



HAL
open science

Place du traitement préventif en cas d'antécédent de pathologie vasculaire avec lésions d'infarctus placentaire et d'accouchement après 34 semaines d'aménorrhée lors de la grossesse précédente : étude rétrospective comparative portant sur 52 patientes à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Frédéric Lanse

► **To cite this version:**

Frédéric Lanse. Place du traitement préventif en cas d'antécédent de pathologie vasculaire avec lésions d'infarctus placentaire et d'accouchement après 34 semaines d'aménorrhée lors de la grossesse précédente : étude rétrospective comparative portant sur 52 patientes à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01649816

HAL Id: dumas-01649816

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649816v1>

Submitted on 27 Nov 2017

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.

Université Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse N° 3161

Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Frédéric LANSE

Né le 17 Septembre 1987 à Harfleur (76)

Le 17 Octobre 2017

**PLACE DU TRAITEMENT PRÉVENTIF EN CAS
D'ANTÉCÉDENT DE PATHOLOGIE VASCULAIRE AVEC
LÉSIONS D'INFARCTUS PLACENTAIRE ET
D'ACCOUCHEMENT APRÈS 34 SEMAINES
D'AMENORRHÉE LORS DE LA GROSSESSE PRÉCÉDENTE**

**Etude rétrospective comparative portant sur 52 patientes à
la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse

Docteur Stéphanie BRUN

Rapporteur

Professeur Bruno LANGER

Jury

Professeur Loïc SENTILHES	Président
Professeur Jacques HOROVITZ	Juge
Professeur Dominique DALLAY	Juge
Docteur Fanny PELLUARD	Juge
Docteur Frédéric COATLEVEN	Juge

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine Fœtale,

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour vos conseils dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à vous exprimer ma sincère admiration, vos connaissances scientifiques et votre implication au quotidien dans la gestion du service et la formation des internes sont pour nous une vraie chance.

C'est un honneur pour moi de pouvoir intégrer votre équipe.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ

Professeur Emérite des Universités, Praticien Hospitalier,

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,

Ancien Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine Fœtale,
Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de ma formation.

Je tiens à vous exprimer ma sincère admiration, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines sont pour moi un modèle.

Je mesure le privilège d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Recevez aujourd'hui le témoignage de ma plus grande estime et de mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Ancien Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction,
Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Vos qualités humaines et scientifiques sont pour moi un exemple. Vos compétences chirurgicales sont un modèle. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre disponibilité tout au long de mon internat.

Recevez aujourd'hui le témoignage de mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Fanny PELLUARD

Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier,

Service de Foetopathologie, Laboratoire d'Anatomopathologie,

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger l'intérêt scientifique de ce travail.

Votre expérience et vos compétences en foetopathologie sont indispensables à notre pratique clinique et apportent une critique nécessaire à ce travail.

Que cette thèse soit le témoin de mon profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Frédéric COATLEVEN

Praticien Hospitalier

Coordinateur du CPDPN

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

J'ai énormément appris à tes côtés et t'en suis très reconnaissant. Ta rigueur et tes qualités professionnelles et humaines sont indéniables et sont pour moi un modèle.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ma formation et pour la confiance que tu as su m'accorder.

C'est avec honneur et fierté que je m'appête à rejoindre le service.

Sois assuré de mon admiration et de mon profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Madame le Docteur Stéphanie BRUN

Praticien Hospitalier Universitaire

Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu es à l'origine de ce travail et t'en suis extrêmement reconnaissant. Travailler avec toi sur ce projet a été une chance. Tu as toujours été disponible et investie, et la pertinence de tes conseils m'a beaucoup apporté.

J'ai énormément apprécié apprendre à tes côtés lors de ton clinicat. Tu m'as très vite fait confiance et m'as toujours conseillé de la meilleure des manières à la maternité comme sur le plan personnel.

Je suis également très admiratif de ton parcours universitaire.

C'est avec une grande fierté que je m'appête désormais à travailler à tes côtés.

Sois assurée de mon profond respect et de mon amitié.

A ma famille,

A mes parents : Je vous remercie pour votre constant soutien tout au long de ce très long parcours. Tout n'a pas toujours été facile lors de ces 11 années mais vous avez toujours été disponibles, à mon écoute et de très bon conseil.

Pour le reste, une enfance parfaite. Vous avez toujours tout fait pour nous et nous en sommes tous les 4 très reconnaissants. Chacun a fait un très beau parcours et c'est bien sûr grâce à vous. Merci

Maman, tu t'es toujours intéressée à mon travail et as peut-être autant stressé que moi lors des quelques étapes cruciales. J'adore mon métier et c'est une fierté de te voir heureuse pour moi.

Papa, ta belle carrière m'a forcément orienté dans mon choix professionnel, même si tu n'as jamais cherché à m'influencer. J'espère réussir aussi bien que toi car tu es un modèle.

A mes frères, Olivier, Guillaume, Sébastien : Pas facile d'arriver après vous. Vous avez tout réussi, donc j'avais un peu la pression ! Vous avez toujours cherché à me protéger et je vous en suis très reconnaissant. Notre bonne entente et notre complicité sont une vraie chance et j'espère que cela durera longtemps.

Olivier, le grand frère, un modèle. Content de pouvoir râler avec toi. Tu es le seul à ne pas me le reprocher car tu es comme moi !

Guillaume, compte sur moi pour continuer à parler médecine à table quand le morceau de bœuf en vaudra la peine !

Sébasse, tellement heureux de ton arrivée à Bordeaux. Tu m'as toujours soutenu, et encore plus au cours de cette dernière année. Merci

A Dodo et Iris : 2 belles-sœurs formidables.

A Hugo, Paloma et Gabrielle : Un neveu et des nièces magnifiques. Enfin des filles dans la famille ! J'aimerais vous voir plus souvent. En attendant, mon téléphone est rempli de vos photos.

A mon grand-père, Daddy : Ta présence aujourd'hui, avec Francine, est un grand honneur pour moi. Discuter avec toi est toujours un plaisir tant tu es cultivé. J'espère te voir encore plus à Paris ou à Toulon. Francine, merci de ta présence aujourd'hui. Je t'apprécie beaucoup et les moments passés au Gaou-Bénat sont toujours formidables.

A tous les autres membres de la famille, oncles, tantes, cousins, cousines, qui comptent pour moi, même si nos retrouvailles sont toujours trop brèves et rares.

A Pascale, Richard, Manon, Paul et Martin, parce que pour moi, vous faites partie de la famille. J'espère que les vacances en Corse vont se poursuivre le plus longtemps possible !

A Lanou

A mes amis d'enfance,

A Adrien, un ami qui compte. Plein de bons moments partagés ensemble. Tu as trouvé ta voie professionnelle au Havre et je suis ravi de te voir heureux dans ce que tu fais. Nous nous donnons peu de nouvelles mais avons toujours autant de plaisir à se revoir dès que possible.

A Grégo, connu plus tard mais une très belle rencontre. Nous avons tout de suite accroché et ces vacances en Espagne resteront un très bon souvenir. Je vous attends à Bordeaux ! La vie parisienne, ce n'est pas si bien..

A Guillaume, près de 30 ans d'amitié. Tu n'as jamais bien compris le choix de ma spécialité mais sembles assez fier de connaître un gynéco ! Je suis très admiratif de ta carrière sportive, et très heureux de t'avoir rejoint dans le sud-ouest il y a 5 ans. Tant de bons moments passés chez vous à Capbreton. Je suis également très fier d'avoir été ton témoin au mois de juin et vous souhaite plein de bonheur avec Marion. Hâte de ton arrivée prochaine à Bordeaux !

A Matthieu, le premier ostéopathe manchot. Un fidèle ami, que j'attends également à Bordeaux.

A Colas et Charlotte, je suis ravi de votre présence à Bordeaux et j'espère pouvoir profiter encore plus de vous à présent.

A Reggio, merci d'avoir mis autant de temps que moi à finir tes études alors que les tiennes ne duraient que 6 ans. Tu es juste parfait !

A Anto, parce que nous sommes les 2 plus grands fans de Federer et que tes messages à son sujet sont juste mémorables.

A Charles, nous avons moins l'occasion de nous voir mais notre amitié reste intacte. Je n'oublierai jamais les nombreuses vacances à Hossegor, avec **Alexis** qui me manque tant.

A Julien, Camille, Edouard, Vava, Benoit, Arthur, et tous les autres que j'oublie forcément et qui comptent.

A mes amis de fac,

Parce que ce n'est pas simple de défendre Le Havre quand on est entourés de rouennais..

A Pierrot, une superbe rencontre rouennaise (havraise!), qui s'est poursuivie à Bordeaux en coloc pendant 2 ans. Toujours au courant des bons plans, toujours motivé pour sortir et toujours de bon conseil dans les moments de doute. Tu es parti à Nice avec Laetitia mais je ne désespère pas de te revoir un jour à Bordeaux.

A Flo, un ami très proche. Nous avons tout de suite sympathisé et continuons à nous donner régulièrement des nouvelles. J'ai eu la chance de pouvoir sous-coller avec **Laurine** et toi pendant l'externat et c'est grâce à vous que j'en suis là. Merci.

A Aymeric, rencontré dès la P1. Une grande complicité, un vrai binôme de travail. Et on a le même humour ! Tu as toi aussi choisi la gynéco et ce serait un réel plaisir de travailler à tes côtés.

A Tim, un super mec. On s'est rapprochés lors de la préparation de l'ECN et j'apprécie avoir régulièrement de tes nouvelles. Je ne désespère pas de te voir un jour dans un film avec Romain Duris..

A Paul, le bon vivant. Merci d'avoir redoublé pour être avec les copains. Tu vas te rapprocher pour ton clinicat et j'espère que ça facilitera nos visites.

A Vivien et Laura, 2 autres belles rencontres. Vous avez choisi de rester à Rouen et j'espère continuer à vous voir le plus longtemps possible.

A Camille, Nico, Marion, Lise-Marie, Cécile, et tous les autres que j'oublie forcément..

A mes amis bordelais,

A Bertrand et Charlotte, merci pour toutes ces très bonnes soirées chez vous et de m'avoir fait rencontrer vos amis. Vous avez quitté Bordeaux il y a un an mais vous reviendrez j'en suis sûr !

A Val et Flo, un couple en or. C'est toujours un immense plaisir de vous voir à Bordeaux. N'hésitez pas à me solliciter si vous cherchez un artisan, j'en connais un très fiable !

Flo, un grand merci car grâce à toi, j'ai réussi à faire un semi-marathon en une seule fois !

