Aspirine et prééclampsie

Aspirin and preeclampsia

A. Atallah¹, E. Lecarpentier², F. Goffinet³, P. Gaucherand¹, M. Doret-Dion¹, V. Tsatsaris³

□□ Hospices Civils de Lyon, Département de gynécologie-obstétrique, maternité de l'hôpital Femme Mère Enfant, centre hospitalier universitaire, groupement hospitalier Est, 59 boulevard Pinel 69100 Bron, France; Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France.

2. Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Département de gynécologie-obstétrique, maternité de l'hôpital intercommunal de Créteil, centre hospitalier universitaire, 40, avenue de Verdun 94000 Créteil, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

3□□ Assistance Publique - Hôpital de Paris, Département de gynécologie-obstétrique, maternité de Port-Royal, centre hospitalier universitaire Cochin Broca Hôtel Dieu, groupe hospitalier universitaire Ouest, 53, avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France; PRES Sorbonne Paris Cité, université Paris Descartes, Paris, France. Fondation PremUP, Paris, France; DHU Risques et grossesse, Paris, France;

Points clés:

1. Les indications de prescription d'aspirine au cours de la grossesse sont sujettes à débat. Les pratiques récentes tendent vers une prescription large et excessive au cours de la grossesse.
2. L'aspirine est efficace dans la prévention secondaire de la prééclampsie, notamment en cas d'antécédent personnel de prééclampsie.
3. L'effet de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire et la balance TXA2/PGI2 est dose-dépendant. Le dosage optimal, compris entre 75 et 150 mg/j, n'est à ce jour pas clairement établi. Les données relatives à la sécurité fœtale de l'aspirine à 150 mg/j restent limitées.
4. Il existe un effet chronobiologique de l'aspirine. Il est recommandé de la prescrire en une prise le soir.
5. L'administration d'aspirine, en prévention primaire, chez les patientes à haut-risque de prééclampsie identifiées par un dépistage au premier trimestre, semble réduire l'incidence d'une prééclampsie précoce. Néanmoins, les données sont encore, à ce jour, insuffisantes pour introduire ce type de dépistage en pratique courante.

Key messages:

1. Indications for aspirin during pregnancy are a matter of debate and there is a recent trend to an extended prescription and an **overuse** of aspirin in pregnancy.
2. Aspirin is efficient in secondary prevention of preeclampsia essentially in patients with a personal history of preeclampsia.
3. The effect of aspirin on platelet aggregation and on the TXA2/PGI2 balance is dose-dependent. The optimum dosage, from 75 mg/day to 150 mg/day, needs to be determined. Fetal safety data at 150 mg/day are still limited.
4. The efficacy of aspirin seems to be subject to a chronobiological effect. It is recommended to prescribe an evening or bedtime intake.
5. Aspirin, in primary prevention of preeclampsia, given to high-risk patients identified in the first trimester by screening tests, seems to reduce the occurrence of early-onset preeclampsia. Nevertheless, there are insufficient data for the implementation of such screening procedures in practice.

1. Introduction

L'aspirine est à ce jour le traitement le plus prescrit dans la prévention des complications cardiovasculaires. De plus, son usage à faible dose est également très répandu au cours de la grossesse pour la prévention de diverses pathologies gravidiques vasculaires comme la prééclampsie (PE), le retard de croissance intra-utérin ou en cas de pathologies maternelles telles que le lupus ou le syndrome des anti-phospholipides. Il existe cependant une importante controverse sur les indications d'utilisation de l'aspirine en cours de grossesse. Alors que la

preuve de son efficacité n'est pas établie dans bon nombre de ces indications, nous assistons à une banalisation de son utilisation en cours de grossesse et à sa prescription chez une proportion de plus en plus importante de femmes enceintes.

