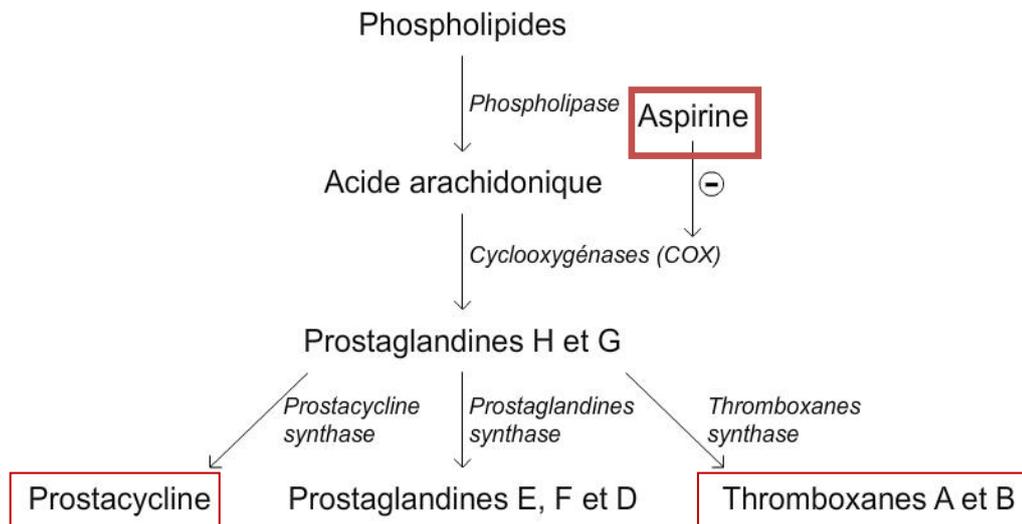


Figure 9: Action de l'aspirine sur les COX [57]

### **1.3.2. Historique de la prescription d'aspirine: les études**

#### ❖ Les premières études à petit effectif

La première étude contrôlée date de 1985, par Beaufils et al. Il s'agit d'une étude prospective randomisée incluant cent deux patientes aux antécédents obstétricaux défavorables. Cinquante-deux patientes ont reçu 150 mg d'aspirine quotidiennement à partir de 16 SA contre cinquante patientes qui n'ont reçu aucun traitement. Les résultats ont montré une réduction significative de la survenue de la pré-éclampsie dans le groupe aspirine, par rapport au groupe sans traitement: 0 contre 6,  $p < 0,01$ . [16]

Ensuite, plusieurs autres études tendaient à confirmer cet effet bénéfique de l'aspirine chez les patientes à haut risque.

Par exemple, l'étude Wallenburg et al de 1986 [17] incluait quarante-six primipares ayant été sélectionnées par un test à l'angiotensine II positif à 28 SA, et donc considérées comme étant à risque d'HTA. Vingt-trois de ces patientes ont reçu 60 mg d'aspirine et vingt-trois un placebo.

Dans l'étude McParland et al de 1990, [18] les cent patientes incluses dans l'étude ont été sélectionnées à 24 SA sur un doppler utérin anormal. La dose d'aspirine pour cette étude était de 75 mg.

Enfin, dans l'étude Benigni et al de 1989 [19], les trente-trois patientes ont été sélectionnées sur antécédents obstétricaux, et ont reçu 60mg d'aspirine.

Ces études portaient sur de petits effectifs inférieurs à cent patientes, et concluaient qu'un traitement par aspirine semblait être efficace pour la prévention de la pré-éclampsie et des RCIU chez les femmes dites à haut risque. Cependant cette qualification « de haut risque » est différente selon les auteurs.

[Tableau n°2]

<b>Etudes</b>	<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Nombre de patientes</b>	<b>Dose</b>	<b>Terme d'inclusion</b>	<b>Pré-éclampsie (%)</b>	
					<b>Placebo</b>	<b>Aspirine</b>
<b>Beaufils [16]</b>	Antécédents	33	150	16 SA	13	0
<b>Wallenburg [17]</b>	Test Angio II	44	60	28 SA	35	0
<b>Mc Parland [18]</b>	Dopplers	100	75	24 SA	19	2
<b>Benigni [19]</b>	Antécédents	33	60	12 SA	0	0

Tableau n°2 : Résultats des premières études : fréquence de la pré-éclampsie

❖ Les études à plus grands effectifs et multicentriques

Deux études prospectives randomisées américaines ont été menées en 1993 [20][21]. Elles concernaient une population homogène de nullipares normotendues et sans antécédent notable. Ces études « aspirine (60 mg) contre placebo » incluaient respectivement 3135 et 604 patientes. L'incidence de la pré-éclampsie était significativement plus basse dans le groupe aspirine par rapport au groupe placebo: 4,6% vs 6,3%,  $p= 0,05$  pour la première étude, 1,7% vs 5,6%,  $p< 0,01$  pour la seconde).

Puis ont été menées des études multicentriques portant sur une population plus hétérogène, telle que l'étude italienne de 1993 [22] incluant 1106 patientes ou encore l'étude CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) [23], qui incluait 9364 patientes.

La 1ère étude concernait des femmes à risque dit modéré, entre 16 et 32 SA; soit primipares, soit multipares, et traitées par 60 mg d'aspirine préventivement sur antécédents obstétricaux ou curativement en cas de survenue d'HTA ou de RCIU lors de la grossesse. Les résultats n'ont pas dénoté de différence dans la fréquence de la pré-éclampsie entre le groupe traité et le groupe non traité: 12 contre 9. (Tableau 3)

—	No (%) of pregnancies or infants		p
	No treatment	Aspirin	
<b>Outcome of pregnancy</b>			
Induced abortion	1 (0.2)	2 (0.4)	
Spontaneous abortion	5 (1.0)	2 (0.4)	
Delivery	471 (98.7)	561 (99.3)	p=0.17
<b>Vital status at birth*</b>			
Livebirth	518 (97.4)	616 (97.9)	p=0.53
Stillbirth	14 (2.6)	13 (2.1)	
<b>Deaths</b>			
Days 1–7 of life	5 (0.2)	5 (0.8)	p=0.37
20 wk gestation to day 7 of life	19 (3.6)	18 (2.9)	p=0.48
<b>Centiles of birthweight†</b>			
<5	54 (10.4)	67 (10.9)	p=0.78
5–10	41 (7.9)	50 (8.1)	
>10	423 (81.7)	499 (81.0)	
<b>Birthweight‡</b>			
<1500 g	25 (4.8)	35 (5.7)	p=0.79
1500–2499 g	117 (22.6)	134 (21.8)	
≥2500 g	376 (72.6)	447 (72.6)	
Mean (SD; range)	2858 (727; 885–4840)	2874 (745; 620–4900)	p=0.66
<b>Duration of gestation at birth</b>			
≤34 wk	64 (12.4)	74 (12.0)	p=0.65
35–37 wk	120 (23.2)	135 (21.9)	
>37 wk	334 (64.5)	407 (66.1)	
<b>PIH‡</b>			
No	284 (84.8)	340 (80.8)	p=0.15§
Yes, without proteinuria	42 (12.5)	69 (16.4)	
Yes, with proteinuria	9 (2.7)	12 (2.9)	

Tableau 3: Incidence de la pré-éclampsie groupe aspirine contre placebo. Etude Italienne [22]

L'étude CLASP multicentrique (n= 9 364) incluait des patientes traitées soit en préventif, soit en curatif de pré-éclampsie ou RCIU, entre 12 et 32 SA. Les résultats montraient que la réduction de l'incidence de la pré-éclampsie de 12% n'était pas significative, tout comme la réduction de la proportion de RCIU. (Tableau 4)

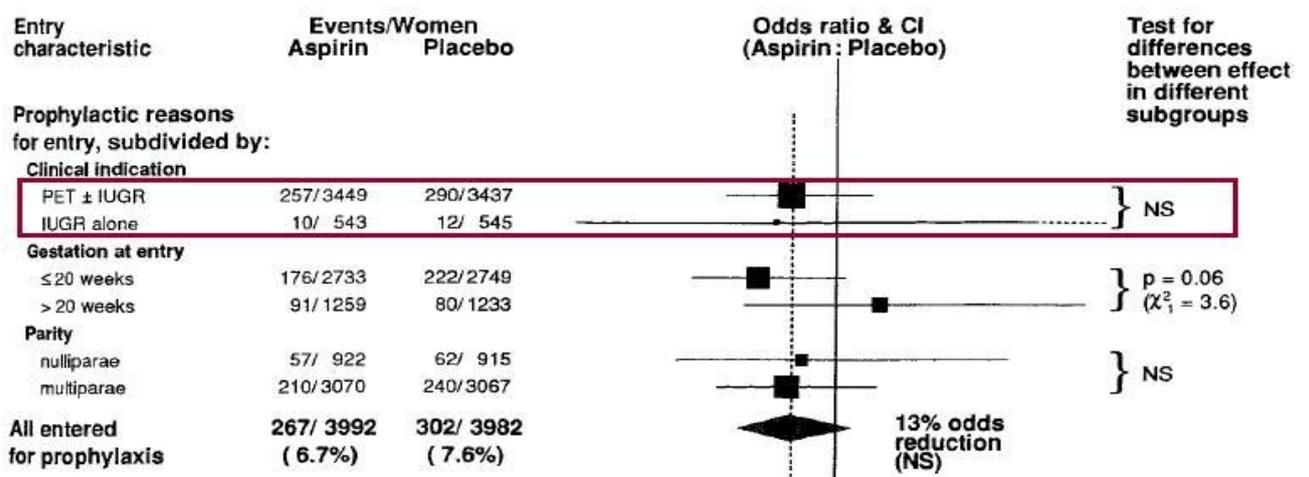


Tableau 4: Incidence de la pré-éclampsie dans la population ayant reçu de l'aspirine préventive.

Etude CLASP [23]

PET= pre-eclampsia

D'autres études ont souligné l'absence de différence significative, telle que celle de l'ECCPA [24], entraînant une confusion chez les auteurs quant aux effets bénéfiques de l'aspirine. En 1998, une étude [25] en double aveugle randomisée « aspirine (60mg) contre placebo » a été menée sur 2539 femmes à très haut risque, tel que des patientes diabétiques insulino-dépendantes, des hypertendues chroniques, ayant des antécédents de pré-éclampsie avec accouchement avant 37 SA ou des grossesses multiples. Les résultats ont montré une incidence identique non significative entre le groupe aspirine et le groupe placebo, concluant de nouveau que l'aspirine n'aurait aucun effet sur la prévention de la pré-éclampsie. (Tableau 4)

VARIABLE	INCIDENCE OF PREECLAMPSIA		RELATIVE RISK (95% CONFIDENCE LIMITS)
	ASPIRIN	PLACEBO	
	percent		
<b>Risk group</b>			
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)
<b>Entry status</b>			
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)

Tableau 5: Incidence de la pré-éclampsie groupe aspirine (60 mg) contre placebo. ECR [25]

#### ❖ Les méta-analyses

En 2000 a été publiée une méta-analyse de la Cochrane par Duley [26], incluant 39 essais incluant 30 000 femmes. Les auteurs concluent à une efficacité modérée mais significative de l'aspirine pour réduire le risque de récurrence de pré-éclampsie de 15 % (RR=0,85, 95 % IC [0,78-0,92]) dans une population à haut risque.

Ces mêmes auteurs ont publié une nouvelle méta-analyse en 2007 [27] incluant 46 essais publiés sur 37 560 femmes. Les auteurs mettent de nouveau en évidence une efficacité modérée mais significative de l'aspirine pour la prévention de la pré-éclampsie et de ses conséquences. Les résultats ont montré une réduction de la récurrence de la pré-éclampsie de 17 % (RR=0,83, 95 % IC [0,77-0,89]), de la prématurité de 8% (RR=0,92, 95% IC [0,88-0,97]), de la mortalité périnatale de 14%

(RR=0,88%, 95% IC [0,76-0,98]) et du RCIU de 10% (RR=0.90, 95% [0.83-0.98]). Mais les auteurs concluent que les critères d'inclusion très différents des études choisies dans cette méta-analyse constituent un biais important.

Ils ont donc ensuite publié une méta-analyse [56] reprenant les données individuelles de 32 317 femmes recrutées dans 31 essais contrôlés randomisés. Les résultats révèlent une réduction significative de la récurrence de la pré-éclampsie de 10% (RR=0.90 [0.84-0.97]) et de la prématurité de 10% (RR=0.90 [0.83-0.98]). Ils n'ont pas montré de différence significative pour les RCIU ou les MFIU.