A Galiche, parce qu'un dimanche matin sans un thé à la menthe, ce n'est pas un vrai dimanche. Et que dire du mardi soir !

A Dunain, j'espère que tu as enfin trouvé ta voie professionnelle. C'était un plaisir de t'avoir à Bordeaux. Bon voyage à Tahiti.

A Sophie et Peyo, Marine et Edouard, Diane et Padou, Pierre L, JB et Marion, c'est toujours un bonheur de vous voir.

A mes colocs, Pierre, Raoul, Chloé, Sammy et Stefano. Tant de bons moments et de soirées mémorables à la Ferme. Vous êtes parfaits ! Raoul, je ne pensais pas un jour être en coloc avec un chinois ! Chloé, tu as été bien courageuse de supporter 3 mecs dans une coloc et merci pour les soirées galettes bretonnes. Sammy, le 1^{er} hipster de la Martinique. Stefano, une très belle rencontre de Mont de Marsan, un homme tout aussi intolérant que moi !

A Marine L, Antoine P, Lauriane et à tous ceux que j'oublie.

A Réda, pour toutes ces parties de golf et de tennis. Promis un jour, je te laisserai gagner.

A mes amis de l'internat,

Un premier semestre mémorable à Mont de Marsan, avec de très belles rencontres :

Béné et Guigui, hâte de vous voir depuis tout ce temps à Tahiti, **Clément et Anne-So, Mélo, Gilles, Alex, Soufiane, Tata Marcelle, Inès, Guigui Delmas, Aurélien, Arnaud...**

A Lucie et Thomas, rencontrés à Pau. Le couple parfait. Des enfants canons. Merci pour tous ces moments passés chez vous et pour votre amitié. Lucie, j'espère avoir l'occasion de faire des gardes avec toi.

A Kristin, Audrey-Elodie, Julie, Alex et Thomas, Jérémy, et autres pour ces bons moments passés à Pau.

La 2^{ème} vague montoise fut tout aussi intense. Des soirées et week-end mémorables. Et de très belles rencontres.

A Anaïs, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et ton soutien permanent pendant la réalisation de cette thèse. Tu es une belle personne.

A Lucille, Marie, Aurore, Alex, Manu, Bénou, Maxime, François, Solène, Guillaume, Fanny, Clément, pour les bons moments passés à Mont de Marsan et maintenant à Bordeaux.

A Pauline et Coraline, la super team de Libourne. Ce semestre était parfait ! Une très bonne ambiance entre nous, j'ai adoré. Merci.

A Camille, Marie, Paméla et Maylis, également rencontrées à Libourne.

A mes cointernes et amis de la maternité,

A Marie, un immense merci pour ton soutien au quotidien et ton aide dans les dernières semaines de préparation de cette thèse. Nous allons partager une année de clinicat et j'espère que nous pourrions vivre de belles choses ensemble.

A Hugo, rencontré dès le 1^{er} jour de l'internat. Pas facile d'être des mecs dans ce milieu plutôt féminin. Nous sommes très vite devenus amis malgré aucun semestre en commun. C'est toujours un plaisir de te voir et les soirées avec Marie, Clem et Alex sont toujours mémorables.

Un immense merci d'avoir accepté de faire les statistiques de ma thèse. Tu as beaucoup de boulot et tu m'as tout de suite dit oui. Je t'en suis très reconnaissant. Hâte de travailler avec toi à la maternité.

A Alex et Clem, qui êtes pour moi indissociables ! Merci pour tous ces super moments passés en garde ou lors de soirées mémorables. Vous êtes toujours de bonne humeur et c'est un plaisir de travailler à vos côtés !

A MC, parce que 6 semestres en commun sur 10, ça explique en partie notre grande amitié. Nous avons tout appris ensemble et je suis ravi que l'on puisse poursuivre cela lors de notre clinicat. Merci pour tous ces bons moments partagés de Pau à la place Saint Michel !

A Justine, une belle rencontre de la promo 2012. C'est toujours un plaisir de prendre un verre avec toi. **A Sophie L, Sophie A, Margaux, Marine L et Marion D**, la team 2012.

A Aurélien, le chonchon officiel, un super mec encore plus râleur que moi. Hâte de t'avoir comme interne !

A Marie R et Marion B, mes cointernes DDIANE. Une super équipe ! Merci de m'avoir laissé du temps dans la préparation de ma thèse.

A tous mes cointernes pendant ces 5 années, **Mathilde, Jessica, Charlotte, Marine D, Marine B, Lauriane, Alexandra, Mélissa, Maxime, Alizée B, Amaury, Véro, Audrey, Anne-Lise, Marie G, Tiffany, Lise-Marie, Giulia, Martin, Nadia, Samuel, Alizée F, Audrey, Laura B, Noémie, Laura H, Laurie, Marlène, Jérémy, Camille, Sophie F, Amandine, Christine, Christèle, Romane, Sophie C et Fabienne**.

A mes chefs,

A Mélo et Marion, pour un trio d'enfer avec Stéph ! Mes premières chefs à Bordeaux. Vous m'avez tout appris et toujours dans la bonne humeur. Merci. **A Marie-Anne**, pour tous les bons moments en garde et les Dinosauros que tu m'apportais au staff ! Merci pour ta bonne humeur et les compétences que tu nous as transmises. **A Angie**, merci de m'avoir fait confiance lors des gardes et pour tout ce que tu m'as appris. Je suis ravi de venir travailler à tes côtés. **A Cécile**, une belle rencontre lors de mon dernier semestre.

Je n'ai pas beaucoup travaillé avec toi mais je suis très content que nous partagions une année de clinicat ensemble. A **Claire et Matthieu**, qui êtes indissociables pour moi. Merci pour la confiance que vous m'accordez et pour votre disponibilité au quotidien. Hâte de vous rejoindre en novembre ! A **Marie H**, merci pour la confiance que tu m'as accordée et pour tes conseils en échographie lors de ces 6 derniers mois. Bon courage pour la suite. A **Clem B et Elsa**, on s'est connus internes et je suis ravi de vous retrouver pour le clinicat. A **Clémence**, merci pour tes conseils et les bons moments passés en garde. A **Denis, Pierre, Marianne**, merci d'avoir participé activement à ma formation. A **Hélène**, qui m'a beaucoup appris et qui nous manque tant.

A tous mes chefs rencontrés au cours de mon internat : Dr Ko-Kivok-Yun, Sophie, Lucie, Dr Roullier, Nicolas, Mona, Caroline, Dr Chevalier, Dr Pessonnier, Dr Belcikowski, Claude, Hélène, Dieudonné, Pr Hocké, Vanessa, Émeline, Sophie, Ahlem, Pr Evrard, Dr Stœckle, Grégoire, Dr Guyon, Christine, Valérie, Marion, Guillaume, Julie, Françoise, Dr Louis, Dr Briex, Céline, Saori, Fangchen, Claire, Rachel.

Aux anesthésistes, sage-femmes qui m'ont tant appris, infirmières, IBODE, IADE, aide-soignants, cadres et secrétaires rencontrés et appréciés tout au long de ma formation.

A tous ceux que j'oublie mais qui comptent.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures et tableaux.....	14
Liste des abréviations.....	15
INTRODUCTION	16
OBJECTIFS DE L'ETUDE	21
MATÉRIEL ET MÉTHODE	22
Schéma de l'étude	22
Population de l'étude.....	22
<i>Critères d'inclusion</i>	22
<i>Critères d'exclusion</i>	23
Recueil des données de l'étude	23
Analyse statistique.....	24
RÉSULTATS.....	25
Description de la population étudiée	25
Caractéristiques des patientes lors de la 1 ^{ère} grossesse.....	27
Caractéristiques des patientes lors de la 2 ^{ème} grossesse	30
Comparaison des données de la 2 ^{ème} grossesse versus la 1 ^{ère} grossesse pour le groupe Traitement	32
Comparaison des données de la 2 ^{ème} grossesse versus la 1 ^{ère} grossesse pour le groupe Pas de Traitement.....	34
DISCUSSION	36
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE.....	42
RÉSUMÉ	47

Liste des figures et tableaux

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux décrivant la population de l'étude, p14

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes lors de la 1^{ère} grossesse, p18

Tableau 2 : Caractéristiques des patientes lors de la 2^{ème} grossesse, p20

Tableau 3 : Comparaison des données de la 2^{ème} grossesse versus la 1^{ère} grossesse pour le groupe Traitement, p22

Tableau 4 : Comparaison des données de la 2^{ème} grossesse versus la 1^{ère} grossesse pour le groupe Pas de traitement, p24

Liste des abréviations

ACOG : American Congress of Obstetricians et Gynecologists

ADAMTS 13 : A Desintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type I repeats
13

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

FCS : Fausse-Couche Spontanée

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HELLP: Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count : hémolyse, cytolyse
hépatique et thrombopénie

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MFIU : Mort Foétale In Utéro

PE : Pré-Eclampsie

RCF : Rythme Cardiaque Foetal

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

RR : Risque Relatif

SA : Semaines d'Aménorrhée

SAPL : Syndrome des Antiphospholipides

INTRODUCTION

Les pathologies vasculaires gravidiques, représentées par la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) d'origine vasculaire, font partie des complications les plus fréquentes en cours de grossesse, avec une prévalence estimée entre 2 et 8% pour la pré-éclampsie (1) et 8,9% pour le RCIU inférieur au 10^{ème} percentile (2). Elles constituent de ce fait un problème de santé publique à l'origine d'une morbi-mortalité materno-fœtale importante.

La pré-éclampsie, définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique et d'une protéinurie supérieure à 0,3g/24 heures, demeure une cause majeure de décès maternel (15-20% dans les pays développés), de mort périnatale et de prématurité. Liée à une réponse vasculaire maternelle anormale lors de la placentation, sa physiopathologie plus précise reste cependant incomprise (3).

Le seul traitement curatif connu demeure l'accouchement avec la délivrance du placenta, engendrant le plus souvent une prématurité.

Le RCIU est défini, selon les Recommandations pour la Pratique Clinique établies par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en 2013, comme un petit poids pour l'âge gestationnel (poids isolé inférieur au 10^{ème} percentile) associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique, d'étiologie multiple, pouvant être d'origine vasculaire. Lorsque le RCIU est d'origine vasculaire, il est souvent associé à une pré-éclampsie, une maladie chronique (HTA essentielle, néphropathie, diabète avec complications vasculaires, SAPL), un Doppler utérin anormal, et/ou des signes d'ischémie à l'examen du placenta (infarctus notamment) (4).

La prévention et le traitement de ces pathologies gravidiques sont un enjeu de santé publique car ils représentent la meilleure approche pour réduire les complications maternelles et périnatales qui y sont associées.