La prééclampsie survient chez 1 à 8% des femmes enceintes. En France, la prééclampsie concerne 1% des femmes enceintes et 1,5% des nullipares. La variabilité de cette prévalence est liée à la variabilité des facteurs de risques des femmes enceintes d'un pays à l'autre. Bien que sa prévalence soit faible, la prééclampsie est responsable d'une lourde morbidité maternelle et périnatale. Elle représente la 2^{ème} cause de mortalité maternelle dans le monde, et fait partie des 5 premières causes de mortalité maternelle dans les pays développés[1]. A ce jour, l'accouchement est la seule thérapeutique efficace contre la prééclampsie. Dans bons nombres de cas une naissance pour sauvetage maternel s'impose à un terme très prématuré source d'une lourde morbi-mortalité périnatale. La prévention primaire et secondaire de la prééclampsie constitue par conséquent un enjeu majeur de santé publique.

La prééclampsie est une affection multi systémique définie par l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie après 20 semaines d'aménorrhée. L'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et une diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, documentée sur 2 mesures distinctes séparées de 4 à 6 heures. Chez une patiente traitée pour une hypertension artérielle chronique, l'apparition d'une protéinurie significative définit la survenue d'une prééclampsie (même si la patiente est normotendue). La prééclampsie peut-être difficile à diagnostiquer en cas d'affection maternelle chronique associée à une protéinurie. La prééclampsie peut évoluer vers diverses complications comme une insuffisance rénale ou une cytolysé hépatique, des convulsions dans le cadre d'une éclampsie et des troubles de coagulation. Toutes ces complications peuvent aussi être inaugurales. La définition anglo-saxonne, modifiée en 2013, considère qu'en l'absence de protéinurie, le diagnostic de prééclampsie peut être posé devant l'association d'une hypertension artérielle à une thrombopénie *de novo*, une altération de la fonction hépatique ou rénale, un œdème aigu du poumon ou un trouble neurologique persistant [2]. Ces disparités de définition expliquent la difficulté diagnostique de la prééclampsie en pratique clinique.

Depuis près de 30 ans, le rôle de l'aspirine dans la prévention primaire ou secondaire de la prééclampsie a été le sujet de nombreuses études et de grandes controverses. Les indications, l'âge gestationnel de début du traitement et la posologie de l'aspirine restent un sujet de débat.

L'objectif de cet article est de proposer une mise à jour des modes d'actions de l'aspirine et de ses indications dans le cadre de la prévention de la prééclampsie.

2. Pharmacologie de l'aspirine :

2.1 Historique:

Vers -460 av JC, Hippocrate conseillait une tisane de feuilles de saule blanc (*salix alba*) à visée antipyrétique et antalgique. Il a fallu attendre 1829, que le pharmacien français Pierre Joseph Leroux obtienne des cristaux de salicyline après avoir fait bouillir de la poudre d'écorce de saule blanc (Figure 1). Raffaele Piria a permis en 1842, la première synthèse d'acide salicylique à partir de la salicyline, peu avant que Hermann Kolbe prépare l'acide salicylique à partir de phénate de sodium et de dioxyde de carbone. En 1953, Charles Gerhardt isole pour la première fois l'acide acétylsalicylique permettant en 1971, à John Vane de découvrir son mécanisme d'action lui valant le prix Nobel en 1982. Les recherches ultérieures ont permis de souligner le rôle de l'aspirine dans l'inhibition de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines via la cyclooxygénase [3].

2.2 Synthèse et principaux effets des prostaglandines

Les prostaglandines sont des acides gras à 20 atomes de carbone synthétisées à partir de l'acide arachidonique, grâce à l'action de la cyclooxygénase (COX). La première étape implique la libération de l'acide arachidonique des stocks cellulaires. A l'état basal, l'acide arachidonique n'est pas libre mais acétylé à la membrane phospholipidique. La voie de libération la plus connue est celle de la phospholipase A2 dans sa forme cytoplasmique ou calcium dépendante. Une autre voie de signalisation impliquant la phospholipase C clive l'inositol triphosphate libérant le diacylglycérol à son tour hydrolysé en monoacylglycérol avant de libérer l'acide arachidonique et le glycérol.