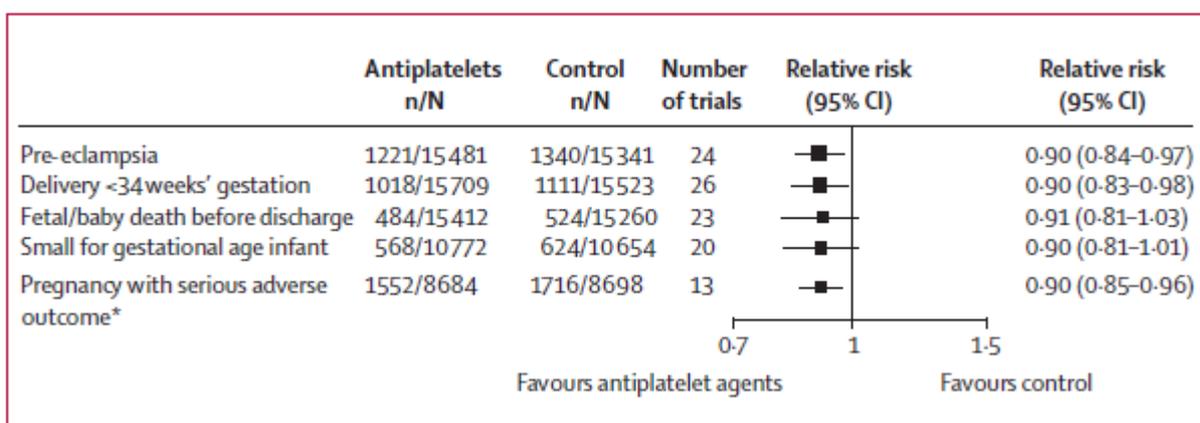


Tableau 6: Résultats de la méta-analyse sur données individuelles [56]

Ainsi, les différentes études des 25 dernières années montrent beaucoup de contradictions avec des résultats, qui diffèrent selon les critères d'inclusion des femmes ayant reçu de l'aspirine. Ces différences, à petits ou à plus large effectifs soulèvent dès lors la question des indications du traitement préventif, du terme de début de traitement et de la dose effective.

### 1.3.3. Critères de prescription

Dans la méta-analyse de Duley de 2007 [27], des sous-groupes ont été définis selon les facteurs de risques, l'administration de l'aspirine avant ou après 20 SA, la dose inférieure ou supérieure à 75 mg et l'utilisation ou non d'un placebo dans le groupe contrôle.

Les auteurs ont conclu que le traitement devrait être débuté avant 16 SA, voire 12 SA pour être efficace, à des doses supérieures à 75 mg.

### **1.3.3.1. La dose**

Wang et al. [29] ont montré qu'une dose inférieure à 100mg, même si elle inhibe de manière satisfaisante le thromboxane circulant, est probablement insuffisante pour inhiber de façon efficace le thromboxane placentaire. Dans une autre étude, Hauth [30] a démontré que l'efficacité de l'aspirine dépendait de cette inhibition.

D'autres études ont étudié la question de la dose efficace d'aspirine, notamment la méta-analyse de Leitich et al, [31] qui a démontré que l'aspirine est plus efficace lorsque la dose utilisée est supérieure à 100mg pour la prévention du RCIU vasculaire, ce qui a été confirmé dans la méta-analyse de Duley de 2007 [27], où les auteurs ont conclu qu'une posologie inférieure à 75mg n'est pas efficace pour la prévention de la pré-éclampsie et du RCIU.

### **1.3.3.2. Le terme**

En raison de l'importance de l'implantation placentaire dans la genèse de cette pathologie, le terme de début de traitement est également à prendre en considération.

Cette même méta-analyse de Leitich [31] montre que l'aspirine est d'autant plus efficace si elle est prescrite tôt (avant 17 SA). Une autre publication, Sullivan et al de 1995 [32], affirme que le traitement est plus efficace lorsqu'il est prescrit avant 13 SA. La méta-analyse sur données individuelles [56] l'a ensuite confirmé, les auteurs retrouvant dans les résultats une efficacité significativement plus importante lorsque le traitement est débuté avant 20 SA (RR=0.87 [0.79–0.96]) qu'après 20 SA (RR=0.95 [0.85-1.06]).

### **1.3.3.3. Les indications**

- Nullipares à bas risque

Une étude randomisée française (ERASME) [34] a été menée en 2003, et a étudié l'incidence de la pré-éclampsie dans une population de nullipare à bas risque grâce à l'administration de 100mg d'aspirine en début de grossesse (3294 femmes, entre 14

et 20 SA). Elle n'a montré aucune différence d'incidence entre les groupes aspirine et placebo, démontrant l'importance de l'indication de prescription. En effet, cet essai a été effectué à dose efficace et avant 20 SA, mais dans une population à bas risque.

Il en résulte que l'aspirine est efficace chez les femmes à risque élevé de pré-éclampsie.

	Aspirin	Placebo	RR (95% CI)
<b>Mothers</b>	<i>(n = 1634)</i>	<i>(n = 1640)</i>	
Hypertension	151/1632 (9.3)	131/1637 (8.0)	1.16 (0.92–1.45)
Pre-eclampsia	28/1632 (1.7)	26/1637 (1.6)	1.08 (0.64–1.83)
With birth $\leq$ 32 weeks	3/1632 (0.2)	5/1637 (0.3)	0.60 (0.14–2.51)
With birth $<$ 37 weeks	8/1632 (0.5)	14/1637 (0.9)	0.57 (0.24–1.36)
Severe	9/1632 (0.6)	10/1637 (0.6)	0.90 (0.37–2.22)
HELLP syndrome	11/1625 (0.7)	5/1632 (0.3)	2.21 (0.77–6.35)
Placental abruption	13/1623 (0.8)	9/1628 (0.6)	1.45 (0.62–3.38)
<b>Children<sup>a</sup></b>	<i>(n = 1645)</i>	<i>(n = 1660)</i>	
Induced preterm delivery	47/1642 (2.9)	42/1655 (2.5)	1.13 (0.75–1.70)
Birthweight $\leq$ 3rd centile	47/1643 (2.9)	28/1660 (1.7)	1.70 (1.07–2.69)
Birthweight $\leq$ 10th centile	199/1643 (12.1)	189/1657 (11.4)	1.06 (0.88–1.28)
Perinatal death	12/1645 (0.7)	11/1660 (0.7)	1.11 (0.49–2.50)
<i>In utero</i>	9 (0.5)	8 (0.5)	
Neonatal	3 (0.2)	3 (0.2)	
Vascular cause	6 (0.4)	6 (0.4)	
Non-vascular cause	4 (0.2)	5 (0.3)	
Unknown cause	2 (0.1)	0 (0.0)	

Tableau 7: Fréquence de la pré-éclampsie et de ses complications, étude ERASME de Subtil [34]

- Femmes à haut risque

Malgré les nombreuses contradictions retrouvées dans toutes les études évoquées, la prescription d'aspirine reste aujourd'hui réservée aux femmes à **haut risque de pathologie vasculaires gravidiques**: antécédents de pré-éclampsie et ses complications, de RCIU vasculaire, de MFIU vasculaire, les patientes présentant un syndrome des antiphospholipides, une thrombophilie ou un lupus.

- Doppler utérin pathologique

En ce qui concerne le doppler utérin, les résultats sont discordants. L'importance du terme de début de traitement est retrouvée dans les essais concernant l'utilisation du doppler utérin comme marqueur de risque de pré-éclampsie ou de RCIU: le terme ne doit pas être trop tardif pour une efficacité optimale de l'aspirine.

Certaines études, telles que celle de Bower et al [35] ou Harrington et al [36] ont montré une réduction significative de l'incidence de la pré-éclampsie chez les patientes ayant reçu de l'aspirine en cas de doppler utérin pathologique. Toutefois d'autres études plus récentes, telle que celle de Subtil [34] rendent cette indication illogique, du fait du terme tardif de prescription de 20-24 SA. Cette étude a été menée sur 3317 femmes nullipares dont 1572 ayant un doppler pathologique et ayant reçu 100mg par jour d'aspirine jusqu'à 35 SA. Les résultats n'ont montré aucune conséquence sur l'incidence de la pré-éclampsie.

	Doppler	Placebo	RR (95% CI)
<b>Maternal outcomes<sup>a</sup></b>	<i>(n = 1244)</i>	<i>(n = 616)</i>	
Aspirin (100 mg)	<i>n = 237</i>	<i>n = 0</i>	
Number of prenatal visits	4.8 [2.7]	4.6 [3.0]	
Hospitalisation during pregnancy	339/1237 (27.4)	163/615 (26.5)	1.03 (0.88–1.21)
Pre-eclampsia	28/1237 (2.3)	9/616 (1.5)	1.55 (0.7–3.3)
Pregnancy-related hypertension	101/1238 (8.2)	48/616 (7.8)	1.05 (0.8–1.5)
HELLP syndrome	4/1233 (0.3)	1/615 (0.2)	2.00 (0.2–17.8)
Placental abruption	4/1229 (0.3)	3/614 (0.5)	0.67 (0.2–3.0)
Induced delivery before 37 weeks	44/1237 (3.6)	18/612 (2.9)	1.22 (0.7–2.1)
Caesarean for fetal indications <sup>b</sup>	71/1243 (5.7)	35/616 (5.7)	1.01 (0.7–1.5)
<b>Neonatal outcomes<sup>a</sup></b>	<i>(n = 1249)</i>	<i>(n = 627)</i>	
Birthweight ≤3rd centile	25/1246 (2.0)	12/627 (1.9)	1.05 (0.5–2.1)
Birthweight ≤10th centile	133/1246 (10.7)	86/627 (13.7)	0.78 (0.6–1.0)
Gestational age <37 weeks	110/1249 (8.8)	49/627 (7.8)	1.13 (0.8–1.6)
Neonatal transfer	63/1242 (5.1)	32/626 (5.1)	0.99 (0.7–1.5)
Perinatal death	8/1249 (0.6)	1/627 (0.2)	4.02 (0.5–32.0)
Antenatal	7 (0.6)	1 (0.1)	
Neonatal	1 (0.1)	0 (0)	
Vascular	2 (0.2)	0 (0)	
Non-vascular	2 (0.2)	1 (0.1)	
Not determined	4 (0.3)	0 (0)	

Tableau 8 : Conséquences maternelles et néo-natales de la prescription d'aspirine à faible dose en cas de doppler utérin pathologique. D'après Subtil [34]

De même, l'étude de Goffinet et al [37], a démontré qu'il n'y a aucun effet de l'aspirine sur l'incidence de la pré-éclampsie ou du RCIU chez les patientes présentant pour seule indication un doppler utérin pathologique. Cette étude est un essai contrôlé randomisé multicentrique, incluant 3317 femmes à bas risque qui ont été réparties en un groupe témoin et un groupe doppler, dans lequel toutes les femmes ont eu un doppler utérin pratiqué entre 20 et 24 SA. Les patientes présentant un doppler utérin pathologique ont été traitées par aspirine préventive 100mg, jusqu'à 35 SA. Les résultats n'ont montré aucun bénéfice pour la prévention

de la pré-éclampsie (RR=1,99 [0,97-4,09]) ou du RCIU (RR=1,22 [0,73-2,04]), parmi les nullipares comme les multipares. (Tableau 3)

	Doppler group (n = 1572) n (%)	Control group (n = 1561) n (%)	RR [95% CI]
Pre-eclampsia	22 (1.4)	11 (0.7)	1.99 [0.97 – 4.09]
Non proteinuric hypertension	61 (3.9)	70 (4.5)	0.87 [0.62 – 1.21]
Isolated proteinuria	32 (2.0)	23 (1.5)	1.38 [0.81 – 2.35]
Neonatal outcome <sup>a</sup>	(n = 1562)	(n = 1548)	
Birthweight (g)	3282 ± 503	3316 ± 486	[-68.3; 1.25] <sup>b</sup>
IUGR (<3th)	32 (2.0)	26 (1.7)	1.22 [0.73 – 2.04]
IUGR (<10th)	130 (8.3)	109 (7.0)	1.18 [0.93 – 1.51]
Apgar score <7 at 1 minute	84 (5.4)	70 (4.5)	1.19 [0.87 – 1.62]
Apgar score <7 at 5 minutes	12 (0.8)	11 (0.7)	1.09 [0.48 – 2.45]
Neonatal resuscitation	127 (8.1)	134 (8.7)	0.94 [0.74 – 1.18]
Neonatal transfer	142 (9.1)	121 (7.8)	1.16 [0.92 – 1.47]
Perinatal deaths	13	14	0.92 [0.44 – 1.96]
Perinatal deaths excluding lethal malformation	5	8	0.62 [0.20 – 1.90]
Stillbirth	10	13	0.76 [0.34 – 1.74]
Neonatal death	3	1	2.98 [0.31 – 28.6]

Tableau 9 : Résultats de l'étude de Goffinet et al [37]

Compte tenu de tous ces résultats, il ne semble pas justifié de dépister par doppler utérin au 2<sup>nd</sup> trimestre une population à haut risque et d'introduire l'aspirine à un terme tardif.