Bien que mal connus, les mécanismes physiopathologiques du RCIU vasculaire et de la pré-éclampsie semblent communs, liés à un défaut de placentation. Cependant,

l'association entre les deux pathologies est inconstante, avec des RCIU vasculaires sans pré-éclampsie, et des pré-éclampsies sans RCIU. Les formes associées constituent par contre un signe de gravité, avec des tableaux plus sévères et plus précoces (5).

Le placenta, organe transitoire responsable de ces pathologies gravidiques, joue un rôle indispensable dans le développement de l'embryon puis du fœtus, et dans le maintien de la grossesse. Son développement, ou placentation, est caractérisé par une invasion précoce, profonde et contrôlée du trophoblaste dans l'endomètre et le tiers supérieur du myomètre, le conduisant au contact du sang maternel (placentation hémochoriale). Ce dernier traverse le myomètre via les artères utéro-placentaires, remodelées par les cellules trophoblastiques, et n'entre dans la chambre intervillieuse qu'à la fin du premier trimestre.

La physiologie de la circulation utéro-placentaire reste incomplètement comprise. Son étude est cependant de première importance compte-tenu du caractère tout à fait central de l'hypoperfusion utéro-placentaire, à la fois cause (hypoxie trophoblastique) et conséquence (défaut de remodelage vasculaire utérin) des pathologies vasculaires de la grossesse que sont la pré-éclampsie et le RCIU vasculaire (6).

La maturation villositaire s'apprécie à l'examen histologique du placenta. Les examens macroscopique et microscopique sont réalisés dans certaines indications, qui peuvent être fœtales, néonatales, placentaires ou maternelles.

En cas de pathologie vasculaire materno-fœtale, l'examen du placenta montre un défaut d'adaptation des artères utéro-placentaires et des lésions d'athérose, caractérisées par une nécrose fibrinoïde de la paroi, une réduction du calibre de la lumière liée à une paroi lâche et œdémateuse, une infiltration de la paroi artérielle par des macrophages spumeux, une infiltration de lymphocytes T autour de l'artère, et une thrombose récente. Ces lésions sont à l'origine d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales. Ce défaut de remodelage des artères utéro-placentaires est à l'origine de lésions placentaires variées telles que les lésions d'ischémie-hypoxie villositaire, les

infarctus, les lésions de nécrose ischémique avec dépôt de substance fibrinoïde, l'hématome rétro-placentaire, la thrombose sous-choriale massive.

Les infarctus placentaires sont situés au contact de la plaque basale ou sur toute l'épaisseur du placenta et correspondent à une mauvaise perfusion maternelle du lit placentaire. Les plus récents sont caractérisés par un collapsus de la chambre intervillieuse ; les anciens par des villosités fantomatiques agglutinées dans la substance fibrinoïde.

Ils sont secondaires à l'occlusion d'une ou plusieurs artères utéro-placentaires par des lésions d'athérose et de thrombose.

Lié à ses propriétés anti-thrombotiques pouvant augmenter le flux sanguin via l'inhibition de la thromboxane A2, et à ses effets stimulant l'interleukine 3 (facteur essentiel de l'implantation et de la croissance placentaire) (7), l'aspirine à faible dose, en prévention des complications vasculaires gravidiques, est proposée depuis de nombreuses années, avec des indications de plus en plus larges.

Son utilisation, désormais banalisée, nécessite cependant de la part de son prescripteur, une connaissance stricte des effets secondaires potentiellement nocifs. Ainsi, il conviendra de débiter sa prescription après 8 semaines d'aménorrhée (SA)(8). En effet, son innocuité et son intérêt au 1^{er} trimestre ne sont démontrés, et des travaux laissent penser que des anomalies de la paroi abdominale fœtale, type laparoschisis, pourraient être multipliées par 2 à 3 après une prise précoce d'aspirine (9).

Les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC), établies par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en 2013, recommandent tout de même son introduction avant 16 SA en cas d'antécédent de pré-éclampsie avant 34 SA et/ou RCIU inférieur au 5^{ème} percentile, dont l'origine vasculaire est probable (10). En effet, le remodelage des artères utérines par l'invasion trophoblastique se produit jusqu'à ce terme. Son arrêt devra se faire vers 35-36 SA, ses effets bénéfiques étant largement atteints à ce moment, afin d'éviter d'éventuels effets délétères néonataux (8).

Les indications de l'aspirine doivent rester limitées à une population étiquetée à haut risque de complications vasculaires gravidiques, et d'après une méta-analyse portant sur 32217 patientes publiée en 2007 par *Askie et al*, le traitement délivré en prévention primaire (définie par les patientes à risque de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle gravidique ou de RCIU, selon leurs antécédents obstétricaux, leurs antécédents médicaux pré-existants de type néphropathie, diabète, maladie auto-immune, HTA essentielle, ou selon des facteurs considérés à risque dès le début de la grossesse tels que la primiparité ou la grossesse multiple) réduit significativement de 10% (RR 0,90 [95% CI 0,84-0,97]) le risque de pré-éclampsie et de prématurité avant 34 SA dans cette population considérée à risque vasculaire élevé (11).

Les différentes sociétés savantes, françaises, anglo-saxonnes, américaines, ont ainsi établi des recommandations sur l'utilisation de l'aspirine afin de réduire le risque de pré-éclampsie, de pré-éclampsie sévère et de RCIU dans une population étiquetée à haut risque. L'American Congress of Obstetricians et Gynecologists (ACOG), mais aussi la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, en association avec le CNGOF, limitent sa prescription aux patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie responsable d'une naissance avant 34 SA, et pour les patientes ayant au moins 2 antécédents de pré-éclampsie (12,13).

Il n'y a pas d'étude spécifique concernant le bénéfice de l'aspirine pour une grossesse après naissance d'un enfant avec un RCIU. Dans certains des essais contrôlés randomisés inclus dans les méta-analyses visant à évaluer l'impact de l'aspirine dans une population de pré-éclampsie, l'antécédent de RCIU était un critère d'inclusion (14-16).

Les recommandations actuelles pour la conduite à tenir en cas d'antécédent de RCIU vasculaire sont donc des extrapolations du bénéfice chez des femmes avec un risque global de complications vasculaires élevé (10).

L'intérêt de l'aspirine en cas d'antécédent de RCIU vasculaire n'est donc pas démontré, lié à un très faible niveau de preuve, et les sociétés savantes internationales (ACOG, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, CNGOF) s'accordent à dire que l'aspirine pourrait être efficace chez les patientes à haut risque, mais qu'il n'existe pas

d'argument suffisant dans la littérature pour le recommander à titre systématique en cas de nouvelle grossesse (4,17,18)

Malgré des recommandations suggérant une utilisation de l'aspirine à visée préventive dans une population à haut risque vasculaire avec antécédent d'accouchement avant 34 SA, force est de constater que sa prescription en cas d'antécédent de pré-éclampsie et/ou RCIU avec accouchement après 34 SA demeure une question importante en pratique courante. Dans cette population après 34 SA, il semblerait donc intéressant de voir si l'identification de critères de gravité permettrait de déterminer une sous-population pour laquelle un traitement préventif pourrait avoir un intérêt.

Il nous a donc semblé pertinent d'évaluer l'intérêt d'un traitement préventif dans cette population de patientes avec antécédent de pré-éclampsie et/ou RCIU vasculaire avec accouchement après 34 SA, en cas de lésions histologiques de type infarctus placentaire constituant des lésions considérées comme sévères dans notre établissement, pouvant laisser suggérer un tableau clinique plus grave.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans ce travail, nous avons voulu évaluer l'intérêt d'un traitement antiagrégant plaquettaire associé ou non à une héparine de bas poids moléculaire à visée préventive, afin d'éviter la récurrence de pathologie vasculaire gravidique (pré-éclampsie et/ou RCIU), dans une population de patientes ayant accouché après 34 semaines d'aménorrhée dans un contexte vasculaire, avec mise en évidence de lésions d'infarctus sur l'examen anatomopathologique du placenta, considérées ici comme un critère de gravité.

L'objectif principal dans notre étude était de comparer les taux de récurrence de pathologie vasculaire gravidique lors d'une nouvelle grossesse, entre un groupe ayant bénéficié d'un traitement préventif, et un groupe non traité.

Les objectifs secondaires étaient de comparer :

- Le terme d'accouchement.
- Le percentile de naissance du nouveau-né selon Audipog, établi à partir du poids de naissance.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative rétrospective monocentrique réalisée à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux, incluant toutes les patientes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 après 34SA dans un contexte de pré-éclampsie et ou RCIU, avec présence de lésions d'infarctus sur l'examen anatomopathologique du placenta considéré ici dans notre étude comme un critère de gravité.

L'objectif de l'étude était d'analyser l'issue de la grossesse après l'antécédent d'infarctus placentaire en comparant deux groupes : l'un ayant reçu un traitement préventif, et un autre non traité. Nous avons donc délibérément choisi d'arrêter les inclusions à la fin de l'année 2014, afin d'espérer une nouvelle grossesse et un accouchement avant la fin de l'étude en 2017.

Population de l'étude

Critères d'inclusion

Il s'agit de patientes ayant accouché au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 :

- Dans un contexte de pré-éclampsie et/ou retard de croissance intra-utérin (poids de naissance inférieur au centile 10 selon Audipog) d'origine vasculaire.
- A un terme supérieur ou égal à 34 SA.
- Avec présence de lésion d'infarctus placentaire sur l'examen anatomopathologique du placenta.
- Avec un bilan biologique auto-immun et/ou de thrombophilie négatif ou non réalisé car non indiqué.
- Ayant présenté une nouvelle grossesse avec accouchement à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux avant Juillet 2017.

Critères d'exclusion

- Absence de lésion d'infarctus placentaire.
- Accouchement à un terme strictement inférieur à 34 SA lors de la grossesse avec mise en évidence des lésions d'infarctus placentaire.
- Absence de nouvelle grossesse avec accouchement au CHU de Bordeaux.
- Lésions d'infarctus placentaire de découverte fortuite, hors contexte de pathologie vasculaire gravidique.
- Bilan biologique étiologique auto-immun et/ou de thrombophilie perturbé, justifiant d'emblée l'instauration d'une anti-agrégation plaquettaire associée ou non à une HBPM lors d'une nouvelle grossesse.

Recueil des données de l'étude

Les patientes ont été sélectionnées à partir de la base de données du logiciel diamic utilisé dans le laboratoire de fœtopathologie du CHU de Bordeaux. Le mot-clé saisi afin d'obtenir la liste des cas était la présence de lésions d' « infarctus » dans la conclusion du compte-rendu de l'examen anatomopathologique du placenta. Seules les patientes ayant présenté une nouvelle grossesse avec accouchement à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine ont été conservées.