La forme libérée de l'acide arachidonique, au sein de la cellule, est métabolisée en éicosanoïdes. La cyclooxygénase convertit dans un premier temps l'acide arachidonique en prostaglandine G2 via une réaction oxygénase puis en prostaglandine H2 (PGH2) dans un deuxième temps via une réaction peroxydase. La PGH2 ainsi produite est finalement prise en charge par des enzymes (prostaglandines synthases) spécifiques de la synthèse des diverses prostaglandines. Ainsi les

prostacyclines synthases sont le pivot essentiel dans la synthèse des prostacyclines en aval de la COX (figure 2).

Il est essentiel de noter que l'expression de ces prostaglandines synthases impose le profil de libération des éicosanoïdes au sein de certains types cellulaires. Les plaquettes régissent un fonctionnement différent des cellules endothéliales malgré l'expression des mêmes isoformes de COX. Alors que la thromboxane synthase est fortement exprimée au sein des plaquettes, les taux de prostacyclines synthases sont négligeables. A contrario, les prostacyclines synthases sont fortement exprimées au sein de la cellule endothéliale, où la thromboxane synthase n'est peu voire pas retrouvée. Ainsi, malgré une forte expression de COX dans ces 2 types cellulaires, la production d'éicosanoïdes est différente permettant des fonctions biologiques totalement opposées [4].

L'interaction plaquette-endothélium a fait l'objet de nombreuses publications décrivant la régulation fine des effets des prostaglandines. Ainsi, l'effet biologique est déterminé par l'équilibre entre les prostacyclines endothéliales et le thromboxane plaquettaire.

Le thromboxane A₂ de production plaquettaire, mais aussi placentaire est responsable d'une vasoconstriction, d'une induction du remodelage vasculaire en plus de ses propriétés pro-adhésives et proagrégantes. Les prostacyclines sont elles, des médiateurs vasodilatateurs, inhibiteurs du remodelage vasculaire, antiadhésifs et antiagrégants plaquettaires [4].

2.3 Mode d'action de l'aspirine

L'acide acétyl-salicylique (aspirine) est transformé en acide salicylique qui induit l'acétylation d'une sérine au cœur de la COX et se fixe au niveau de son site catalytique détournant la liaison de l'acide arachidonique (Figure 3). Ce blocage du site catalytique de la COX est covalent, dose dépendant et irréversible. Il prédomine largement dans l'inhibition de l'action de COX-1, enzyme constitutionnelle, alors que l'inhibition de COX-2, enzyme inductible est moindre. La durée d'action de l'aspirine dépend donc de la capacité de la cellule à re-synthétiser la COX.

L'endothélium récupère rapidement sa condition physiologique par la néosynthèse de COX assurant une sécrétion basale de PGI₂, vu que la demi-vie de l'acide acétyl-salicylique est très courte : la néo-synthèse de COX permet la reprise de la production de prostaglandines quelques heures après une prise d'aspirine [5]. La cellule plaquettaire étant anucléée, elle ne peut compenser cet état d'acétylation et présente une inhibition durable de la synthèse de thromboxane A₂. L'inhibition de la COX durera donc toute la durée de vie plaquettaire, soit 7 à 10 jours.

Ainsi une prise unique quotidienne d'aspirine à faible dose est source d'un déséquilibre rapide (en < de 30 minutes) de la balance thromboxane A2/prostacycline (PGI2) en faveur de PGI2. Une faible dose unique journalière d'aspirine n'a pas d'impact sur la production de PGI2. Ceci explique le paradoxe de l'aspirine qui a une durée de vie très courte mais un effet très prolongé sur l'agrégation plaquettaire.