○ Fausses-Couches Spontanées (FCS) à répétition

Il convient de séparer les étiologies des FCS :

- FCS dues à un Syndrome des Anti PhosphoLipides (SAPL) : une méta-analyse regroupant des essais contrôlés randomisés a été menée en 2005 par Empson et al. Il était question d'étudier l'incidence des FCS à répétition dans des populations traitées préventivement par aspirine et Héparine Non Fractionnée (HNF) contre aspirine seule. Les résultats ont montré une réduction significative de FCS de 54% dans le groupe aspirine et HNF : (RR= 0.46 [0.29-0.71]). Ainsi, l'aspirine seule n'est pas un traitement préventif indiqué en cas de FCS à répétition due à un SAPL. [44]

- FCS dues à une thrombophilie constitutionnelle : une étude prospective réalisée par Gris et al en 2004 sur 160 patientes a comparé l'efficacité d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) contre un traitement par aspirine, dans le cadre de la prévention des récives des FCS. Les résultats ont montré une efficacité de l'HBPM (OR=15,5 [7-34]) par rapport à l'aspirine. Ce n'est donc pas un traitement indiqué dans le cadre d'un traitement préventif des FCS à répétition dues à une thrombophilie constitutionnelle. [45]
- FCS sans SAPL ou thrombophilie : en 2010 a été menée un essai contrôlé randomisé par Kaandorp et al, comparant l'efficacité d'un traitement par aspirine seule ou par aspirine combinée à de l'HBPM pour la prévention des FCS sans SAPL ou thrombophilie. Les résultats ne montrent aucune efficacité pour l'un ou l'autre de ces traitements. L'aspirine n'est donc pas indiquée pour les FCS à répétition sans étiologie retrouvée. [46]

- Procréation Médicalement Associée (PMA)

En ce qui concerne la Fécondation In Vitro (FIV), de nombreux praticiens prescrivent de l'aspirine à faible dose en préimplantatoire pour corriger les défauts de vascularisation qui pourraient être responsables de défauts de nidation. En 2007, Poustie et al a publié une méta-analyse regroupant des essais contrôlés randomisés étudiant l'effet de l'aspirine pour la prévention des défauts de nidation. Les résultats n'ont pas démontré d'effets de ce traitement. Ainsi l'aspirine n'est pas indiquée en pré-implantatoire lors de FIV. [47]

Aucune étude n'a été retrouvée concernant le don d'ovocyte.

- Diabète pré-existant et/ou néphropathie

Les patientes présentant un diabète pré-existant et/ou une néphropathie pré-existante à la grossesse ont un risque augmenté de développer une pré-éclampsie. La méta-analyse sur données individuelles [56] a recherché si ces pathologies constituent des indications à un traitement préventif par aspirine. Les résultats n'ont montré aucune différence significative avec ou sans aspirine quant à la proportion de pré-éclampsie, ce ne sont donc pas des indications à la mise en place d'un traitement préventif.

### 1.3.3.4. Effets indésirables

Concernant les éventuelles complications du traitement, la faible dose de l'aspirine n'est pas associée à des effets tératogènes. Notons qu'une trop forte dose d'aspirine peut entraîner la fermeture du canal artériel et une hypertension artérielle pulmonaire; mais les études n'ont pas retrouvé ces effets secondaires chez les patientes sous aspirine à faible dose.

L'étude ERASME de Subtil [34] a recherché les éventuels effets indésirables de l'aspirine chez la mère et le nouveau-né. Des effets indésirables mineurs ont été retrouvés en plus grande fréquence de façon significative dans le groupe « aspirine », tels que des épistaxis ou des métrorragies. Il n'y pas de différence statistique concernant les effets indésirables majeurs, telles que l'hémorragie du post-partum ou une anémie sévère nécessitant une transfusion.

	Aspirin	Placebo	RR (95% CI)
<b>Mothers</b>	<i>(n = 1634)</i>	<i>(n = 1640)</i>	
Allergy (rash, giant urticaria)	28 (1.7)	18 (1.1)	1.56 (0.87–2.81)
Gastrointestinal disorders (gastralgia, abdominal pain)	40 (2.4)	27 (1.6)	1.49 (0.92–2.41)
Minor bleeding <sup>a</sup>	190 (11.6)	152 (9.3)	1.25 (1.03–1.54)
Epistaxis	84 (5.1)	62 (3.8)	
Vaginal bleeding	64 (3.9)	54 (3.3)	
Other (rectal bleeding, haematemesis, ecchymoses etc.)	58 (3.5)	41 (2.5)	
Major haemorrhages <sup>a</sup>	75 (4.6)	58 (3.5)	1.30 (0.93–1.82)
Postpartum haemorrhage ( $\geq 500$ mL)	63 (3.9)	49 (3.0)	
Anemia requiring transfusion	3 (0.2)	9 (0.6)	
Placental abruption	13 (0.8)	9 (0.5)	
Other adverse effects	18 (1.1)	11 (0.7)	1.64 (0.78–3.47)
Total maternal adverse effects <sup>a</sup>	318 (19.5)	259 (15.8)	1.23 (1.06–1.43)
<b>Children<sup>b</sup></b>	<i>(n = 1645)</i>	<i>(n = 1660)</i>	
Minor bleeding			
Intraventricular haemorrhage grade II	0	6	
Other minor bleeding <sup>c</sup>	3	1	
Major haemorrhages			
Intraventricular haemorrhage grade III or IV	1	0	
Other serious neonatal haemorrhage <sup>d</sup>	1	2	
Total neonatal bleeding	5 (0.3)	9 (0.5)	0.56 (0.19–1.67)

Tableau 10 : Effets indésirables de l'aspirine à faible dose chez la mère et l'enfant. D'après Subtil [34]

L'arrêt de l'aspirine s'effectue à 35 SA pour permettre aux patientes d'avoir un temps de saignement normal en cas d'anesthésie lors de l'accouchement.

Ainsi, toutes ces études montrent les difficultés pour établir les indications de prescription d'aspirine. Ceci a été observé notamment dans deux maternités parisiennes, lieux de notre étude.

### **1.3.4. Prescription d'aspirine: synthèse**

Après analyse de la littérature et des différentes recommandations, nous pouvons ainsi synthétiser les modalités de prescription de l'aspirine à visée préventive :

**Terme** : Avant 20 SA, lors de l'implantation placentaire.

**Posologie** : 100mg

**Indications** :

- Antécédent de pré-éclampsie et ses complications (HELLP, HRP...)
- Antécédent de RCIU d'origine vasculaire
- Antécédent de MFIU d'origine vasculaire
- Antécédent de maladie auto-immune, notamment Lupus et syndrome des anti-phospholipides.
- Antécédent de FCS>3 due à un SAPL, l'aspirine étant associée à de l'héparine non fractionnée.

## Deuxième partie : Etude

### Problématique

Du fait de nombreuses études montrant des résultats contradictoires, les modalités de prescription de l'aspirine à visée préventive lors de la grossesse sont une source d'incohérence dans la pratique obstétricale. Une prescription excessive et abusive de ce traitement préventif en a été la conséquence directe.

Classiquement, l'aspirine à visée préventive est prescrite lors de la grossesse pour la prévention des pathologies vasculaires gravidiques, pour la prévention des FCS à répétition et de plus en plus en préimplantatoire dans le cadre de l'AMP. Hors de nombreuses études récentes montrent que ces indications ne sont pas définitives et que des modifications de la pratique obstétricale doivent être effectuées, ce qui n'est pas retrouvé actuellement dans les établissements de santé.

Concernant plus particulièrement la pré-éclampsie, le comité d'experts de la SFAR et du CNGOF a publié en 2009 des recommandations pour la prise en charge et la prévention de la récurrence de cette pathologie gravidique : *« Aucun critère clinique ou biologique ne prédit la survenue d'une pré-éclampsie dans une population de femmes enceintes tout venant et aucun examen ne peut être recommandé dans un but de prédiction de la pré-éclampsie. La prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine à faible dose (75-160mg/j) est recommandée chez les patientes à haut risque et doit être instituée avant 20 SA »* [40]

Rappelons que selon la littérature, les « patientes à haut risque » sont définies comme les femmes ayant un ou plusieurs antécédents de pré-éclampsie et ses complications, de MFIU vasculaire, de RCIU vasculaire, les patientes présentant un syndrome des antiphospholipides ou une thrombophilie. S'y ajoutent les patientes présentant des antécédents de FCS à répétition due à un SAPL, l'aspirine étant ici associée à de l'héparine non fractionnée pour la prévention des récurrences.

Nous pouvons ainsi nous demander si les modalités de prescription de l'aspirine à dose préventive sont respectées compte tenu des recommandations et de la littérature?

## Hypothèses

- ∅ Hypothèse 1 : L'aspirine à visée préventive est débutée trop tardivement, après 20SA.
  
- ∅ Hypothèse 2 : Les indications reconnues de l'aspirine à visée préventive sont respectées : antécédent de pré-éclampsie, de MFIU vasculaire, de RCIU vasculaire, de maladie auto-immune et les FCS > 3 dues à un SAPL.
  
- ∅ Hypothèse 3 : Certaines patientes ont eu une prescription d'aspirine à visée préventive hors recommandation : antécédents d'HTA chronique, d'HTA gravidique, FCS répétées sans étiologie retrouvée, FIV et dopplers utérins pathologiques.

## Objectifs

Les objectifs de ce travail sont de décrire les pratiques professionnelles et d'étudier les indications de la prescription d'aspirine à visée préventive au sein de deux maternités, Port Royal et Robert Debré.

Ainsi nous étudierons les indications de prescription de ce traitement préventif au cours de la grossesse en fonction des recommandations de la littérature, la durée de prescription de l'aspirine, notamment la date de début du traitement, et la posologie.

## Protocole de recherche

### 2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective sur dossiers menée au sein de deux maternités de type 3 en Île de France: Port-Royal et Robert Debré, où il a été observé des différences de prescription de l'aspirine à faible dose à visée préventive.

## **2.2. Population de l'étude**

Les maternités étudiées sont toutes les deux de type III, elles accueillent un nombre comparable de patientes à risque de pré-éclampsie et de RCIU.

Le mois de Janvier 2010 a été choisi arbitrairement comme période d'étude.

## **2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Toutes les grossesses du mois de Janvier 2010 ont été incluses dans cette étude, excepté les IMG et les FCS précoces et tardives. Ce choix s'explique par une volonté de faire cette étude sur une population hétérogène, incluant des femmes à bas et haut risques.

## **2.4. Déroulement de l'étude**

Une fiche de renseignements pour chaque patiente a été établie. [Annexe I]  
Les variables retenues ont été notamment : l'âge maternel, la gestité, la parité, les antécédents obstétricaux (HTA gravidique, pré-éclampsie, RCIU, MFIU, FCS>3), les antécédents médicaux (HTA chronique, maladie auto-immune, diabète insulino-dépendant).

Puis a été étudié le déroulement de la grossesse et la survenue de pathologie gravidiques, ainsi que les échographies et les dopplers utérins.

Nous avons ensuite recherché les indications lors de la mise en place d'un traitement préventif par aspirine pendant la grossesse, le terme de début et de fin de traitement, la posologie et les éventuels effets indésirables.

Enfin le terme et mode d'accouchement, la survenue d'une hémorragie de la délivrance et le poids de naissance.

**226 dossiers ont été étudiés à Port Royal, et 244 dossiers à Robert Debré, ce qui fait un total de 470 dossiers.**

# Résultats

## 2.5. Caractéristiques des patientes

### 2.5.1 Âges des patientes

L'âge moyen des patientes à Port Royal (n=226) est de 32.7 ans, avec des âges compris entre 18 et 47 ans.

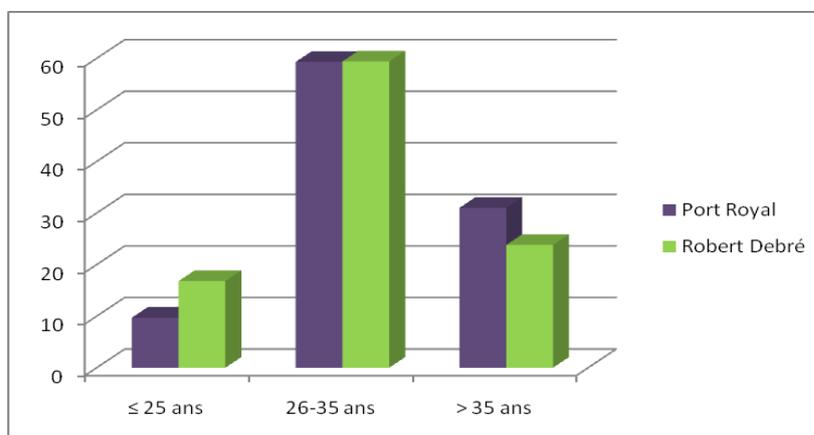
L'âge moyen des patientes à Robert Debré (n=244) est de 31 ans, avec des âges compris entre 18 et 45 ans.

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
≤ 25 ans	22 (9,7 %)	41 (16,8 %)
26-35 ans	134 (59,3 %)	145 (59,4 %)
> 35 ans	70 (31 %)	58 (23,8 %)

Tableau n°11 : Répartition de l'âge

Il y a significativement ( $p=0.01$ ) plus de patientes de moins de 25 ans à Robert Debré.

Les âges des patientes sont **comparables** par ailleurs.



Graphique n°1 : Répartition de l'âge.

### 2.5.2 Gestité et Parité

La gestité a été déterminée en comptant la grossesse étudiée, tandis que la parité a été déterminée avant l'issue de cette grossesse.

#### 2.5.2.1. Gestité

La moyenne de la gestité à Port-Royal (n= 226) est de 2,3 (1 à 13) et à Robert Debré (n=244) de 2,7 (de 1 à 8).

Il y a significativement ( $p=0.01$ ) plus de primigestes à Port Royal, par rapport à Robert Debré. La gestité est **comparable** par ailleurs entre les deux maternités.