A partir de cette population, des données concernant la première grossesse et les grossesses ultérieures ont été recueillies soit via le logiciel d'exploitation médicale DxCare en cas de dossier médical obstétrical informatisé, soit dans les dossiers obstétricaux manuscrits, en fonction de la date d'accouchement.

Les données suivantes ont été recueillies :

- Les caractéristiques démographiques des patientes
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et obstétricaux
- Les traitements pris au cours des grossesses
- Les pathologies présentées durant les grossesses et les complications vasculaires graves
- Les caractéristiques concernant l'accouchement
- Les données néonatales

Nous avons ensuite exclu :

- les patientes dont l'analyse placentaire a été réalisée en dehors d'un contexte de pathologie vasculaire gravidique, avec découverte fortuite des lésions d'infarctus placentaire,
- les patientes ayant un bilan de thrombophilie et/ou auto-immun perturbé,
- les patientes ayant accouché prématurément avant 34 SA, pour lesquelles il existe d'emblée, selon les recommandations du CNGOF, une indication à une anti-agrégation plaquettaire par aspirine lors d'une prochaine grossesse.

Les patientes incluses dans l'étude ont été réparties en deux groupes :

- Groupe « traitement », avec mise en place d'une anti-agrégation plaquettaire associée ou non à une anticoagulation préventive par HBPM lors de la grossesse ultérieure.
- Groupe « absence de traitement », n'ayant bénéficié d'aucune prévention médicamenteuse spécifique lors de la grossesse suivante.

Analyse statistique

Les données des grossesses ont été recueillies dans un tableau Excel permettant une analyse statistique descriptive des différents paramètres.

Les variables quantitatives ont été présentées en moyenne et écart-type, et les variables qualitatives sont exprimées en nombre de patientes et en pourcentage.

Les variables quantitatives ont été comparées avec un test de Student, adapté en fonction du résultat du test de l'égalité des variances en cas d'effectifs inférieurs à 30 par le test de Bartlett. Pour les variables qualitatives, les comparaisons ont été effectuées avec un test du Chi², et en cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, à l'aide d'un test exact de Fisher.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA version 14, en fixant un seuil de significativité statistique à 5%.

RÉSULTATS

Description de la population étudiée

L'effectif de la population est représenté dans un diagramme de flux (figure 1).

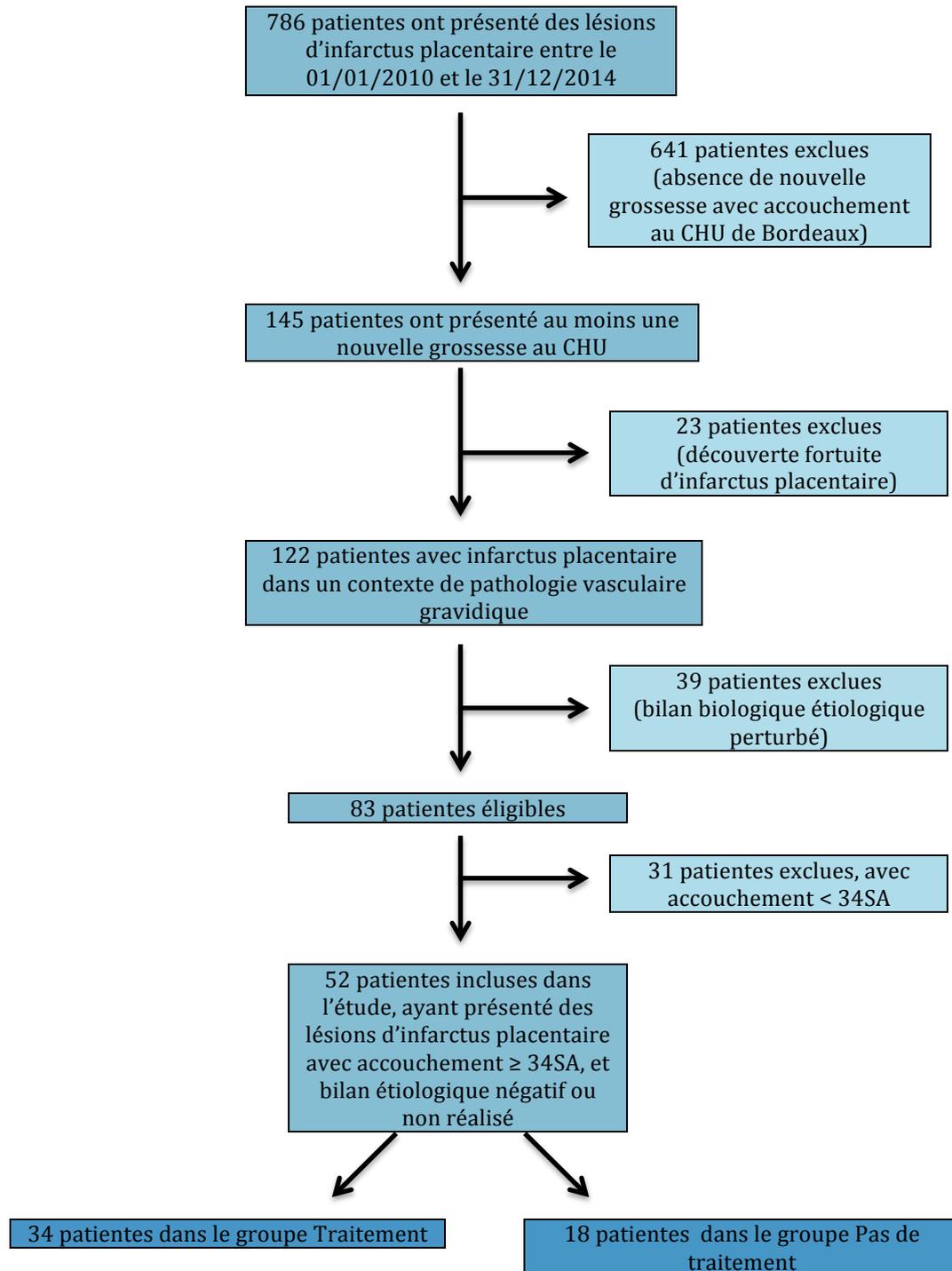


Figure 1 : Diagramme de flux décrivant la population de l'étude

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014, parmi les patientes ayant accouché à la maternité du centre Aliénor d'Aquitaine du CHU de Bordeaux et ayant bénéficié d'une analyse anatomopathologique du placenta, 786 présentaient des lésions d'infarctus placentaire.

Dans cette population, 145 patientes ont eu une nouvelle grossesse avec accouchement au CHU de Bordeaux. Parmi elles, 641 patientes n'ont pas eu de nouvelle grossesse ou n'ont pas accouché à la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine lors de leurs grossesses ultérieures.

Puis 23 patientes ont été exclues ayant bénéficié d'un examen pour un motif autre qu'une pathologie vasculaire gravidique. Les motifs de demande d'examen du placenta étaient : la présence d'anomalies du RCF, la présence de vaisseaux aberrants ou de calcifications placentaires, un hématome, une prématurité spontanée, une rupture prématurée des membranes, la visualisation d'un hématome lors de la délivrance placentaire, un doute sur un cotylédon, une chorioamniotite, une grossesse gémellaire, un accouchement à domicile, un liquide amniotique méconial, une interruption médicale de grossesse, une étude en cours justifiant l'envoi systématique du placenta, ou encore une hypertension artérielle gravidique isolée.

Parmi les 122 patientes ayant eu un examen du placenta pour raison vasculaire, 39 ont dû être exclues car elles présentaient d'emblée une indication médicale à la mise en place d'un traitement par antiagrégant plaquettaire, associé ou non à une anticoagulation préventive. En effet, le bilan biologique à visée étiologique réalisé dans ce contexte de pathologie vasculaire gravidique avait mis en évidence une pathologie auto-immune ou une thrombophilie, justifiant un traitement préventif ou curatif lors d'une grossesse ultérieure.

Les pathologies retrouvées étaient : huit cas de mutation hétérozygote du facteur V Leyden, trois patientes avaient un anticoagulant circulant de type lupique et des anticorps anti-nucléaires à un taux significatif, deux présentaient des anticorps anti-SSA positifs, trois avaient un dosage d'antithrombine III abaissé, six avaient des anticorps anti-nucléaires positifs, une avait une protéine S diminuée, quatorze avaient un

anticoagulant circulant de type lupique, une patiente avait une activité ADAMTS 13 abaissée, et enfin une patiente présentait une mutation hétérozygote du facteur II.

Nous avons enfin exclu, parmi les 83 patientes éligibles à l'étude, les 31 femmes ayant accouché à un terme strictement inférieur à 34 semaines d'aménorrhée.

L'étude porte donc sur 52 patientes, réparties en deux groupes : 34 femmes ont bénéficié d'un traitement à visée préventive lors d'une grossesse ultérieure et 18 patientes n'ont reçu aucun traitement médicamenteux spécifique.

Caractéristiques des patientes lors de la 1^{ère} grossesse

Les caractéristiques des patientes lors de la première grossesse sont décrites dans le *Tableau 1*.

Au cours de cette 1^{ère} grossesse, toutes les patientes ont présenté des lésions d'infarctus placentaire.

- Parmi les caractéristiques démographiques, une seule donnée était statistiquement significative. En effet, les patientes n'ayant pas bénéficié d'un traitement lors de la seconde grossesse étaient plus jeunes ($p=0,01$). Concernant les autres données (indice de masse corporelle, ethnie, tabac), les 2 groupes étaient comparables.
- Concernant les antécédents obstétricaux, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes. Parmi les patientes ayant bénéficié d'un traitement lors de la grossesse suivante, 14,7% d'entre elles présentaient déjà un antécédent de pathologie vasculaire lors d'une grossesse antérieure, et parmi elles, trois avaient reçu un traitement par aspirine à visée préventive.
- Concernant les données obstétricales de la grossesse avec découverte de lésions d'infarctus placentaire, les deux groupes étaient comparables sur la survenue de complications vasculaires gravidiques de type pré-éclampsie et RCIU. En effet, 41,2% des patientes dans le groupe qui recevra un traitement préventif lors d'une seconde grossesse ont développé une pré-éclampsie, contre 44,4% dans le groupe

qui ne sera pas traité ($p=0,8$). De même, dans le groupe qui sera traité lors d'une prochaine grossesse, 70,6% des patientes ont donné naissance à un enfant présentant un RCIU inférieur au centile 10 selon Audipog, contre 55,6% des patientes dans le groupe qui n'aura pas de traitement préventif ($p=0,3$).