Sibai et collaborateurs ont montré chez la femme enceinte, que des doses d'aspirine allant de 60mg/j à 80mg/j réduisent la production de thromboxane A2 dans plus de 90% des cas après quelques jours de traitement [6]. Dans une autre étude de Roberts et collaborateurs, il a été montré que l'aspirine à la dose de 50mg/j réduit la production de thromboxane A2 dans plus de 95% des cas sans modification de la production de la prostacycline. Par contre, ces auteurs notent une inhibition complète de la production du thromboxane A2, mais également une inhibition de la prostacycline quand ils utilisent 100 à 300mg d'aspirine par jour [7].

Notons enfin les effets COX-indépendants de l'aspirine. Elle induit des modifications de l'hémostase via une augmentation de la fibrinolyse, ainsi qu'une diminution de la formation de thrombine. Sur le plan endothélial, l'aspirine serait responsable d'une modification de l'hémostase primaire via une diminution de l'expression du facteur tissulaire responsable de l'adhésion plaquettaire.

2.4 Passage transplacentaire :

L'aspirine traverse la barrière placentaire. Après une perfusion cotylédonaire d'aspirine, la concentration en milieu fœtal est élevée en moins de 5 minutes.

L'effet chez le fœtus de la prise par la mère de faibles doses d'aspirine (100 mg/j) a été étudié. L'exploration biologique au sang du cordon à la naissance ne retrouve pas de salicylate ou autres métabolites mais il existe un effondrement du TXA2 plaquettaire. Ces observations sont réversibles 2 à 3 jours après l'arrêt de l'exposition au traitement. Ainsi, l'aspirine exerce un effet hématologique fœtal via la circulation utéro-placentaire. Hertz et collaborateurs ont rapporté quelques cas sporadiques d'hémorragies intracrâniennes chez les prématurés et enfants de petit poids et des cas de fermeture précoce du canal artériel en cas d'usage précoce et prolongé à des doses >180 mg/j [8].

La tératogénicité liée à la prise d'aspirine a concerné uniquement les patientes ayant été exposées à des doses comprises entre 650 et 2600 mg/j avec une expression clinique variable incluant des

cardiopathies et des anomalies des extrémités. Aucun événement de ce type n'a été retrouvé pour des doses plus faibles [8].

Enfin, il ne semble pas exister d'influence relative au poids de naissance ou à la durée de la grossesse sous aspirine à faible dose [8].

Les études montrent une tendance rassurante concernant l'usage de l'aspirine en prophylaxie sans retentissement négatif sur la mortalité périnatale ainsi qu'un réel retentissement clinique et/ou biologique positif quant à l'usage de l'aspirine à faible dose au cours de la grossesse.

2.5 Chronobiologie de l'aspirine

L'efficacité de l'aspirine semble être soumise à un effet chronobiologique. En effet, un essai randomisé espagnol a permis de montrer un bénéfice sur la régulation de la pression artérielle diurne et une réduction de la prévalence de la prééclampsie lorsque la prise d'aspirine s'effectuait le soir ou au coucher par rapport au matin (RR 0,19 IC95 (0,10-0,39)) [9]. Cet effet bénéfique est principalement dépendant des rythmes circadiens combinés aux cycles repos – activité des patientes. L'effet de la prise d'aspirine semble être mineur en prise unique matinale au réveil [9][10].

Bonten et collaborateurs ont évalué la réactivité plaquettaire en rapport avec le rythme circadien. Un essai randomisé a permis de montrer une réduction significative de l'activité COX-1 dépendante le matin au réveil après une prise d'aspirine à faible dose le soir ou au coucher. La prise d'aspirine ne modifie pas la réactivité plaquettaire COX-1-indépendante [10]. Ainsi, l'exploration biologique confirme les constatations cliniques initialement notées en faveur d'une prise tardive, le soir ou au coucher, de l'aspirine à faible dose.