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
primigestes	85 (37 %)	66 (27 %)
2 <sup>ème</sup> gestes	68 (30 %)	72 (29,5 %)
3 <sup>ème</sup> gestes	26 (11,5%)	43 (17,6 %)
4 <sup>ème</sup> gestes	27 (11.9%)	29 (11,8 %)
≥ 5 <sup>ème</sup> gestes	20 (8.8 %)	34 (13,9 %)

Tableau n°12 : Répartition de la gestité.

#### 2.5.2.2. Parité

La moyenne de la parité à Port Royal (n=226) est de 0,7 (0 à 4) et à Robert Debré (n=244) de 1,1 (0 à 6).

Il y a significativement ( $p<0.01$ ) plus de nullipares à Port Royal par rapport à Robert Debré. La parité est par ailleurs **comparable** entre les deux maternités.

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
nullipares	123 (54,4 %)	97 (39,8 %)
primipares	63 (27,8 %)	79 (32,4 %)
2 <sup>ème</sup> pares	23 (10,2 %)	39 (16 %)
≥ 3 <sup>ème</sup> pares	17 (7,5 %)	29 (11,9 %)

Tableau n°13 : Répartition de la parité.

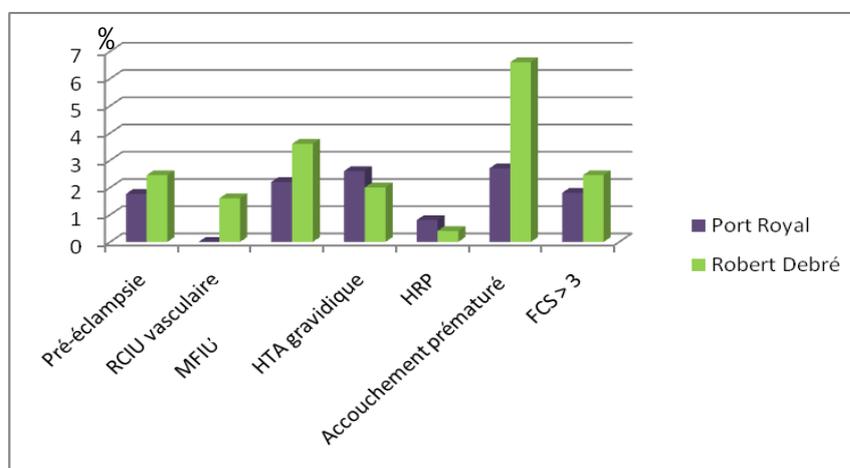
### 2.5.3. Antécédents obstétricaux

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
Pré-éclampsie	4 (1,76 %)	6 (2,45 %)
RCIU vasculaire	0	4 (1,6 %)
MFIU	5 (2,2 %)	9 (3,6 %)
HTA gravidique	6 (2,6 %)	5 (2 %)
HRP	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Accouchement prématuré	6 (2,7 %)	16 (6,6 %)
FCS > 3	4 (1,8%)	6 (2,45 %)

Tableau n°14 : Répartition des antécédents obstétricaux

- Quatre patientes (1,76%) ont un antécédent de **pré-éclampsie** à Port Royal (n=226), contre six (2,45%) à Robert Debré (n=244).
- Le terme de survenue de la pré-éclampsie lors d'une grossesse ultérieure varie entre 29 et 36 SA à Port Royal, et 31 et 35 SA à Robert Debré.
- Quatre patientes (1,6 %) ont un antécédent de **RCIU vasculaire** à Robert Debré. Trois de ces patientes ont un antécédent de RCIU associé à une pré-éclampsie.
- Dix patientes au total ont un antécédent de fausses-couches spontanées répétées supérieures à trois, mais il n'a été retrouvé **aucun antécédent de SAPL** chez ces patientes.

Les antécédents obstétricaux sont **comparables** entre les deux maternités.



Graphique n°2 : Répartition des antécédents obstétricaux

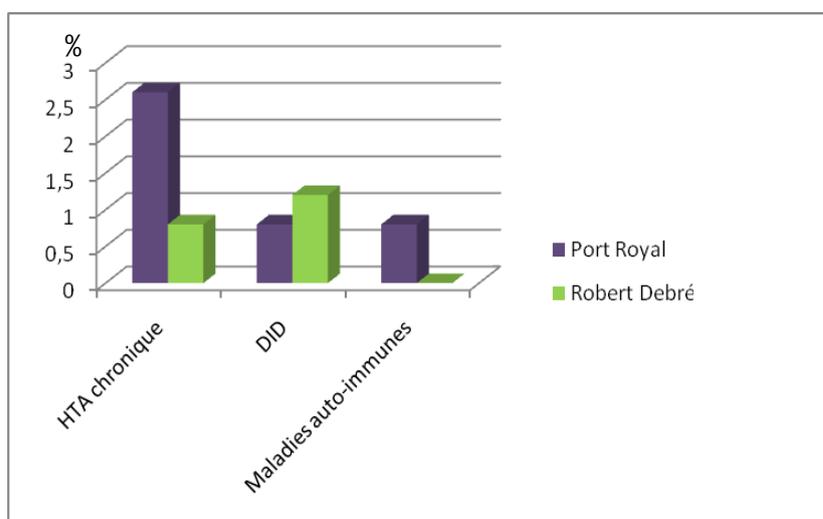
### 2.5.4 Antécédents médicaux

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
HTA chronique	6 (2,6 %)	2 (0,8 %)
Diabète insulinodépendant	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Maladies auto-immunes	2 (0,8 %)	0
Thrombophilie	0	0

Tableau n°15 : Répartition des antécédents médicaux à Port Royal et Robert Debré

- Six patientes (2,6%) ont un antécédent d'**HTA chronique** à Port Royal (n=226), contre deux (0,8 %) à Robert Debré (n=244).
- Deux patientes (0,8%) à Port Royal ont un antécédent de **diabète insulinodépendant**, contre trois patientes (1,2%) à Robert Debré.
- Deux patientes (0,8%) présentent un antécédent de **maladie auto-immune** à Port Royal : un lupus et une polyarthrite rhumatoïde. Aucun de ces antécédents n'a été retrouvé à Robert Debré.
- Aucun antécédent de thrombophilie n'a été retrouvé dans les deux maternités.

Les antécédents médicaux sont **comparables** entre les deux maternités.



Graphique n°3 : Répartition des antécédents médicaux

### 2.5.5. Dopplers utérins pendant la grossesse

		Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
1 <sup>er</sup> trimestre	Normaux	2 (0,8 %)	7 (2,8 %)
	Pathologiques	1 (0,4 %)	0
	Non faits	223 (99,1 %)	237 (97,1 %)
2 <sup>nd</sup> trimestre	Normaux	84 (37 %)	170 (70 %)
	Pathologiques	22 (9,7 %)	14 (5,7 %)
	Non faits	120 (53 %)	60 (24,5 %)
3 <sup>ème</sup> trimestre	Normaux	50 (22,1 %)	57 (23,4 %)
	Pathologiques	11 (4,8 %)	5 (0,4 %)
	Non faits	165 (73 %)	182 (74,6%)

Tableau n°16 : Dopplers utérins normaux et pathologiques à Port Royal et Robert Debré.

Il y a une différence significative de la proportion de dopplers utérins normaux au 2<sup>nd</sup> trimestre, qui est de 70% à Robert Debré (n=244) contre 37 % à Port Royal (n=226) ( $p < 0.01$ ). Les dopplers utérins sont **comparables** par ailleurs.

Notons que les proportions de doppler utérins normaux et pathologiques dans les deux maternités sans tenir compte des dopplers non faits sont les suivantes :

		Port Royal	Robert Debré
2 <sup>nd</sup> trimestre	Normaux	84 /106 (79,3%)	170/184 (92,4%)
	Pathologiques	22/106 (20,7 %)	14/184 (7,6 %)
3 <sup>ème</sup> trimestre	Normaux	50/61 (82 %)	57/62 (92 %)
	Pathologiques	11/61 (18 %)	5 /62(8 %)

Tableau n°15 : Dopplers utérins normaux et pathologiques à Port Royal et Robert Debré.

Il y a une différence significative de la proportion de dopplers utérins normaux et pathologiques au 2<sup>nd</sup> trimestre ( $p < 0.01$ ).

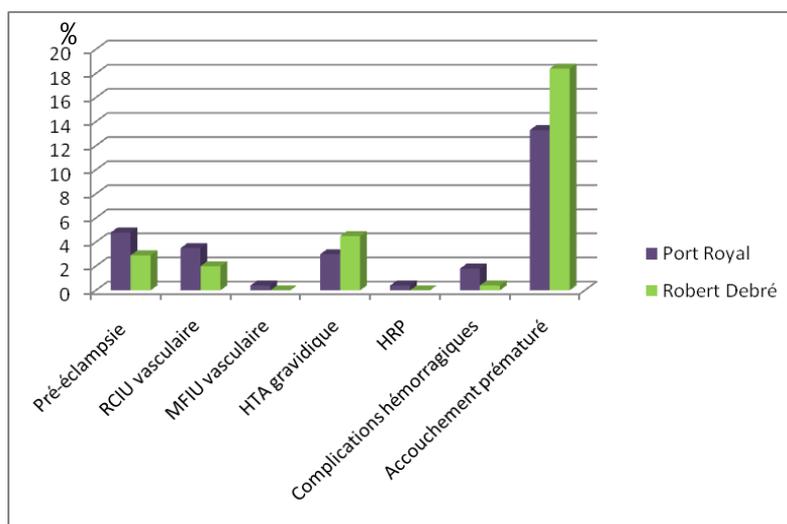
Les dopplers utérins sont **comparables** au 3<sup>e</sup> trimestre.

## 2.5.6 Pathologies gravidiques durant cette grossesse

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
HTA gravidique	7 (3 %)	11 (4,5 %)
Pré-éclampsie	11 (4,8 %)	7 (2,9 %)
RCIU vasculaire	8 (3,5 %)	5 (2 %)
MFIU vasculaire	1 (0,4 %)	0
HRP	1 (0,4 %)	0
Complications hémorragiques	4 (1,8 %)	3 (1,3 %)
Accouchement prématuré	30 (13,3 %)	45 (18,4 %)

Tableau n°17 : Répartition des pathologies gravidiques à Port Royal et Robert Debré

- Sept grossesses (3%) se sont compliquées d'une **HTA gravidique** à Port Royal, (n=226), contre onze (4,5%) à Robert Debré (n=244).
- Onze patientes (4,8%) ont présenté une **pré-éclampsie** au cours de la grossesse étudiée à Port Royal contre sept (2,9%) à Robert Debré.
- Huit **RCIU vasculaire** (3,5%) ont été diagnostiqués à Port Royal contre cinq (2%) à Robert Debré.



Graphique n°4 : Répartition des pathologies gravidiques

- A Port Royal, le terme moyen de survenue d'une pré-éclampsie est de 32 SA et le terme moyen d'accouchement prématuré est de 32 SA + 3 jours. Parmi les complications hémorragiques, nous retrouvons un décollement placentaire et trois métrorragies.
- A Robert Debré, Le terme moyen de survenue d'une pré-éclampsie est de 32SA + 3 jours et le terme moyen d'accouchement prématuré est de 33 SA. Les complications hémorragiques correspondent à des métrorragies.

Les pathologies gravidiques sont **comparables** entre les deux maternités.

### 2.5.7 Issue de grossesse

	Port Royal N=226 n (%)		Robert Debré N=244 n (%)	
Terme moyen d'accouchement	38 SA + 5 j		38 SA + 3 j	
Voie d'accouchement	Voie basse	Césarienne	Voie basse	Césarienne
	159 (70,3 %)	67 (29,7 %)	206 (84,4 %)	38 (15,6 %)
Hémorragie de la délivrance	31 (13,7 %)		17 (7 %)	

Tableau n°18 : Issue des grossesses à Port Royal et Robert Debré

Le terme moyen d'accouchement à Port Royal est de 38 SA + 5 jours, et à Robert Debré de 38 SA + 3 jours.

Il y a une différence significative ( $p < 0.01$ ) concernant les voies d'accouchement entre les deux maternités, le taux de césarienne étant plus important à Port Royal (29,7%). Notons qu'à Port Royal ( $n=226$ ), 13,4 % des césariennes font suite à une **pré-éclampsie non stabilisée**, contre 8 % à Robert Debré ( $n= 244$ ).

Il y a une différence significative ( $p= 0.02$ ) pour la proportion d'hémorragie de la délivrance, qui est de 13,7 % à Port Royal, contre 7 % à Robert Debré.

### 2.5.8 Etat néonatal

	Port Royal N=226 n (%)	Robert Debré N=244 n (%)
Poids moyen de naissance	3089g	3120g
Apgar <7 à 1 min	34 (15%)	25 (10,2 %)
Apgar <7 à 5 min	13 (5,7%)	5 (2%)

*Tableau n°19 : Etat néonatal*

Le poids moyen de naissance à Port royal est 3089g et à Robert Debré 3120g.

Les Apgars à 1 et 7 minutes sont **comparables** entres les deux maternités.

## 2.6. Prescription du traitement préventif par aspirine

Douze patientes (5,3 %) à Port Royal ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine, contre 17 patientes (6,9 %) à Robert Debré.

Le taux de prescription d'aspirine est **comparable** entre les deux maternités.

### 2.6.1. Posologie

Toutes les patientes ayant bénéficié d'un traitement préventif par aspirine ont reçu la même posologie de **100 mg**, quelque soit la maternité.