- Parmi les données relatives à l'accouchement, il n'y avait pas de différence significative concernant le terme d'accouchement, le mode de mise en travail ou encore le mode d'accouchement.
- Parmi les caractéristiques néonatales, le poids de naissance était significativement plus petit chez les patientes qui bénéficieront d'un traitement lors de la grossesse ultérieure (2152g versus 2504g, $p<0,01$).

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes lors de la 1ère grossesse

	Traitement (n=34)	Pas de traitement (n=18)	p
Caractéristiques démographiques			
Age maternel, m (sd)	31,4 (4,1)	27,9 (5,1)	0,01
IMC, m (sd)	23,0 (4,5)	25,6 (6,5)	0,1
Ethnie			
Caucase, n(%)	27 (79,4)	9 (50)	
Afrique du Nord, n(%)	4 (11,8)	6 (33,3)	
Afrique Noire, n(%)	1 (2,9)	2 (11,1)	0,09
Asie, n(%)	1 (2,9)	0 (0,0)	
autre, n(%)	1 (2,9)	1 (5,6)	
Tabac (oui), n(%)	6 (17,7)	2 (11,1)	0,7
Antécédents médicaux			
HTA essentielle, n(%)	1 (2,9)	0 (0)	1
Antécédents obstétricaux			
Gestité, m (sd)	2 (1,1)	2 (1,2)	1
FCS, m (sd)	0,4 (0,7)	0,2 (0,7)	0,3
IVG, m (sd)	0,2 (0,6)	0,3 (0,5)	0,7
Naissances vivantes, m (sd)	0,3 (0,5)	0,5 (1,0)	0,4
ATCD MFIU (oui), n(%)	2 (5,9)	0 (0,0)	0,5
ATCD IMG (oui), n(%)	1 (2,9)	0 (0,0)	1
Parité, m (sd)	0,4 (0,6)	0,5 (1,0)	0,6
Antécédents pathologies vasculaires de la grossesse, n(%)	5 (14,7)	1 (5,6)	0,7
ATCD PE <34SA, n(%)	1 (2,9)	0 (0,0)	1
ATCD PE ≥34 SA, n(%)	2 (5,9)	1 (5,6)	1
ATCD RCIU <34SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
ATCD RCIU ≥34 SA, n(%)	2 (5,9)	0 (0,0)	0,5
ATCD PE+RCIU <34SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
ATCD PE+RCIU ≥34 SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Utérus cicatriciel, n(%)	3 (8,8)	2 (11,1)	1
Conjoint			
1ère grossesse avec ce conjoint, n(%)	25 (73,5)	13 (72,2)	1
≥ 2ème grossesse avec ce conjoint, n(%)	9 (26,5)	5 (27,8)	1
Traitement pendant la grossesse en cours			
Traitement antihypertenseur, n(%)	9 (27,3)	6 (35,3)	0,6
Aspirine ou aspirine+lovenox, n(%)	3 (8,8)	0 (0,0)	0,5
Pathologies de la grossesse en cours			
Diabète gestationnel, n(%)	4 (11,8)	0 (0,0)	0,3
HTA gravidique, n(%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,3
PE, n(%)	14 (41,2)	8 (44,4)	0,8
RCIU, n(%)	24 (70,6)	10 (55,6)	0,3
PE+RCIU, n(%)	7 (20,6)	2 (11,1)	0,5
Accouchement			
Terme à l'accouchement, m (sd)	36,8 (1,9)	37,7 (2,2)	0,1
Accouchement prématuré < 34SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
Accouchement prématuré ≥ 34 SA et < 37 SA, n(%)	16 (47,1)	7 (38,9)	0,6
Accouchement ≥ 37 SA, n(%)	18 (52,9)	11 (61,1)	0,6
Mode de mise en travail			
spontané, n(%)	3 (8,8)	4 (22,2)	0,2
déclenché, n(%)	31 (91,2)	14 (77,8)	0,2
Mode d'accouchement			
accouchement voie basse spontané, n(%)	3 (8,8)	4 (22,2)	0,2
accouchement voie basse déclenché, n(%)	14 (41,2)	4 (22,2)	0,2
césarienne programmée, n(%)	5 (14,7)	3 (16,7)	1
césarienne en urgence, n(%)	12 (35,3)	7 (38,9)	0,8
Complications			
Aucune, n(%)	28 (82,4)	17 (94,4)	0,4
HRP, n(%)	0 (0,0)	1 (5,6)	0,3
HELLP, n(%)	3 (8,8)	0 (0,0)	0,5
Eclampsie, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
MFIU, n(%)	3 (8,8)	1 (5,6)	1
Nouveau-né			
Poids de naissance, m (sd)	2152 (462)	2504 (369)	< 0,01
Centile Audipog, m (sd)	12 (21)	20 (22)	0,2
poids < centile 3, n(%)	17 (50,0)	6 (33,3)	0,4
poids < centile 10, n(%)	24 (70,6)	10 (55,6)	0,4
Sexe du nouveau-né			
fille, n(%)	14 (41,2)	8 (44,4)	0,8
garçon, n(%)	20 (58,8)	10 (55,6)	
Né vivant, n(%)	31 (91,2)	17 (94,4)	1
Mort-né, n(%)	3 (8,8)	1 (5,6)	1
Décès > 28 jours de vie, n(%)	1 (2,9)	1 (5,6)	1
Examen anatomopathologique du placenta			
Infarctus placentaire, n(%)	34 (100,0)	18 (100,0)	/

m (sd) : Moyenne (écart-type) ; n : nombre de sujets ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; FCS : fausse couche spontanée ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; ATCD : antécédent ; MFIU : mort fœtale in utero ; IMG : interruption médicale de grossesse ; PE : pré-éclampsie ; RCIU : retard de croissance intra utérin ; SA : semaines d'aménorrhée ; HRP : hématome rétro-placentaire ; HELLP : hemolysis, elevated liver and low platelet

Caractéristiques des patientes lors de la 2ème grossesse

Les caractéristiques des patientes lors de la deuxième grossesse sont décrites dans le *Tableau 2*.

Pour toutes ces nouvelles grossesses, il s'agissait du même conjoint que pour la grossesse précédente avec présence de lésions d'infarctus.

- Au total, 42,3% (22/52) des patientes ont présenté de nouvelles complications vasculaires gravidiques : 44,1% (15/34) dans le groupe ayant reçu un traitement (5 pré-éclampsies et 10 RCIU) et 38,9% (7/18) dans le groupe non traité (2 pré-éclampsies et 5 RCIU). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les récurrences de pré-éclampsie (14,7% versus 11,1% ; $p=1$) et de RCIU (29,4% versus 27,8% ; $p=0,9$).
- Les données concernant l'accouchement sont également comparables. Trois patientes ont accouché à un terme inférieur à 34 SA dans le groupe traité : une a développé une pré-éclampsie sévère avec nécessité d'induction de la naissance à 27 SA ; les 2 autres patientes ont accouché prématurément mais pour des motifs non vasculaires (une interruption médicale de grossesse à 23 SA + 4 jours pour une malformation d'Arnold-Chiari et une mort fœtale in utero à 32 SA + 3 jours dans un contexte d'anémie fœtale sévère).
- Aucune complication vasculaire grave (hématome rétro-placentaire, HELLP syndrome, éclampsie) n'est objectivée lors de ces nouvelles grossesses.
- Sur les données néonatales, le poids de naissance était significativement plus faible dans le groupe traité (2662g versus 3057g, $p=0,05$), mais ces chiffres s'expliquent par le terme d'accouchement plus précoce dans le groupe ayant reçu un traitement préventif (37,6 SA versus 38,9 SA, $p=0,08$). En effet, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes pour le percentile de naissance selon Audipog (25,4 versus 36,4 ; $p=0,1$).

Tableau 2 : Caractéristiques des patientes lors de la 2ème grossesse

	Traitement (n=34)	Pas de traitement (n=18)	p
Caractéristiques démographiques			
Age maternel, m (sd)	33,9 (3,7)	30,5 (5,4)	0,01
IMC, m (sd)	23,2	27,1	0,06
Antécédents obstétricaux			
Gestité, m (sd)	3,1 (1,1)	3,1 (1,2)	1
Parité, m (sd)	1,4 (0,6)	1,5 (1,0)	0,7
Utérus cicatriciel, n(%)	18 (52,9)	10 (55,6)	0,9
Antécédents pathologies vasculaires de la grossesse, n(%)	32 (94,1)	16 (88,9)	0,6
ATCD PE <34SA, n(%)	1 (2,9)	0 (0,0)	1
ATCD PE ≥34 SA, n(%)	14 (41,2)	8 (44,4)	0,8
ATCD RCIU <34SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
ATCD RCIU ≥34 SA, n(%)	24 (70,6)	10 (55,6)	0,3
ATCD PE+RCIU <34SA, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	/
ATCD PE+RCIU ≥34 SA, n(%)	6 (17,7)	2 (11,1)	0,7
Conjoint			
même conjoint que 1ère grossesse, n(%)	34 (100)	18 (100)	/
nouveau conjoint, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Pathologies de la grossesse en cours			
Diabète gestationnel, n(%)	7 (20,6)	0 (0)	0,08
HTA gravidique, n(%)	1 (2,9)	1 (5,6)	1
PE, n(%)	5 (14,7)	2 (11,1)	1
RCIU, n(%)	10 (29,4)	5 (27,8)	0,9
PE+RCIU, n(%)	2 (5,9)	0 (0)	0,5
Accouchement			
Terme à l'accouchement, m (sd)	37,6 (3,8)	38,9 (1,7)	0,08
Accouchement prématuré < 34SA, n(%)	3 (8,8)	0 (0)	0,5
Accouchement prématuré ≥ 34SA et < 37SA, n(%)	5 (14,7)	2 (11,1)	1
Accouchement ≥ 37SA, n(%)	26 (76,5)	16 (88,9)	0,5
Mode de mise en travail			
spontané, n(%)	15 (44,1)	12 (66,7)	0,1
déclenché, n(%)	19 (55,9)	6 (33,3)	0,1
Mode d'accouchement			
accouchement voie basse spontanée, n(%)	13 (38,2)	11 (61,1)	0,1
accouchement voie basse déclenché, n(%)	7 (20,6)	3 (16,7)	1
césarienne programmée, n(%)	6 (17,7)	1 (5,6)	0,4
césarienne en urgence, n(%)	8 (23,5)	3 (16,7)	0,7
Complications			
Aucune, n(%)	33 (97,1)	18 (100)	1
HRP, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
HELLP, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Eclampsie, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
MFIU, n(%)	1 (2,9)	0 (0)	1
Nouveau-né			
Poids de naissance, m (sd)	2662 (732)	3057 (584)	0,05
Centile Audipog, m (sd)	25,4 (22,5)	36,4 (26,6)	0,1
poids < centile 3, n(%)	4 (11,8)	2 (11,1)	1
poids < centile 10, n(%)	10 (29,4)	5 (27,8)	0,9
Sexe du nouveau-né			
filles, n(%)	22 (64,7)	9 (50,0)	0,3
garçons, n(%)	12 (35,3)	9 (50,0)	0,3
Né vivant, n(%)	32 (94,1)	18 (100)	0,5
Mort-né, n(%)	2 (5,9)	0 (0)	0,5
Décès > 28 jours de vie, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Examen anatomopathologique du placenta			
Infarctus placentaire, n(%)	1 (2,9)	1 (5,6)	1

m (sd) : Moyenne (écart-type) ; n : nombre de sujets ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; PE : pré-éclampsie ; RCIU : retard de croissance intra utérin ; SA : semaines d'aménorrhée ; HRP : hémotome rétro-placentaire ; HELLP : hemolysis, elevated liver and low platelet ; MFIU : mort fœtale in utero