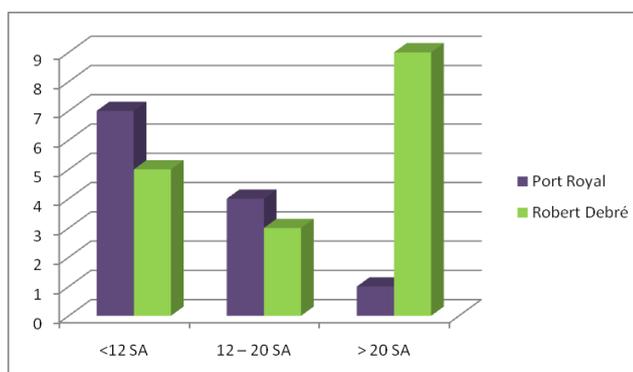
### 2.6.2. Terme de début de traitement par Aspirine

	Port Royal N=12 n (%)	Robert Debré N=17 n (%)
<12 SA	7	5
12 – 20 SA	4	3
> 20 SA	1	9
Terme moyen	11 SA	17 SA

Tableau n°20 : Répartition du terme de début de traitement

- 7/12 des patientes de Port Royal ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine avant 12 SA, contre 5/17 à Robert Debré.
- 1/17 des patientes de Port Royal ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine après 20 SA, contre 9/17 à Robert Debré.

La proportion de début de traitement après 20 SA est significativement différente entre les deux maternités ( $p=0.03$ ). Elle est comparable entre les deux maternités avant 20 SA.



Graphique n°5 : Répartition du terme de début de traitement par aspirine

### 2.6.3. Indications du traitement préventif

	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
ATCD pré-éclampsie	2	5
ATCD RCIU	0	1
ATCD MFIU	0	2
ATCD FCS répétées	3	0
ATCD maladie auto-immune	1	0
ATCD HTA chronique	3	0
Doppler utérin pathologique	1	9
ATCD HTA gravidique	1	0
Hypothyroïdie	1	0
FIV	1	0
Non retrouvée	1	0

Tableau n°21 : Répartition des indications de traitement préventif

- Deux patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie ont bénéficié d'un traitement préventif à Port Royal (n= 12), contre cinq à Robert Debré (n= 17). Rappelons qu'il a été retrouvé quatre antécédents (4,8%) de pré-éclampsie à Port Royal (n=226) et six (2,9%) à Robert Debré (n=244).

- Aucune indication de traitement pour antécédent de MFIU n'a été retrouvée à Port Royal.
- 9/17 des patientes de Robert Debré (n=17) ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine sur seule indication de doppler utérin pathologique, contre 1/12 à Port Royal (n= 12). Cette différence est **significative** (p =0.03).

Notons que ces neuf patientes de Robert Debré sont les mêmes qui ont eu un traitement préventif débuté après 20 SA. Le traitement de la patiente de Port Royal a été instauré en Algérie par son gynécologue, qui l'a suivi jusqu'au second trimestre, avant qu'elle ne s'installe en France.

- Une patiente à Port Royal a bénéficié d'un traitement préventif par aspirine en pré-implantatoire en vue d'une fécondation in-vitro.
- Une patiente de Port Royal a bénéficié d'un traitement préventif dont aucune indication n'a été retrouvée.

Il y a une différence significative entre les deux maternités pour la proportion de patientes traitées par aspirine sur indication de doppler utérin pathologique. ( $p=0.03$ )  
Les indications de traitement préventif sont **comparables** par ailleurs.

Ainsi nous pouvons classer les indications de traitement selon les recommandations :

Indications	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
Recommandations	3	8
Hors recommandations	9	9

*Tableau n°22 : Répartition des indications de traitement par aspirine préventive selon les recommandations*

Ces proportions sont **comparables** entre les deux maternités.

#### 2.6.4 Répartition de la parité chez les patientes traitées par aspirine

	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
Nullipares	7	8
Primipares	2	2
> 2 <sup>ème</sup> pares	3	7

*Tableau n°23 : Répartition de la parité chez les patientes traitées par aspirine*

7/12 des patientes traitées par aspirine à Port Royal (n=12) sont des nullipares, contre 8/17 à Robert Debré (n=17).

Il n'y a **pas de différence significative** entre les deux maternités ( $p=0.66$ )

### 2.6.5 Indication de traitement préventif chez les nullipares

- Toutes les nullipares de Robert Debré (n=8) ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine sur indication de **doppler utérin pathologique**.
- Les nullipares de Port Royal (n= 7) ont toutes une indication différente de traitement par aspirine : FIV, maladie auto-immune (lupus), FCS>3, HTA chronique, hypothyroïdie, doppler utérin pathologique et une indication non retrouvée.

Il y a une différence significative entre les deux maternités pour les indications de traitement préventif chez les nullipares (p<0.01)

### 2.6.6 Pathologies gravidiques chez les patientes traitées par aspirine

	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
HTA gravidique	1	4
Pré-éclampsie	2	4
RCIU vasculaire	3	2
MFIU	1	0
HRP	1	0
Métrorragies	2	2
Aucune	2	3

Tableau n°24: Pathologies gravidiques chez les patientes traitées par aspirine

Quatre grossesses chez les patientes traitées par aspirine se sont compliquées d'une **HTA gravidique** à Robert Debré (n=17), contre une à Port Royal (n= 12).

Deux grossesses se sont compliquées d'une **pré-éclampsie** chez les patientes traitées par aspirine à Port Royal (n= 12) et quatre grossesses à Robert Debré (n= 17).

Les pathologies gravidiques chez les patientes traitées par aspirine sont **comparables** entre les deux maternités.

### 2.6.7 Motifs d'arrêt du traitement par aspirine

	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
Terme > 35 SA	2	8
Pré-éclampsie	2	4
MAP	1	1
Accouchement prématuré	0	2
Effets indésirables	2	2
Amniocentèse	1	0
Pas d'indications valables	3	0
Non retrouvé	1	0

Tableau n°25 : Répartition du motif d'arrêt de traitement

- 8/12 patientes de Robert Debré (n=17) ont arrêté leur traitement à **35 SA**, contre 2/12 à Port Royal (n= 12). Le terme de 35 SA a été choisi par le CNGOF pour permettre aux patientes d'avoir un temps de saignement normal en cas d'anesthésie lors de leur accouchement.
- 3/12 des patientes de Port Royal (n= 12) ont arrêté leur traitement précocement car l'obstétricien qui les a vues lors de leur 1<sup>ère</sup> consultation à la maternité n'a pas retrouvé **d'indication valable** à la poursuite du traitement, qui avait été instauré en premier lieu par leur gynécologue de ville. Ces indications sont : un antécédent d'HTA chronique, un antécédent de 2 FCS et un antécédent d'hypothyroïdie.
- Deux patientes à Port Royal (n= 12) et deux à Robert Debré (n= 17) ont arrêté leur traitement suite à la survenue **d'effets indésirables** : épistaxis, hémoptysie et métrorragies (au terme de 13, 22 et 23 SA).
- Les grossesses de quatre patientes de Robert Debré (n= 17) et deux à Port Royal (n=12) se sont compliquées d'une **pré-éclampsie**, bien qu'un traitement

préventif par aspirine avait été instauré. Celui-ci a donc été arrêté, compte tenu du risque d'accouchement en cas de complications de cette pathologie gravidique.

Il n'y a **pas de différence significative** entre les deux maternités. ( $p=0.13$ )

#### 2.6.8 Issue de grossesse des patientes sous aspirine

	Port Royal N=12		Robert Debré N=17	
Terme moyen d'accouchement	36 SA		37 SA	
Voie d'accouchement	VB	Césarienne	VB	Césarienne
	7	5	13	4
Hémorragie de la délivrance	3		4	

Tableau n°26 : Issue de grossesse chez les patientes sous aspirine

Le terme moyen d'accouchement des patientes sous aspirine est de 36 SA à Port Royal (n= 12) et de 37 SA à Robert Debré.

Les voies d'accouchement et la proportion d'hémorragie de la délivrance sont **comparables** entre les deux maternités ( $p=0.4$  et  $p=0.7$ )

Notons qu'à Port Royal (n=12), 60 % des césariennes chez les patientes traitées par aspirine font suite à une **pré-éclampsie non stabilisée**, contre 50 % à Robert Debré (n=17).

#### 2.6.9. Etat néonatal des nouveau-nés de mères traitées par aspirine

	Port Royal N=12	Robert Debré N=17
Poids moyen de naissance	2800g	3085g
Apgar <7 à 1 min	4	3
Apgar <7 à 5 min	3	1

Tableau n°27 : Etat néonatal des nouveau-nés de mères traitées par aspirine

Le poids moyen de naissance à Port royal est 2800g et à Robert Debré 3085g.

Les Apgars à 1 et 7 minutes sont **comparables** entres les deux maternités.

## 2.7. Comparaison des groupes avec et sans aspirine

Les patientes de Port Royal et Robert Debré sont ici réunies, pour comparer la population avec (n=29) et sans traitement préventif (n=441).

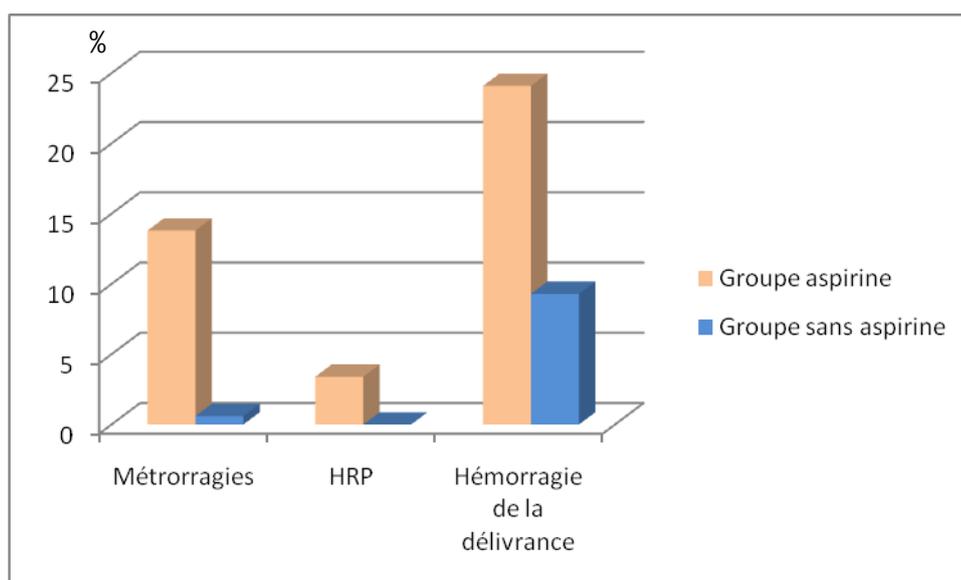
### 2.7.1. Complications hémorragiques

	Groupe aspirine N=29 n (%)	Groupe sans aspirine N=441 n (%)
Métrorragies	4	3 (0,6 %)
HRP	1	0
Hémorragie de la délivrance	7	41 (9,3 %)

Tableau n°28 : comparaison des proportions de complications hémorragiques

Il y a une différence significative ( $p=0.01$ ) de proportion d'hémorragie de la délivrance, la proportion étant de 7/29 pour les patientes sous aspirine contre 41/441 pour les patientes n'ayant pas de traitement préventif.

De même, il y a significativement plus de métrorragies ( $p<0.01$ ) chez les patientes traitées par aspirine par rapport aux patientes non traitées.



Graphique n°6 : comparaison des proportions de complications hémorragiques.

### 2.7.2. Pathologies gravidiques

	Groupe aspirine N=29 n (%)	Groupe sans aspirine N=441 n (%)	p
HTA gravidique	5	13	<0.01
Pré-éclampsie	6	12	<0.01
RCIU vasculaire	5	8	<0.01
MFIU	1	1	0.3

Tableau n°29 : comparaison des pathologies gravidiques

Il y a significativement plus d'HTA gravidique, de pré-éclampsie et de RCIU vasculaire dans le groupe aspirine.

### 2.7.3. Issue de grossesse

	Groupe aspirine N=29 n (%)		Groupe sans aspirine N=441 n (%)	
Terme moyen d'accouchement	36 SA + 5 jours		38 + 5 jours	
Voie d'accouchement	VB	Césarienne	VB	Césarienne
	20	9	345	96
Poids moyen de naissance	2817g		3320g	

Tableau n°30 : comparaison des issues de grossesse

Le terme moyen d'accouchement des patientes sous aspirine est de 36 SA + 5 jours (n= 29) contre 38 SA + 5 jours pour les patientes non traitées.

Les voies d'accouchement sont **comparables** entre les deux groupes (p=0.3)

Notons que dans le groupe aspirine, 4/29 des césariennes font suite à une **pré-éclampsie non stabilisée**, contre 8/441 dans le groupe sans aspirine. Cette différence est significative (p<0.01)

## Troisième partie

### Discussion

#### 3.1 Critiques de l'étude

##### Limites de l'étude

Pour l'interprétation de nos résultats, il est nécessaire de prendre en compte les différents biais de notre étude.

- ✂ Le caractère rétrospectif de cette étude fait que certaines informations n'ont pas pu être retrouvées de façon homogène, comme par exemple les indications de traitement préventif, particulièrement lorsque celui est instauré par le gynécologue de ville. Rappelons que selon l'ANAES, les études rétrospectives ont un faible niveau de preuve scientifique.
  
- ✂ Notre étude porte sur une population de 470 patientes, ce qui représente un effectif important, mais le nombre de patientes traitées par aspirine n'est pas suffisant pour conclure et considérer nos résultats comme représentatifs. Nous pouvons ainsi étudier les modalités de prescription de l'aspirine à visée préventive à Port Royal et Robert Debré par rapport aux recommandations, mais aucune comparaison statistique sur l'efficacité de l'aspirine comme traitement préventif ne peut être faite. Une étude prospective sur un plus grand nombre de patientes devrait être effectuée pour pouvoir conclure.

## 3.2. Analyse et discussion des résultats

### 3.2.1. Terme de début de traitement

Nous allons premièrement aborder le terme de prescription de l'aspirine à visée préventive dans les deux maternités. Nous avons émis l'hypothèse que *l'aspirine à visée préventive est débutée trop tardivement, après 20 SA.*

Dans notre population, douze patientes (5,3%) à Port Royal contre dix-sept à Robert Debré (6,9 %) ont été traitées par aspirine à visée préventive.

Toutes les patientes de Port Royal (11/12), à l'exception d'une, ont été traitées avant 20 SA par aspirine, contre la moitié des patientes de Robert Debré (8/17). Ainsi neuf patientes de Robert Debré ont été traitées après 20 SA. La proportion est significativement différente entre les deux maternités ( $p=0.03$ ). Notons que les patientes de Robert Debré traitées tardivement ont toutes une indication de doppler utérin pathologique.

Les recommandations et la littérature stipulent que ce traitement préventif devrait être débuté avant 20 SA, lors de l'implantation placentaire et des modifications des artères utérines.

Un tel nombre d'étude a été fait sur l'aspirine à visée préventive, incluant des patientes traitées précocement et d'autre parfois à 32 SA, qu'il est difficile de les comparer. Toutefois, l'importance de l'implantation placentaire dans la physiopathologie des pathologies vasculaires gravidiques est primordiale, et la mise en place du traitement préventif doit prendre en compte ce fait pour être le plus efficace possible.

La méta-analyse de Leitch [31], qui a étudié 13 essais contrôlés randomisés incluant 12 324 femmes traitées par aspirine préventive contre placebo, montre dans ses résultats une plus grande efficacité de l'aspirine lorsqu'elle est débutée avant 17 SA (OR=0.35 [0.21-0.58]) qu'après 17 SA (OR=0.87 [0.76-0.99]). Leitch aborde aussi dans cet essai la question de la posologie, qui reste fondamentale, et démontre une plus grande efficacité de l'aspirine à une dose supérieure à 100mg (OR=0.36 [0.22-0.59]) qu'à une dose inférieure à 100mg (OR=0.87 [0.79-0.99]). Notons que dans notre population, toutes les patientes ont été traitées par 100mg d'aspirine (biais de

recrutement), ce qui doit être appliqué pour toutes les patientes présentant une indication à la mise en place d'un traitement préventif.

La méta-analyse de Duley [27] a également montré une efficacité plus importante lorsque le traitement est débuté avant 20SA : RR= 0.82 [0.74-0.91] contre RR=0.86 [0.76-0.98] pour la pré-éclampsie et RR= 0.87 [0.78-0.98] contre 0.96 [0.84-1.10] pour le RCIU. Bien que les résultats ne soient pas si différents avant et après 20 SA, cela étant dû notamment aux essais choisis, les auteurs concluent tout de même que l'aspirine devrait être débutée avant 16, voire 12 SA, pour être la plus efficace possible. Cela a ensuite été confirmé dans la méta-analyse sur données individuelles [56] par les mêmes auteurs, qui ont montré dans leurs résultats une réduction significativement plus importante de l'incidence de la pré-éclampsie, lorsque le traitement est débuté avant 20 SA (RR=0.87 [0.79–0.96]) plutôt qu'après (RR=0.95 [0.85-1.06]).

Or dans notre population, des patientes ont été traitées par aspirine après 20 SA. Ainsi, notre hypothèse n°1 *l'aspirine à visée préventive est débutée trop tardivement, après 20 SA* est **confirmée**.

Notons que le traitement doit être arrêté à 35 SA selon les recommandations du CNGOF pour permettre aux patientes d'avoir un temps de saignement normal en cas d'anesthésie lors de leur accouchement. Aucune patiente dans notre population n'a été traitée au delà de 35 SA, et aucune n'a eu de contre-indication à une anesthésie.

### **3.2.3. Indications**

#### **3.2.3.1. Patientes à haut risque**

Concernant les indications, nous avons émis l'hypothèse que *les indications reconnues de l'aspirine à visée préventive sont respectées : antécédent de pré-éclampsie, de MFIU vasculaire, de RCIU vasculaire, de maladie auto-immune et les FCS > 3 dues à un SAPL*.

Dans notre population de 470 patientes, ces antécédents sont retrouvés dans une proportion comparable entre les deux maternités.

### ☞ Antécédent de pré-éclampsie

Dans notre population 4,8% des patientes (4/226) à Port Royal et 2,9% (6/244) à Robert Debré présentent un antécédent de pré-éclampsie, ce que fait un total de 2% dans notre population de 470 patientes. Notons que cette proportion est conforme à celle retrouvée dans la population générale. [4]

Dans notre population présentant cet antécédent, la moitié des patientes (2/4) de Port Royal ont été traitées par aspirine, contre plus de  $\frac{3}{4}$  des patientes (5/6) de Robert Debré. Les recherches dans les dossiers ont permis de trouver qu'une des patientes non traitée de Port Royal présente une allergie à l'aspirine, ce qui explique l'absence de traitement. Elle a par ailleurs de nouveau développé une pré-éclampsie lors de cette grossesse. Le caractère rétrospectif de notre étude et la perte d'informations médicales ne nous ont pas permis de retrouver les raisons de l'absence de traitement préventif pour les deux dernières patientes présentant un antécédent de pré-éclampsie.

Selon Sibai et al [48] les multipares présentant un antécédent de pré-éclampsie sévère avant 34 SA ont un risque de récurrence important. En effet, une étude sur deux groupes de 400 femmes a été effectuée, les unes ayant un antécédent de pré-éclampsie et les autres une grossesse normale. Les résultats montrent une proportion de pré-éclampsie de 47% contre 7,6%. Chez les patientes présentant un antécédent de HELLP syndrome, une pré-éclampsie survient lors de la grossesse suivante dans 55% des cas. De plus, les femmes ayant développé une pré-éclampsie ont un risque accru d'hypertension artérielle ultérieure : 14,8 % dans l'étude de Sibai et al [48]. La prévention de la récurrence de cette pathologie gravidique est donc primordiale.

La méta-analyse sur données individuelles de Duley [56] a recherché précisément si l'antécédent de pré-éclampsie constitue une indication à un traitement préventif, et les résultats ont bien montré une réduction de la récurrence de pré-éclampsie de 11% pour les patientes présentant cet antécédent.

### ☞ Antécédent de RCIU vasculaire

A Robert Debré, quatre patientes avaient un antécédent de RCIU, dont trois associés à une pré-éclampsie. Toutes les patientes ont été traitées par aspirine préventive. Le risque de récurrence d'un RCIU d'origine vasculaire est de 40%, notamment lorsqu'il est

sévère et précoce. [43] La prévention par aspirine est donc indiquée pour ces patientes.

Aucun antécédent de RCIU d'origine vasculaire n'a été retrouvé pour les patientes de Port Royal sur la période de l'étude.

#### ✎ Antécédent de MFIU

A Port Royal, sur les cinq patientes présentant un antécédent de MFIU, une seule a été traitée par aspirine, celle-ci présentant aussi un antécédent de pré-éclampsie. A Robert Debré, deux patientes sur neuf ont été traitées par aspirine préventive.

Le traitement doit être notamment instauré lorsqu'un antécédent de MFIU est associé à une cause vasculaire. Or les étiologies des MFIU ont été difficilement retrouvées dans les dossiers obstétricaux voire pas du tout. Les patientes incluses ici étant celles pour lesquelles une étiologie malformative, infectieuse, chromosomique ou génique a été écartée ou non indiquée dans le dossier. Il est donc difficile de conclure quant au respect des indications de traitement préventif du fait de la perte d'informations.

Ainsi les quatre patientes de Port Royal et les sept patientes de Robert Debré non traitées ne présentaient probablement pas d'antécédent de MFIU vasculaire, d'où l'absence de traitement, mais ceci ne peut être conclu avec certitude.

Notons que la cause d'une perte fœtale peut rester inexpliquée dans 36% des cas et il s'agit dans 53% des cas d'une pathologie maternelle hypertensive. [54] De plus, il est important de souligner que le risque de récurrences des MFIU est de 3/1000 toutes causes confondues. Ainsi, si une étiologie vasculaire est retenue, une prévention par aspirine à faible dose est indiquée, instaurée précocement lors des grossesses ultérieures.

#### ✎ Antécédent de maladie auto-immune

Pour cette catégorie, nous retrouvons dans notre population une patiente traitée par aspirine car elle présente un antécédent de lupus. Cette pathologie est responsable de nombreuses FCS à répétition ainsi que de MFIU, d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie, surtout lorsqu'il est associé à des anticorps anti-phospholipides. Un traitement préventif précoce par aspirine est donc indiqué pour prévenir les complications gravidiques, associé à de l'HBPM. [55]

Ainsi, toutes ces patientes font partie d'un groupe dit « à haut risque », pour qui un traitement par aspirine à visée préventive est indiqué.

Ainsi, notre hypothèse n°2 *les indications reconnues de l'aspirine à visée préventive sont respectées : antécédent de pré-éclampsie, de MFIU vasculaire, de RCIU vasculaire, de maladie auto-immune et les FCS > 3 dues à un SAPL est confirmée*, malgré quelques informations perdues dans les dossiers obstétricaux due à la méthodologie de notre étude.

### **3.2.3.2. Indications hors recommandation**

Nous avons émis comme 3<sup>ème</sup> hypothèse que *certaines patientes ont eu une prescription d'aspirine à visée préventive hors recommandation : antécédents d'HTA chronique, d'HTA gravidique, de FCS répétées sans étiologie retrouvée, de FIV et dopplers utérins pathologiques.*

Dans notre population de 470 patientes, ces antécédents sont retrouvés dans une proportion comparable entre les deux maternités.

#### ∅ FCS répétées

¼ des patientes de Port Royal traitées par aspirine (3/12) ont un antécédent de plus de 3 FCS répétées. Mais aucun SAPL n'a été retrouvé dans les antécédents de ces patientes, auquel cas un traitement préventif par aspirine associé à de l'héparine non fractionnée serait indiqué. Or les antécédents de FCS répétées sans étiologie de SAPL retrouvée ne sont pas une indication de traitement par aspirine à visée préventive, ces patientes ne font donc pas partie d'un groupe à haut risque.

Ceci a été démontré tout d'abord en 2005 dans la méta-analyse de Di Nisio [50], qui inclut 242 patientes traitées de façon randomisée soit par de l'aspirine soit par de l'HBPM. Des taux similaires ont été retrouvés pour l'incidence de FCS dans les deux populations, les auteurs concluant que l'efficacité de ces traitements préventifs est trop limitée, et qu'un essai contrôlé randomisé avec placebo devraient être menés pour pouvoir conclure.

En 2009, Kaandorp et al [51] a mené une méta-analyse qui a inclut 189 femmes traitées soit par aspirine seule, soit associée à de l'HBPM. Aucune efficacité de l'aspirine seule ou associée n'a été retrouvée chez les patientes présentant des

antécédents de FCS répétées sans étiologie de SAPL ou de thrombophilie. Les auteurs concluent aussi qu'un essai contrôlé randomisé devrait être fait pour pouvoir recommander un traitement préventif efficace, ce qui a été fait en 2010 par une équipe menée de nouveau par Kaandorp. [46]

Dans cet essai contrôlé randomisé incluant 364 femmes, trois groupes ont été formés : des patientes traitées par aspirine seule (80mg), par aspirine associée à de l'HBPM et un groupe placebo. Les résultats ne montrent aucune efficacité de l'aspirine seule ou associée par rapport au placebo pour l'incidence de FCS. Les auteurs concluent donc qu'un antécédent de FCS répétée sans étiologie de SAPL ou de thrombophilie ne constitue pas une indication de traitement préventif.

Ainsi les antécédents de FCS répétées des patientes de notre population ne sont pas une indication de traitement préventif par aspirine selon les recommandations de la littérature.

#### ✂ FIV

Une patiente de Port Royal a été traitée par de l'aspirine à faible dose en pré-implantatoire lors d'une fécondation in vitro. Ce traitement est parfois utilisé pour augmenter les chances de grossesse dans le cadre de PMA.

Or en 2007, Poustie et al a montré dans une méta-analyse que ce traitement préventif ne peut être recommandé. En effet, ils ont étudié des essais contrôlés randomisés regroupant 1449 femmes traitées ou non par aspirine à visée préventive. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les groupes étudiés pour améliorer l'issue des grossesses obtenue par PMA, les auteurs ont ainsi conclu que ce traitement ne peut être recommandé, compte tenu du risque potentiel d'effets secondaires et du manque de preuve scientifique.