Comparaison des données de la 2^{ème} grossesse versus la 1^{ère} grossesse pour le groupe Traitement

Parmi les 34 patientes ayant reçu un traitement préventif lors de la seconde grossesse, les données concernant la 1^{ère} et la 2^{ème} grossesse ont également été comparées (*Tableau 3*).

Nous observons une diminution significative des récurrences de pré-éclampsie et de RCIU lors de la nouvelle grossesse. En effet, au sein de ces 34 patientes, 14 avaient développé une pré-éclampsie lors de la 1^{ère} grossesse avec lésions d'infarctus placentaire, et seulement cinq patientes ont récidivé ($p=0,02$).

De même, 24 patientes avaient donné naissance à un enfant présentant un RCIU inférieur au 10^{ème} percentile, et lors de la seconde grossesse avec traitement préventif, seulement 10 patientes ont récidivé ($p<0,001$).

Les données du tableau 2 montrent un poids de naissance inférieur dans le groupe ayant reçu un traitement préventif (2662g) par rapport au groupe non traité pour la 2^{nde} grossesse (3057g). Mais en se focalisant uniquement sur le groupe des 34 patientes traitées lors de la 2^{nde} grossesse, nous observons une augmentation significative du poids de naissance par rapport à la 1^{ère} grossesse (2152g versus 2662g ; $p=0,001$), et du percentile de naissance selon Audipog (centile 12 versus centile 25,4 ; $p=0,01$). Il existe également une diminution significative du nombre d'enfants présentant un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile (17 versus 4 ; $p=0,001$) et au 10^{ème} percentile (24 versus 10 ; $p=0,001$).

Ce tableau montre également une augmentation significative du nombre de patientes ayant accouché après 37 SA après mise en place d'une prévention par aspirine (52,9% versus 76,5% ; $p=0,04$), avec une diminution significative du nombre d'accouchements prématurés entre 34 et 37 SA (47,1% versus 14,7% ; $p=0,004$).

Enfin, nous observons une diminution significative du nombre d'infarctus placentaires entre la 1^{ère} et la 2^{ème} grossesse dans ce groupe traité ($p<0,001$), mais ces

résultats sont difficilement interprétables car les placentas n'étaient pas analysés à titre systématique lors de la seconde grossesse, sous-estimant certainement le taux de récurrence, en effet seuls neuf placentas ont été analysés.

Tableau 3 : Comparaison des données de la 2ème grossesse versus la 1ère grossesse pour le groupe Traitement

	1ère grossesse (n=34)	2ème grossesse (n=34)	p
Caractéristiques démographiques			
Age maternel, m (sd)	31,4 (4,1)	33,9 (3,7)	0,01
IMC, m (sd)	23,0 (4,5)	23,2 (4,8)	0,9
Traitement pendant la grossesse			
Traitement antihypertenseur, n(%)	9 (27,3)	2 (5,9)	0,02
Aspirine ou aspirine+lovenox, n(%)	3 (8,8)	34 (100,0)	< 0,001
Pathologies de la grossesse			
Diabète gestationnel, n(%)	4 (11,8)	7 (20,6)	0,3
HTA gravidique, n(%)	0 (0)	1 (2,9)	1
PE, n(%)	14 (41,2)	5 (14,7)	0,02
RCIU, n(%)	24 (70,6)	10 (29,4)	0,001
PE+RCIU, n(%)	7 (20,6)	2 (5,9)	0,2
Accouchement			
Terme à l'accouchement, m (sd)	36,8 (1,9)	37,6 (3,8)	0,3
Accouchement prématuré < 34SA, n(%)	0 (0)	3 (8,8)	0,2
Accouchement prématuré ≥ 34 SA et < 37 SA, n(%)	16 (47,1)	5 (14,7)	0,004
Accouchement ≥ 37 SA, n(%)	18 (52,9)	26 (76,5)	0,04
Mode de mise en travail			
spontané, n(%)	3 (8,8)	15 (44,1)	0,001
déclenché, n(%)	31 (91,2)	19 (55,9)	0,001
Mode d'accouchement			
accouchement voie basse spontané, n(%)	3 (8,8)	13 (38,2)	0,004
accouchement voie basse déclenché, n(%)	14 (41,2)	7 (20,6)	0,07
césarienne programmée, n(%)	5 (14,7)	6 (17,7)	0,7
césarienne en urgence, n(%)	12 (35,3)	8 (23,5)	0,3
Complications			
Aucune, n(%)	28 (82,4)	33 (97,1)	0,1
HRP, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
HELLP, n(%)	3 (8,8)	0 (0)	0,2
Eclampsie, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
MFIU, n(%)	3 (8,8)	1 (2,9)	0,6
Nouveau-né			
Poids de naissance, m (sd)	2152 (462)	2662 (732)	0,001
Centile Audipog, m (sd)	12,0 (21,4)	25,4 (22,5)	0,01
poids < centile 3, n(%)	17 (50,0)	4 (11,8)	0,001
poids < centile 10, n(%)	24 (70,6)	10 (29,4)	0,001
Sexe du nouveau-né			
filles, n(%)	14 (41,2)	22 (64,7)	0,05
garçons, n(%)	20 (58,8)	12 (35,3)	0,05
Né vivant, n(%)	31 (91,2)	32 (94,1)	1
Mort-né, n(%)	3 (8,8)	2 (5,9)	1
Décès > 28 jours de vie, n(%)	1 (2,9)	0 (0)	1
Examen anatomopathologique du placenta			
infarctus placentaire, n(%)	34 (100)	1 (2,9)	< 0,001

m (sd) : Moyenne (écart-type) ; n : nombre de sujets ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; PE : pré-éclampsie ; RCIU : retard de croissance intra utérin ; SA : semaines d'aménorrhée ; HRP : hémorragie rétro-placentaire ; HELLP : hemolysis, elevated liver and low platelet ; MFIU : mort fœtale in utero

Comparaison des données de la 2^{ème} grossesse versus la 1^{ère} grossesse pour le groupe Pas de Traitement

Les différents résultats observés dans le groupe des 34 patientes traitées ne sont pas tous retrouvés dans le groupe des 18 patientes n'ayant pas bénéficié de traitement préventif lors de la seconde grossesse (*Tableau 4*). En effet, on observe une diminution non significative de la récurrence de la pré-éclampsie (8 cas versus 2 cas ; $p=0,06$), et une diminution également non significative de récurrence de RCIU (10 cas versus 5 cas ; $p=0,09$).

Le poids de naissance est significativement plus important lors de la seconde grossesse dans ce groupe sans traitement préventif (2504g versus 3057g ; $p=0,002$). Les résultats sont également statistiquement significatifs en ce qui concerne le centile de naissance selon Audipog, (centile 20,1 versus centile 36,4 ; $p=0,05$). Cependant, le nombre de patientes ayant accouché d'enfants ayant un poids de naissance inférieur au centile 3 et au centile 10 n'a que peu diminué entre la 1^{ère} et la 2^{ème} grossesse dans ce groupe non traité.

Enfin, nous observons également une diminution significative de la récurrence de lésions d'infarctus placentaire lors de la 2^{ème} grossesse ($p<0,001$), mais ce résultat doit de la même manière être nuancé par l'absence d'envoi systématique du placenta pour analyse histologique lors de la 2^{ème} grossesse, en effet seuls cinq placentas ont été analysés.

Tableau 4 : Comparaison des données de la 2ème grossesse versus la 1ère grossesse pour le groupe Pas de traitement

	1ère grossesse (n=18)	2ème grossesse (n=18)	p
Caractéristiques démographiques			
Age maternel, m (sd)	27,9 (5,1)	30,5 (5,4)	0,16
IMC, m (sd)	25,6 (6,5)	27,1 (7,8)	0,5
Traitement pendant la grossesse en cours			
Traitement antihypertenseur, n(%)	6 (33,3)	1 (5,6)	0,04
Aspirine ou aspirine+lovenox, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Pathologies de la grossesse en cours			
Diabète gestationnel, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
HTA gravidique, n(%)	1 (5,6)	1 (5,6)	1
PE, n(%)	8 (44,4)	2 (11,1)	0,06
RCIU, n(%)	10 (55,6)	5 (27,8)	0,09
PE+RCIU, n(%)	2 (11,1)	0 (0)	0,5
Accouchement			
Terme à l'accouchement, m (sd)	37,7 (2,2)	39,0 (1,7)	0,05
Accouchement prématuré < 34SA, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Accouchement prématuré ≥ 34 SA et < 37 SA, n(%)	7 (38,9)	2 (11,1)	0,12
Accouchement ≥ 37 SA, n(%)	11 (61,1)	16 (88,9)	0,12
Mode de mise en travail			
spontané, n(%)	4 (22,2)	12 (66,7)	0,007
déclenché, n(%)	14 (77,8)	6 (33,3)	0,007
Mode d'accouchement			
accouchement voie basse spontané, n(%)	4 (22,2)	11 (61,1)	0,02
accouchement voie basse déclenché, n(%)	4 (22,2)	3 (16,7)	1
césarienne programmée, n(%)	3 (16,7)	1 (5,6)	0,6
césarienne en urgence, n(%)	7 (38,9)	3 (16,7)	0,14
Complications			
Aucune, n(%)	17 (94,4)	18 (100)	1
HRP, n(%)	1 (5,6)	0 (0)	1
HELLP, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
Eclampsie, n(%)	0 (0)	0 (0)	/
MFIU, n(%)	1 (5,6)	0 (0)	1
Nouveau-né			
Poids de naissance, m (sd)	2504 (369)	3057 (584)	0,002
Centile Audipog, m (sd)			
poids < centile 3, n(%)	20,1 (21,6)	36,4 (26,7)	0,05
poids < centile 10, n(%)	6 (33,3)	2 (11,1)	0,2
	10 (55,6)	5 (27,8)	0,09
Sexe du nouveau-né			
filles, n(%)	8 (44,4)	9 (50,0)	0,7
garçons, n(%)	10 (55,6)	9 (50,0)	0,7
Né vivant, n(%)	17 (94,4)	18 (100,0)	1
Mort-né, n(%)	1 (5,6)	0 (0,0)	1
Décès > 28 jours de vie, n(%)	1 (5,6)	0 (0,0)	1
Examen anatomopathologique du placenta			
infarctus placentaire, n(%)	18 (100)	1 (5,6)	< 0,001

m (sd) : Moyenne (écart-type) ; n : nombre de sujets ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; PE : pré-éclampsie ; RCIU : retard de croissance intra utérin ; SA : semaines d'aménorrhée ; HRP : hémorragie rétro-placentaire ; HELLP : hemolysis, elevated liver and low platelet ; MFIU : mort foetale in utero