D'autres études [52][53] n'ont pas montré d'amélioration quant à l'issue des grossesses obtenues par FIV et la plupart des auteurs affirment que d'autres études sont nécessaires pour conclure, mais dans l'attente la prescription d'aspirine à visée préventive n'est pas recommandée.

#### ✂ Doppler utérin pathologique

La moitié des patientes traitées par aspirine à Robert Debré (9/17) ont pour seule indication un doppler utérin pathologique, aucun antécédent n'a été retrouvé pour

ces patientes. De plus, ces patientes ont été traitées après 20 SA puisque les dopplers utérins sont effectués lors de l'échographie du 2<sup>nd</sup> trimestre.

Ces femmes ont donc été traitées trop tardivement et de plus elles ne font pas partie d'un groupe à haut risque selon la littérature.

Notons que chez ces patientes traitées par aspirine sur seule indication de doppler utérin pathologique, deux patientes ont présenté des complications hémorragiques lors de leur grossesse (métrorragies), suite auxquelles le traitement a été arrêté. Une dernière patiente a présenté une hémorragie de la délivrance. Mais aucun lien ne peut être fait entre l'aspirine et ces complications hémorragiques, du fait du faible effectif de notre population.

Si de nombreux essais montrent que le doppler utérin est capable d'identifier une population à plus haut risque de pré-éclampsie ou de RCIU, la plupart des études ne trouvent pas d'amélioration du pronostic chez les patientes traitées par aspirine sur indication de doppler utérin pathologique au 2<sup>nd</sup> trimestre.

L'étude de Goffinet et al [37], a par exemple démontré qu'il n'y a aucun effet de l'aspirine sur l'incidence de la pré-éclampsie ou du RCIU chez les patientes présentant pour seule indication un doppler utérin pathologique. Cette étude est un essai contrôlé randomisé multicentrique, incluant 3317 femmes à bas risque qui ont été réparties en un groupe témoin et un groupe doppler, dans lequel toutes les femmes ont eu un doppler utérin pratiqué entre 20 et 24 SA. Les patientes présentant un doppler utérin pathologique ont été traitées par aspirine préventive 100mg, jusqu'à 35 SA. Les résultats n'ont montré aucun bénéfice pour la prévention de la pré-éclampsie (RR=1,99 [0,97-4,09]) ou du RCIU (RR=1,22 [0,73-2,04]), parmi les nullipares comme les multipares. Ceci s'explique notamment par le terme tardif de début de traitement, après 20 SA, lorsque la placentation et la modification des artères utérines est terminée.

Notons que 8/9 de ces patientes de Robert Debré sont des nullipares. Or l'étude ERASME de Subtil [34] a confirmé les résultats de Goffinet et al, notamment pour les nullipares qui étaient considérées au début des études comme à haut risque. Cet essai contrôlé randomisé n'a trouvé aucun effet sur l'incidence de la pré-éclampsie (RR=1,57 [0,7-3,3]) chez les nullipares présentant des dopplers utérins pathologiques au 2<sup>nd</sup> trimestre. (Tableau 6)

De nouveaux travaux sont on été menés concernant le doppler utérin précoce. En 1997, Harrington [49] a publié une étude évaluant la valeur du doppler utérin entre 12 et 16 SA pour identifier les femmes à risque de développer une pré-éclampsie ou un RCIU lors de leur grossesse. Les résultats montrent une sensibilité de 92,2% et une spécificité de 85,1%. De même, Uzan et al [39] a testé l'intérêt du doppler utérin à 12 SA.

Ceci a été aussi fait par l'équipe de Vainio [38] mais sur une population à haut risque. En effet, un essai contrôlé randomisé en double aveugle a été effectué dans une population de 120 femmes considérées comme à haut risque, pour lesquelles un doppler utérin a été effectué entre 12 et 14 SA. Les patientes présentant des notchs bilatéraux ont soit été traitées par aspirine soit par un placebo. Les résultats ont montré une réduction significative de l'incidence de la pré-éclampsie (RR=0,2 [0.05-0.86]).

Ainsi, même si le doppler utérin à ce terme est fortement peu spécifique, il est possible qu'une indication basée sur une anomalie à ce terme puisse être une bonne indication à la prescription précoce d'aspirine, quitte à interrompre le traitement si les dopplers sont normaux à 22 SA.

Le doppler utérin pathologique au 2<sup>nd</sup> trimestre n'est donc pas une indication de traitement préventif par aspirine.

#### ✂ Autres indications

Certaines patientes ont été traitées par aspirine sur indication d'HTA chronique, HTA gravidique et d'hypothyroïdie. Pour cette dernière, aucune étude ne rapporte un quelconque effet de l'aspirine lors de la grossesse. Le traitement, instauré par un gynécologue de ville, a d'ailleurs été arrêté quelques semaines après sa prescription. En ce qui concerne l'HTA chronique, la méta-analyse sur données individuelles de Duley [56] a recherché si cet antécédent représente une indication de traitement préventif par aspirine. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre le groupe aspirine et le groupe contrôle (RR=0.97 [0.84-1.12]). L'HTA chronique préexistant à la grossesse n'est donc pas une indication pour un traitement préventif. De même pour l'HTA gravidique, si elle n'est pas compliquée d'une pré-éclampsie sévère, l'antécédent seul ne constitue pas une indication à un traitement préventif par aspirine.

Ainsi, notre hypothèse n°3 *certaines patientes ont eu une prescription d'aspirine à visée préventive hors recommandation : antécédents d'HTA chronique, d'HTA gravidique, de FCS répétées sans étiologies retrouvées, de FIV et dopplers utérins pathologiques* est **confirmée**.

Notons que le respect des recommandations est d'autant plus important que la prescription d'aspirine lors de la grossesse n'est pas anodine, et peut s'accompagner de complications hémorragiques. Dans notre population, nous avons notamment noté significativement plus de métrorragies chez les patientes traitées par aspirine, par rapport aux patientes non traitées. Rappelons que la méthodologie de notre étude ne permet pas d'établir un lien de causalité entre les complications hémorragiques et la prescription d'aspirine

Le taux de métrorragie a aussi été retrouvé dans une proportion significativement différente dans l'étude de Subtil [34], qui a recherché les effets indésirables de l'aspirine et qui a retrouvé en plus grande fréquence des hémorragies mineures telles que les métrorragies ou les épistaxis dans le groupe aspirine par rapport au groupe placebo (RR=1.25 [1.03-1.54]).

Concernant les hémorragies de la délivrance, il a été retrouvé une proportion significativement différente entre le groupe aspirine et sans aspirine, mais aussi entre les deux maternités (13,7% à Port Royal, contre 7% à Robert Debré). Ce dernier résultat s'explique notamment par une différence de protocole entre les deux maternités, la définition d'hémorragie de la délivrance étant différente. A Port Royal, il n'y a pas de quantification des pertes sanguines par un sac de recueil lors des accouchements. L'équipe obstétricale a tendance à traiter par du Nalador® rapidement selon l'appréciation visuelle, entraînant dans le codage des dossiers une proportion de « perte sanguine > 500ml » probablement supérieure à la réalité, faussant ainsi les résultats de notre étude.

### **3.2.3.3. Indications: conclusion**

En analysant le tableau n°22 reprenant les indications de prescription d'aspirine préventive selon les recommandations, seulement ¼ des patientes à Port Royal ont été traitées par aspirine sur de bonnes indications, contre la moitié des patientes à Robert Debré.

L'aspirine est prescrite chez peu de patientes, mais au total deux tiers des indications ne font pas partie des recommandations de la littérature. Ce résultat reflète les difficultés à faire respecter les recommandations de prescription de l'aspirine à visée préventive par les praticiens.

De plus, les recommandations doivent être plus précises, pour une plus grande cohérence dans la pratique. En effet, celles de la SFAR et du CNGOF indiquent précisément la posologie et le terme de début de traitement mais ne précisent pas quelles sont les patientes dites « a haut risque ». De plus, il s'agit de recommandations pour la prévention de la pré-éclampsie. Aucun consensus pour la prescription de l'aspirine à visée préventive en général et toutes les indications reconnues de ce traitement n'a été retrouvé à part dans les nombreuses études sur le sujet, qui finissent pas être contradictoires, d'où les difficultés rencontrés par les praticiens.

Enfin, il est important de souligner que de nombreuses patientes consultent au début de leur grossesse leur gynécologue de ville, qui prescrit l'aspirine à visée préventive. Or lorsque l'indication n'est pas correcte, il est parfois très difficile d'arrêter le traitement lorsque les patientes arrivent dans le circuit hospitalier, car celles-ci sont convaincues de l'efficacité de l'aspirine et ne comprennent pas pourquoi il est nécessaire d'y mettre fin. Cela montre de nouveau l'importance du respect des recommandations, pour une prise en charge optimale des patientes.

### **3.3. Rôle de la sage-femme**

La sage-femme assure le suivi de la grossesse physiologique (Loi n°82-413 du 19 Mai 1982). En cas de pathologie, elle travaille en collaboration avec l'équipe obstétricale.

Elle a notamment un rôle de prévention, lors du suivi de la grossesse, et particulièrement lors de la première consultation.

En effet, la sage-femme se doit d'effectuer un interrogatoire minutieux concernant les antécédents médicaux et obstétricaux de la patiente, pour rechercher avec précision les éventuelles indications à la mise en place d'un traitement préventif par aspirine, qui seront ensuite discutés avec l'équipe obstétricale de la maternité. La sage-femme se doit aussi de rechercher les éventuelles contre-indications ou allergies à l'aspirine.

Lors des consultations mensuelles, la sage-femme doit vérifier le respect du traitement et de la posologie par la patiente, et détecter les éventuels effets indésirables du traitement, notamment du fait du risque de métrorragies lors de la grossesse.

De plus, la sage-femme se doit de vérifier l'arrêt du traitement à 35 SA pour permettre à la patiente de bénéficier d'une anesthésie lors de son accouchement. Certaines maternités prélèvent un temps de saignement une dizaine de jours après l'arrêt du traitement pour vérifier si le résultat s'est normalisé, puis ensuite il sera de nouveau contrôlé lors du bilan de péridurale. De même, la sage-femme se doit de prévenir l'équipe anesthésiste si une patiente entre en travail avant 35 SA ou si son traitement n'a pas été arrêté à terme, afin de prévenir le risque hémorragique.

## Conclusion

Notre étude portait sur les pratiques professionnelles de deux maternités de type III, Port Royal et Robert Debré, concernant les modalités de prescription de l'aspirine à visée préventive lors de la grossesse. Nous avons notamment étudié le terme de début de traitement et les indications de prescription de ce traitement préventif en fonction des recommandations et de la littérature.

Nos résultats ont montré que la moitié des patientes ont été traitées trop tardivement, après 20 SA. Nous constatons ainsi que certaines pratiques obstétricales ne tiennent pas compte de la physiologie, de l'implantation placentaire qui a lieu à un terme précoce durant la grossesse, rendant tout à fait illogique la prescription d'aspirine après 20 SA.

De plus, nos résultats montrent que l'aspirine est prescrite chez peu de patientes, mais au total deux tiers des indications ne font pas partie des recommandations de la littérature. Cela montre les difficultés pour les praticiens hospitaliers ou de ville à prescrire ce traitement préventif. En effet, il n'existe pas de consensus officiel sur la pratique, hormis des recommandations de la CNGOF et de la SFAR pour la prévention de la pré-éclampsie, mais qui restent vagues quant à la population « à haut risque » concernée par ce traitement. Ainsi les indications de traitement restent peu précises, et là où des maternités de type 3 accueillant un grand nombre de patientes présentant des facteurs de risques de pré-éclampsie, de RCIU, de MFIU ou de FCS devraient avoir des protocoles identiques, nous constatons que les maternités ont des pratiques obstétricales propres et aucune continuité n'est retrouvée. Ceci entraîne une prescription excessive et abusive d'aspirine, un traitement habituellement contre-indiqué lors de la grossesse à dose usuelle. Même si dans le cadre d'une prévention les doses sont basses, ce traitement est à prescrire avec précaution, notamment du fait du risque de manifestations hémorragiques lors de la grossesse et du risque d'accouchement prématuré dû aux pathologies gravidiques, auquel cas une analgésie péridurale pourrait être contre-indiquée du fait d'une perturbation du temps de saignement due à l'aspirine.

Ce traitement n'est donc pas à utiliser en routine, et les indications ainsi que les modalités de prescription doivent être précisées dans les protocoles de service et respectées. [Annexe II]

# Bibliographie

1. Fournier T, Tsatsaris V. Développement du placenta humain et physiopathologie de la pré-éclampsie. *Métabolisme-Hormones-Diabète et Nutrition: dossier thématique*, n°4 Juillet-Août 2008 et n°5 Septembre-Octobre 2008, 160-167.
2. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T et al. Le placenta humain. *EMC Gynécologie/Obstétrique*, Elsevier Masson, section 5-0056-A-10, 2006.
3. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, Elsevier Masson, 2010, N°29, 13-18.
4. Beaufils M. Hypertensions de la grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique*, Elsevier Masson, section 11-302-k-10.
5. Cabrol D, Rons J-C, Goffinet F. *Traité d'obstétrique*. Médecine-Sciences Flammarion, 2003, 1153 p.
6. Cunningham, Leveno, Bloon et al. *William's obstetrics*, McHawhill Medical, 2010, 1385 p.
7. Institut National de Veille Sanitaire, *Numéro thématique - La mortalité maternelle en France : bilan et perspectives*, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH), 2006, N°50.
8. Duckitt K, Harrington D. *Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies*. BMJ 2005; 330:565.
9. Beaufils M. Aspirine et prévention de la pré-éclampsie, *Revue de la médecine interne*. Elsevier Scientifiques et médicales, 2000, p 68-74.
10. Boulanger R, Flamant M. *Avancées récentes de la compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles*, Elsevier Masson, 2007.
11. Desvaux D, Haddad B. Prévention de la pré-éclampsie. *La Presse Médicale*, Masson, 2003, N°32, p 1159-65.
12. Gold F, Jouannic J-M, Mitanchez-Mokhtari D. Retard de croissance intra-utérin. *EMC pédiatrie*, Elsevier Masson, section 4-002-S-80, 2010.
13. Guillou L. *Les courbes de croissance personnalisées*. Mémoire de fin d'études pour le diplôme d'Etat de sage-femme, Université Paris Descartes, 2010.
14. Bault J-P, Quarrelloz E et al. *Doppler Obstétrical*, Saurramps Medical, 2009, 224 p.

15. Capmas P, Senat M-V, Goffinet F. Doppler en obstétrique. *EMC gynécologie/obstétrique*, Elsevier Masson, section 5-013-F-10, 2007
16. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R et al. *Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy*. Lancet, 1985, 1, 840-842.
17. Wallenburg HC, Dekker GA, Makowitz JW et al. *Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae*. Lancet, 1986, 1, 1-3.
18. Mc Parland P, Pearce JM, Chamberlain GV. *Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension*. Lancet, 1990, 335, 1552-1555.
19. Benigni A, Gregorini G, Frusea T et al. *Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension*. New England Journal Medical, 1989, 321, 357-362.
20. Sibai BM, Caritis SN, Thom E et al. *Prevention of preeclampsia with low-dose in healthy, nulliparous pregnant women*. New England Journal Medical, 1993, 329, 1213-1218.
21. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker R et al. *Low-dose aspirin to prevent preeclampsia*. American Journal Obstetric Gynecology, 1993, 168, 1083-1093.
22. Italian Study of Aspirin in Pregnancy. *Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension*. Lancet 1993, 341, 396-400.
23. CLASP: *a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women*. Lancet, 1994, 343, 619-629
24. ECCPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women*. Br J Obstet Gynaecol, 1996, 103, 39-47.
25. Caritis S, Sibai B, Hauth J et al. *Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk*. New England Journal Medical, 1998, 338, 701-705.
26. Knight M, Duley L, Henderson-Smart J et al. *Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia*. Cochrane Collaboration, Cochrane Library, 2000, issue 3.
27. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M et al. *Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications*. Cochrane Database Systematic Review, 2007.

28. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M et al. *Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review*. Br Medical Journal, 2001, 322, 329-333.
29. Wang Y, Walsh SW, Romney A. *Some doses of low-dose aspirin therapy may be too low to inhibit placental thromboxane and vasoconstriction*. 10<sup>th</sup> World Congress of ISSHP, Seattle August 4-8, 1996.
30. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR et al. *Maternal serum thromboxane B2 reduction versus pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial*. Am Journal Obstetric Gynecology, 1995, 173, 578-584.
31. Leitich H, Egarter C, Husslein P et al. *A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation*. Br Journal Obstetric Gynaecology, 1997, 180, 135-140.
32. Sullivan M, Elder M, de Swiet M. *Too little, too late*. Am Journal Obstetric Gynecology, 1999, 181, 508-509.
33. Subtil D, Goeusse P, Puech F et al. Essai Regional Aspirine Mère-Enfant (ERASME), Collaborative Group. *Aspirin (100mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mère-Enfant Study (Part 1)*. Br Journal Obstetric Gynecology, 2003, 110, 475-484.
34. Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V et al. Essai Regional Aspirine Mère-Enfant (ERASME), Collaborative Group. *Randomised comparaison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mère-Enfant Study (Part 2)*. Br Journal Obstetric Gynecology, 2003, 110, 485-491.
35. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K et al. *Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin*. Br Journal Obstetric Gynecology, 1996, 103, 625-629.
36. Harrington K, Kurdi W, Aquilina J et al. *A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery doppler at 20 weeks*. Ultrasound Obstetric Gynecology, 2000, 15, 13-18.
37. Goffinet F, Aboulker D, Paros-Llado J et al. *Screening with a uterine doppler in low-risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial*. Br Journal Obstretic Gyneacology, 2001, 108, 510-518.

38. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajäri M et al. *Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches*. Br Journal Obstetric Gynecology 2002, 109, 161-167.
39. Uzan M, Massoni F, Ben Said C et al. *New classification for analysing uterine doppler waveforms during pregnancy, is it useful?*. Fetal Diagnostic therapy, 2000, 15, 251-254.
40. SFAR, CNGOF, SFMP, SFNN. *Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie*. Recommandations formalisées d'expert du 27 Janvier 2009.
41. Dupont JM, Rabineau D, Plateaux P. *Embryologie humaine*. <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/Embryologie>
42. Beaufils M. Hypertension de la grossesse. *EMC gynécologie/obstétrique*, Ed Elsevier Masson, section 11-302-K-10, 2008.
43. Fournié A, Kessler S, Biquard F et al. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique. *EMC gynécologie/obstétrique*, Ed Elsevier Masson, section 5-076- E-10, 2004.
44. Empson M, Lasser M et al. *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. Cochrane database, 2005.
45. Gris JC, Mercié E et al. *Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder*. Blood, journal of the american society of hematology, 15 May 2004, Vol. 103, No. 10, pp. 3695-3699.
46. Kaandorp SP, Goddijn M et al. *Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage*. New England Journal of Medicine. 2010;362(17):1586-96.
47. Poustie VJ, Dodd S et al. *Low-dose aspirin in vitro fertilisation*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4).
48. Sibai BM, El-Nazer A et al. *Severe pre-eclampsia/eclampsia in young primigravid : subsequent pregnancy outcome and remote prognosis*. American Journal Obstetric Gynecology, 1986 Nov, 155(5), 1011-1016.
49. Harrington K, Carpenter Rd et al. *Transvaginal ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation*. Br Journal Obstetric Gynecology, 1997, Jun, 104 (6), 674-81.

50. Di Nisio M, Peters L et al. *Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome*. Cochrane Database Systematic Review, 2005.
51. Kaadorp S, Di Nisio M et al. *Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome*. Cochrane Database Systematic Review, 2009.
52. Dirckx K, Cabri P et al. *Does low-dose aspirin improve pregnancy rate in IVF/IVSI? A randomized double-blind placebo controlled trial*. Human Reproduction 2009, 54(4), 589-860.
53. Ruopp MD, Collins TC et al. *Evidence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in vitro fertilization*. Fertility Sterility, 2008, 90(1), 71-76.
54. Incerpi MH, Miller DA et al. *Stillbirth evaluation: what tests are needed?* American Journal Obstetric Gynecology (6), 1998, 176-178.
55. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, et al. *Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside*. Eur Journal Clinical Investigation 2010.
56. Askie LM, Duley L et al. *Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet 2007; 369: 1791-98
57. Camus G, Lévy N. *L'aspirine*. <http://www.snv.jussieu.fr>

# **Annexes**

## Annexe I : BASE DE DONNEES

- Age : \_\_\_\_\_ ans
- Gestité = nbr de grossesse : \_\_\_\_\_ geste
- Parité = nbr d'accouchements *anterieurs*  $\geq 22$  SA : \_\_\_\_\_ pare

### Antécédents

- ATCD médicaux personnels :
  - HTA chronique **Oui/Non**
  - Diabète ID **Oui/Non**
  - Maladie Auto-Immune **Oui/Non**
  - Thrombophilies **Oui/Non**
- ATCD obstétricaux :
  - HTA gravidique **Oui/Non**
  - Accouchement prématuré : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_\_ SA**
  - Pré-éclampsie : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_\_ SA**
  - HRP **Oui/Non**
  - RCIU vasculaire **Oui/Non**
  - MFIU **Oui/Non**
  - FCS  $\geq 3$  **Oui/Non**

### Grossesse actuelle

- **Simple /Multiple**
- Echo T1 :
  - Doppler utérin: **Fait/Non fait**
  - Si **oui** : DU patho : **Oui/Non**
- Echo T2
  - Hypotrophie? : **- PA < 10<sup>e</sup>P**  
**- PA < 3<sup>e</sup>P**
  - RCIU ? **Oui/Non**
  - Oligoamnios ? **Oui/Non**
  - Doppler utérin **Faits/Non faits**  
pathologiques : **Oui/Non**
- Echo T3
  - Hypotrophie? : **- PA < 10<sup>e</sup>P**  
**- PA < 3<sup>e</sup>P**
  - RCIU ? **Oui/Non**
  - Oligoamnios ? **Oui/Non**
  - Doppler utérin **Faits/Non faits**  
pathologiques: **Oui/Non**

- Prescription aspirine
  - Indication :
    - ATCD de PE ou RCIU vasculaire
    - ATCD de MFIU
    - ATCD de Patho Immuno
    - ATCD de FCS  $\geq 3$
    - DU patho
    - RCIU
    - HTA
    - Autre
  - Terme : - Début du traitement : \_\_\_\_ SA
    - Arrêt du traitement : \_\_\_\_ SA
  - Motif d'arrêt : - **Effets Indésirables**
    - Terme > 35 SA
    - MAP, pré-éclampsie, Acc prématuré
  - EI liés à l'aspirine :
    - Hémorragie
    - HRP
    - CI péri/rachi
    - Autre
  - Posologie : \_\_\_\_ mg
- Pathologie survenue pendant la grossesse?
  - HTA gravidique : **Oui/Non**
  - Pré-éclampsie (+ complications) : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_ SA**
  - RCIU : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_ SA**
  - MFIU : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_ SA**
  - HRP : **Oui/Non – Terme : \_\_\_\_ SA**
  - Complications Hémorragiques : **Oui/Non**

### Accouchement

- Terme : \_\_\_\_ SA
- Voie d'accouchement : **Césarienne/VB**
- Anesthésie :
  - Péridurale
  - Rachi
  - AG
- Hémorragie de la délivrance ? **Oui/Non**

### Nouveau-né

- Age Gestationnel : \_\_\_\_ SA
- Apgar : - / -
- Poids à la naissance : \_\_\_\_ g
- Sexe : **F / M**

## **Annexe II : Proposition de protocole**

### **Aspirine à visée préventive**

**Terme de début de traitement** : Avant 20 SA

**Posologie** : 100mg

**Indications** : - Antécédent de pré-éclampsie et ses complications (HELLP, HRP...)  
- Antécédent de RCIU d'origine vasculaire  
- Antécédent de MFIU d'origine vasculaire  
- Antécédent de maladie auto-immune, notamment Lupus et syndrome des anti-phospholipides.  
- Antécédent de FCS>3 due à un SAPL, l'aspirine étant associée à de l'héparine non fractionnée.

## **Aspirine à visée préventive**

L'aspirine à faible dose est classiquement prescrite pour la prévention des pathologies vasculaires gravidiques. Après des résultats décevants, de nombreuses études ont remis en question l'intérêt de l'aspirine, entraînant une confusion dans la pratique obstétricale. Une étude rétrospective a été menée dans deux maternités de type 3 pour analyser les pratiques professionnelles quant aux modalités de prescription de l'aspirine, notamment les indications et le terme de début de traitement par rapport aux recommandations de la littérature. Nos résultats ont montré que l'aspirine à visée préventive est prescrite dans la moitié des cas trop tardivement, après l'invasion placentaire, qui correspond pourtant au moment clé pour la prévention des pathologies utéroplacentaires. De plus, deux tiers des patientes ont été traitées sur des indications hors recommandations de la littérature : cela montre les difficultés pour les praticiens à prescrire ce traitement préventif, notamment car les recommandations officielles sont peu précises et qu'il n'existe pas de protocole commun, ce qui entraîne une prescription abusive d'aspirine.

**Mots-clés : aspirine, prévention, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, fausses-couches à répétition.**

## **Aspirin as a preventive treatment**

Low-dose aspirin is usually prescribed to prevent pregnancy induced vascular disease. After many deceiving results, a lot of studies questioned the efficacy of low-dose aspirin, causing confusion in obstetrical practice. A retrospective study was conducted in two type III maternities, to analyze medical practices on the modalities of prescription of aspirin, such as indications and the term of the beginning of treatment, in relation to the recommendations of the literature. Our results have shown that aspirin is prescribed in half of cases too late, after placental invasion, which is the key moment for the prevention of uteroplacental disease. In addition, two thirds of patients were treated for indications outside the recommendations of the literature: it shows the difficulties for practitioners to prescribe this preventive treatment, because the official recommendations are inaccurate and there is therefore no common protocol, causing heavy prescription of aspirin.

**Keywords : aspirin, prevention, preeclampsia, growth retardation intrauterine fetal death, recurrent miscarriages**