DISCUSSION

Les résultats de notre étude montrent que 42,3% (22/52) de l'ensemble des patientes ont présenté une récurrence de complications vasculaires gravidiques au cours d'une deuxième grossesse, de type pré-éclampsie et/ou RCIU inférieur au 10^{ème} percentile. Initialement considérées comme des pathologies de la primipare, sans risque de récurrence, de nombreuses études ont contredit ces données, et notamment l'étude de *Sibaï et al* en 1986, qui retrouve un risque de récurrence de pré-éclampsie de plus de 46% lors d'une seconde grossesse, contre 7,6% de survenue de pré-éclampsie en l'absence de pathologie vasculaire lors d'une première grossesse ($p < 0,001$) (19). Ces chiffres ont par la suite été ajustés, liés à des variations importantes suivant le terme de survenue et l'ethnie, et la fréquence globale de récurrence a été estimée par *Sibaï et al* en 1991 à 21% (20). De manière générale, le risque de récurrence de pré-éclampsie est estimé entre 10 et 30% des patientes selon le contexte (21).

Dans notre étude, 22 patientes avaient développé une pré-éclampsie lors de la première grossesse, et sept patientes ont récidivé, ce qui est concordant avec la littérature, avec un taux de récurrence proche de 32%. Nous constatons dans notre travail que les taux de récurrence de pré-éclampsie et de RCIU lors d'une seconde grossesse sont quasiment similaires, qu'un traitement préventif ait été instauré ou non (14,7% versus 11,1% pour la pré-éclampsie $p=1$, et 29,4% versus 27,8% pour le RCIU $p=0,9$). Ces résultats tendent à montrer que l'aspirine à visée préventive dans ce contexte d'antécédent de pathologie vasculaire gravidique après 34 SA avec lésions d'infarctus placentaire n'a pas nécessairement sa place. Cependant, ces chiffres sont à nuancer.

Tout d'abord, l'effectif de notre étude est bien trop restreint pour pouvoir conclure.

Notre étude n'est pas une étude randomisée, en effet il s'agit d'une étude rétrospective menée dans une population limitée aux patientes ayant accouché après 34 SA dans un contexte de pathologie vasculaire gravidique avec mise en évidence de lésions d'infarctus placentaire. De ce fait les deux groupes ne sont pas parfaitement

équilibrés (n=34 dans le groupe traitement versus n=18 dans le groupe pas de traitement). En effet, les patientes du groupe traitement semblent présenter lors de la première grossesse un tableau clinique plus sévère : six patientes ont présenté des complications vasculaires graves (trois HELLP syndromes et trois MFIU), contre une seule patiente dans le groupe pas de traitement (un HRP). De plus, le poids de naissance est sensiblement plus faible dans le groupe traitement (2152g versus 2504g ; $p<0,01$) secondaire à un terme de naissance certes plus précoce, et même si la différence est non significative statistiquement le centile de naissance selon Audipog est plus faible dans le groupe traitement (centile 12 versus centile 20 ; $p=0,2$). Enfin, nous constatons que les patientes dans le groupe traitement sont significativement plus âgées que celles non traitées (31,4 versus 27,9 ; $p=0,01$). Ces différents paramètres peuvent permettre de comprendre les choix qui ont été faits par les équipes médicales, à savoir de proposer un traitement préventif lors d'une grossesse suivante pour certaines patientes, ou de ne pas traiter d'autres patientes jugées moins graves.

Nous n'observons pas de résultats significatifs en faveur de l'utilisation d'un traitement pour notre critère de jugement principal (tableau 2), mais il existe toutefois une amélioration significative sur plusieurs paramètres entre la 1^{ère} et la 2^{ème} grossesse dans le groupe traité par aspirine (tableau 3). En effet, des diminutions significatives de 26,5% de la récurrence de pré-éclampsie (41,2% versus 14,7% ; $p=0,02$) et de 41,2% de la récurrence de RCIU (70,6% versus 29,4% ; $p=0,001$) sont observées dans ce groupe traité. De même, il y a une diminution significative de 32,4% des accouchements prématurés entre 34 et 37 SA (47,1% versus 14,7% ; $p=0,004$) et une augmentation significative de 23,6% des naissances après 37 SA (52,9% versus 76,5% ; $p=0,04$). Enfin il existe une amélioration significative du centile de naissance selon Audipog (12,0 versus 25,4 ; $p=0,01$) et une diminution du nombre de nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur au centile 3 (17 versus 4 ; $p=0,001$) et au centile 10 (24 versus 10 ; $p=0,001$).

Dans le groupe Pas de Traitement (tableau 4), nous observons également une amélioration significative du poids de naissance (2504g versus 3057g ; $p=0,002$) et du centile de naissance (20,1 versus 36,4 ; $p=0,05$) lors de la seconde grossesse. Malgré une franche diminution des complications vasculaires gravidiques, les réductions de 33,3% de la récurrence de pré-éclampsie (44,4% versus 11,1% ; $p=0,06$) et de 27,8% de la

récidive de RCIU (55,6% versus 27,8% ; $p=0,09$) ne sont pas significatives. Enfin, il y a une diminution de 27,8% des accouchements prématurés entre 34 et 37 SA, même si ce résultat n'est également pas significatif (38,9% versus 11,1% ; $p=0,12$).

Ainsi, dans le sous-groupe des patientes traitées, l'aspirine apparaît avoir eu un bénéfice sur la récurrence des complications vasculaires gravidiques. L'ensemble de ces résultats pourrait nous laisser suggérer que l'infarctus placentaire n'est peut être pas le meilleur critère à prendre en compte dans le choix de la mise en place ou non d'un traitement, mais que d'autres facteurs le seraient peut-être et restent à déterminer. L'âge significativement plus élevé chez les patientes traitées pourrait être constituer un critère de gravité et ainsi être un élément influant dans la prise de décision après 34 SA.

Ces chiffres sont une nouvelle fois bien entendu à nuancer, liés au très faible effectif de notre étude.

Dans notre étude, nous avons choisi de considérer l'infarctus placentaire comme critère de sévérité dans un contexte de pathologies vasculaires de la grossesse. Au cours de la période de recrutement s'étalant sur cinq années et dans un seul centre, 786 placentas envoyés en analyse anatomopathologique ont présenté des lésions d'infarctus placentaire.

L'infarctus placentaire est développé dans un contexte d'artériopathie déciduale, responsable d'une hypoperfusion du placenta pouvant s'accompagner d'un vasospasme ou d'une thrombose surajoutée (22). Il correspond à l'ischémie d'un territoire villositaire bien limité par occlusion d'une artère utéro-placentaire. Ces lésions peuvent être multiples, d'âges différents, transfixiantes ou limitées à la plaque basale (23). Leur topographie peut être marginale ou périphérique, sans signification pathologique, ou centrale, concernant le parenchyme fonctionnel, et être pathologique. Il est également important d'évaluer le volume en pourcentage de la masse placentaire afin de juger du retentissement sur la croissance fœtale (24). Une étude réalisée en population générale sur 500 placentas et publiée par *Sikkema et al* en 2002 a montré des lésions d'infarctus dans 10% des cas, mais marginales et donc non pathologiques dans 90% des observations (25). Ainsi, le caractère central ou multiple, bien que limité en volume,

aura une signification plus péjorative qu'une lésion isolée parfois volumineuse et située en périphérie.

Dans notre centre, la seule présence de lésions de nécrose ischémique villositaire (=infarctus), quelque soit le volume et la topographie, permet de classer l'atteinte comme un infarctus placentaire dans la conclusion. Ainsi, cet élément ne peut pas toujours être pris en compte afin de déterminer la gravité d'un tableau clinique. La prise en compte de l'ensemble du compte-rendu de l'examen anatomopathologique du placenta avec l'analyse plus détaillée sur le nombre, le volume et la topographie des infarctus, pourrait orienter notre raisonnement et ainsi nos choix thérapeutiques à visée préventive pour les grossesses ultérieures.

Parmi les 34 patientes ayant bénéficié d'une prévention par aspirine lors d'une seconde grossesse, quatre ont reçu une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive en association avec le traitement antiagrégant plaquettaire. Cette bithérapie initialement considérée comme une alternative à une anti-agrégation plaquettaire seule en cas de complication vasculaire gravidique ne garde finalement une indication qu'en cas de mise en évidence de certaines thrombophilies associées. En effet, fort des résultats probants d'études non randomisées chez des patientes ayant une thrombophilie (26-28), sept études prospectives et randomisées, regroupées dans une méta-analyse publiée par *Rodger et al* en 2014, ont montré globalement un effet bénéfique dans la prévention des complications vasculaires gravidiques (29). Cependant, une lecture plus approfondie permet de soulever des remarques qui rendent l'interprétation de la méta-analyse complexe. Une analyse plus spécifique sur les critères secondaires que sont la pré-éclampsie et le RCIU montre pour les essais les plus récents composant la méta-analyse, dans un contexte de thrombophilie associée ou non, une absence de bénéfice à l'utilisation des HBPM dans cette indication (30).

Une étude plus récente, publiée par *Haddad et al* en 2016, réalisée chez des patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie sévère avant 34 SA sans thrombophilie associée, confirme ces résultats en montrant l'absence de baisse significative de complications vasculaires gravidiques (31).

Dans notre étude regroupant des patientes ayant présenté des complications après 34 SA, les HBPM n'ont donc également pas leur place. Parmi les quatre patientes ayant reçu la bithérapie, deux ont donné naissance à un enfant ayant un poids inférieur au centile 10 selon Audipog et une troisième a présenté une récurrence de la pré-éclampsie à 37 SA, ce qui corrobore les résultats des études récentes.

Limitée principalement par le caractère rétrospectif monocentrique, au sein d'un trop faible effectif ne permettant pas d'obtenir des résultats probants, l'originalité de ce travail repose principalement sur l'étude de cette population accouchant après 34 SA dans ce contexte de complications vasculaires gravidiques. En effet, la plupart des études se focalise sur la pré-éclampsie précoce, c'est à dire avant 34 SA, au motif que ce sous-type de pré-éclampsie est responsable de prématurité induite. Ce sous-groupe de patientes ne représente en fait que 10% de toutes les femmes pré-éclamptiques, ce qui correspond à une prévalence de 0,2 à 0,3% des femmes enceintes. La majorité des complications maternelles, notamment la morbidité maternelle sévère et la mortalité maternelle, surviennent pourtant dans 85% des cas chez des patientes qui présentent une pré-éclampsie après 34 SA (32).

CONCLUSION

La pré-éclampsie et le RCIU d'origine vasculaire sont deux pathologies gravidiques fréquentes responsables d'une morbi-mortalité materno-fœtale non négligeable. Ces deux entités présentent une étiologie commune caractérisée par un défaut de placentation, et sont à risque de récurrence lors des grossesses ultérieures.

De nombreuses études se sont intéressées à ces pathologies vasculaires gravidiques et les sociétés savantes ont ainsi toutes émis des recommandations préconisant l'utilisation d'une anti-agrégation plaquettaire à visée préventive par aspirine lors d'une nouvelle grossesse après un antécédent vasculaire gravidique avec naissance prématurée avant 34 SA, permettant de réduire le risque de récurrence.

Ces pathologies, aux conséquences materno-foetales potentiellement graves, surviennent pourtant de manière préférentielle en fin de grossesse (32), et nous incitent donc à effectuer des études évaluant l'intérêt du traitement préventif après 34 SA.

L'étude réalisée ici dans une population avec antécédent de complications vasculaires gravidiques survenues après 34 SA et avec présence de lésions d'infarctus placentaire qui est un élément que l'on a considéré comme un critère de gravité, n'a pas permis de mettre en évidence de différence sur le risque de récurrence entre un groupe traité par aspirine et un groupe non traité. En revanche, dans le groupe traité, composé de patientes présentant un tableau clinique globalement plus sévère, une diminution significative des récurrences de pré-éclampsie et de RCIU lors d'une nouvelle grossesse est observée.

Des travaux prospectifs randomisés à plus grande échelle pourraient permettre d'apporter des réponses dans cette vaste population après 34 SA, à risque de complications parfois graves, afin d'identifier les critères de gravité qui pourraient déterminer la nécessité de mettre en place un traitement, et ainsi d'homogénéiser les pratiques pour améliorer la prise en charge des patientes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 21 août 2010;376(9741):631-44.
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2012;41(2):151-66.
3. Haddad B, Beaufile M, Bavoux F. Prise en charge de la prééclampsie. <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/data/traites/ob/05-43045/> [Internet]. [cité 5 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/51325/resultatrecherche/1>
4. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2015;193:10-8.
5. Geyl C, Clouqueur E, Lambert J, Subtil D, Debarge V, Deruelle P. [Links between preeclampsia and intrauterine growth restriction]. *Gynecol Obstet Fertil*. avr 2014;42(4):229-33.
6. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/data/traites/ob/05-64557/> [Internet]. 4 mars 2015 [cité 14 juill 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/966746>
7. Grandone E, Villani M, Tiscia GL. Aspirin and heparin in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1793-803.

8. Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn.* juill 2014;34(7):642-8.
9. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2002;187(6):1623-30.
10. Nizard J. [Prevention of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2013;42(8):1008-17.
11. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet.* 26 mai 2007;369(9575):1791-8.
12. Hypertension in Pregnancy - ACOG [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
13. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Société française de médecine périnatale (SFMP), Société française de néonatalogie (SFNN). [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2009;28(3):275-81.
14. Madar H, Brun S, Coatleven F, Nihart A, Lecoq C, Gleyze M, et al. Pour une prescription ciblée de l'aspirine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 avr 2017;45(4):224-30.
15. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2017;216(2):110-120.e6.

16. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* août 2010;116(2 Pt 1):402-14.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* mai 2013;121(5):1122-33.
18. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. | National Guideline Clearinghouse [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/44347>
19. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* nov 1986;155(5):1011-6.
20. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* nov 1991;165(5 Pt 1):1408-12.
21. Beaufils M. Pré-éclampsie et risque cardiovasculaire ultérieur. /data/revues/02488663/v32sS1/S0248866311000944/ [Internet]. 21 mai 2011 [cité 27 août 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/292664>
22. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1994;101(8):669-74.
23. Becroft DMO, Thompson JMD, Mitchell EA. Placental infarcts, intervillous fibrin plaques, and intervillous thrombi: incidences, cooccurrences, and epidemiological associations. *Pediatr Dev Pathol.* févr 2004;7(1):26-34.
24. Marcorelles P. [Placenta and preeclampsia: relationships between anatomical lesions and clinical symptoms]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2010;29(3):e25-29.

25. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PGJ. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta*. avr 2002;23(4):337-42.
26. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost*. févr 2005;3(2):227-9.
27. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Sciannamé N, Pavone G, Di Minno G, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. août 2002;78(2):371-5.
28. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(1):35-44.
29. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet*. 8 nov 2014;384(9955):1673-83.
30. Haddad B, Berman A, Lefebvre M, Meary-Castaigne V, Touboul Cl, Lecarpentier E, Touboul C. Place des héparines de bas poids moléculaire dans la prévention des complications vasculaires gravidiques. *Mises à jour en Obstétrique - CNGOF*;
31. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. LB1: Prevention of maternal and perinatal complications by enoxaparin in women with previous severe preeclampsia (hepepe): an open-label, multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 janv 2016;214(1):S452.

32. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* oct 2014;124(4):771-81.

RÉSUMÉ

PLACE DU TRAITEMENT PRÉVENTIF EN CAS D'ANTÉCÉDENT DE PATHOLOGIE VASCULAIRE AVEC LÉSIONS D'INFARCTUS PLACENTAIRE ET D'ACCOUCHEMENT APRÈS 34 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE LORS DE LA GROSSESSE PRÉCÉDENTE

Etude rétrospective comparative portant sur 52 patientes à la Maternité du centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Introduction : La pré-éclampsie (PE) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaire sont des complications gravidiques fréquentes responsables d'une lourde morbi-mortalité materno-fœtale. Une prévention de la récurrence par aspirine est recommandée lorsque l'événement survient avant 34 semaines d'aménorrhée (SA). L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt d'un traitement préventif en cas d'antécédent vasculaire gravidique survenu après 34 SA, avec présence de lésions d'infarctus placentaire considérée comme un critère de gravité dans cette étude.

Matériel et Méthode : Etude rétrospective monocentrique au CHU de Bordeaux portant sur 52 patientes ayant présenté une PE et/ou un RCIU après 34 SA lors d'une 1^{ère} grossesse, avec lésions d'infarctus placentaire considéré comme critère de gravité, et ayant bénéficié ou non d'un traitement préventif par aspirine au cours d'une 2^{ème} grossesse.

Résultats : Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (n=34 dans le groupe traité et n=18 dans le groupe non traité) concernant la récurrence d'une PE (14,7% versus 11,1% ; p=1) et/ou d'une RCIU vasculaire (29,4% versus 27,8% ; p=0,9). Parmi les 34 patientes traitées par aspirine, il y a toutefois une diminution significative de 26,5% des récurrences de PE (p=0,02) et de 41,2% des récurrences de RCIU (p<0,001) entre la 1^{ère} et la 2^{ème} grossesse.

Conclusion : Dans notre population, les taux de récurrence de complications vasculaires étaient comparables dans les 2 groupes. Cependant, parmi les patientes traitées, on met en évidence une diminution significative des PE et RCIU lors d'une nouvelle grossesse. Le traitement préventif pourrait avoir sa place pour certaines patientes, des travaux prospectifs randomisés à plus grande échelle doivent être menés afin d'identifier les critères de gravité qui permettraient de déterminer la sous-population qui pourrait bénéficier de l'intérêt d'un traitement préventif.

MOTS CLÉS : pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin vasculaire, aspirine, infarctus placentaire

PLACE OF PREVENTIVE TREATMENT IN CASE OF VASCULAR DISEASES WITH PLACENTAL INFARCTS AND DELIVERY AFTER 34 WEEKS' GESTATION DURING PREVIOUS PREGANCY

Retrospective comparative study involving 52 patients at the Maternity Center Alienor d'Aquitaine - University Hospital of Bordeaux

Introduction : Preeclampsia (PE) and vascular intrauterine growth retardation (IUGR) are frequent pregnancy complications causing severe maternal-fetal morbidity and mortality. Prevention of recurrence with aspirin is recommended when the event occurs before 34 weeks' gestation. The aim of this work is to assess the value of preventive treatment in case of vascular disease after 34 weeks' gestation during previous pregnancy, with placental infarcts considered as a severity criterion in this study.

Material and Method : Retrospective monocentric study at the University Hospital of Bordeaux involving 52 patients with PE and/or IUGR after 34 weeks' gestation during previous pregnancy, with placental infarcts considered as severity criterion, and whether or not they have received aspirin during a 2nd pregnancy.

Results : There was no significant difference between the 2 groups (n=34 in the treated group and n=18 in the untreated group) for recurrence of PE (14,7% versus 11,1% ; p=1) and/or vascular IUGR (29,4% versus 27,8% ; p=0,9). Of the 34 patients treated with aspirin, however, there was a significant 26.5% decrease in PE recurrences (p=0,02) and 41.2% in IUGR recurrences (p <0.001) between the first and second pregnancies.

Conclusion : In our population, recurrence rates of vascular complications were comparable in the 2 groups. However, among the patients treated, there was a significant decrease in PE and IUGR in a new pregnancy. Preventive treatment may be appropriate for some patients. Prospective, randomized, larger-scale studies should be conducted to identify the severity criteria that would determine the subpopulation that could benefit from preventive treatment.

KEYS WORDS: preeclampsia, vascular intrauterine growth restriction, aspirin, placental infarct.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.