3. Prostaglandines, aspirine et grossesse :

Au cours de la grossesse normale, il existe un équilibre stable de la balance thromboxane A2 plaquettaire (proagrégant et vasoconstricteur) et prostacycline endothéliale (antiagrégant et vasodilatateur) en faveur des prostacyclines. Cet équilibre régule l'agrégation plaquettaire et la vasoactivité périphérique au cours de la grossesse maintenant une perfusion placentaire globale satisfaisante [11].

La prééclampsie est une complication de la grossesse secondaire à une dysfonction placentaire. Initialement, survient une altération du remodelage vasculaire utérin responsable d'une diminution de l'afflux sanguin maternel vers le placenta. Apparaît ensuite progressivement une ischémie-reperfusion placentaire et un stress oxydant responsables d'un dysfonctionnement généralisé du trophoblaste villositaire. Cette dysfonction placentaire induit un relargage dans la

circulation maternelle de facteurs responsable d'une dysfonction endothéliale généralisée conduisant aux signes cliniques de la maladie (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines pro-inflammatoires, récepteur soluble au VEGF (sFlt-1)). Cette dysfonction endothéliale est traduite par une augmentation de la peroxydation des lipides endothéliaux associée à une diminution de la protection antioxydante. La peroxydation des lipides active la cyclooxygénase (COX) et inhibe la prostacycline synthase induisant un déséquilibre rapide de la balance thromboxane A2/prostacycline (PGI2) en faveur du thromboxane A2 [11]. Le thromboxane A2 favorise un état de vasoconstriction systémique, peu compensée dans ce contexte par l'effet vasodilatateur des prostacyclines qui sont effondrées. De plus, certains auteurs décrivent des modifications épigénétiques du promoteur du gène de la thromboxane synthase TXA2 au cours de la prééclampsie.

Contrairement à ce qui est souvent avancé, aucun effet n'a été retrouvé concernant l'influence de l'aspirine sur l'invasion trophoblastique. *In vitro*, l'aspirine améliore la syncytialisation trophoblastique, réduisant l'apoptose cellulaire [12].

3.1 Bases physiologiques de l'utilisation de l'aspirine dans la PE :

Au cours de la prééclampsie, il existe une augmentation significative du taux de thromboxane A2 (TXA2) plaquettaire et un effondrement des prostacyclines. Ce déséquilibre serait présent dès 13 semaines d'aménorrhée chez les patientes à haut risque [13]. Biologiquement, la balance TXA2/PGI2 est réversible après 2 semaines de traitement par aspirine à faible dose [14].

L'usage de l'aspirine à faible dose permet l'inhibition plaquettaire de la sécrétion de thromboxane A2 inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire sans modification de la sécrétion de prostacyclines (PGI2) endothéliales, favorisant une vasodilatation systémique.

Une connaissance plus récente de l'influence des facteurs angiogéniques sur l'hémodynamique placentaire au cours de la grossesse a permis d'évaluer l'effet de l'aspirine sur la sécrétion de ces facteurs dans le placenta humain. L'aspirine inhibe en conditions d'hypoxie l'expression de sFlt-1 dans le trophoblaste humain rétablissant une activité pro-angiogénique [15]. Le sFlt-1, forme soluble du récepteur au VEGF, se lie au PlGF et VEGF circulants et se comporte comme un puissant facteur anti-angiogénique [16]. Le sFlt-1 est élevé dans la circulation des patientes pré-éclamptiques, et est responsable du déséquilibre angiogénique observé dans la pathogénie de la prééclampsie [16].

3.2 Historique de l'utilisation de l'aspirine

Le début des années 50 a été marqué par de nombreux travaux montrant l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des pathologies cardiovasculaires. Sur le plan obstétrical, les premières constatations de l'efficacité de l'aspirine ont été publiées en 1985 par Beaufils, Uzan et collaborateurs [17]. Une première étude randomisée suggérait l'intérêt du traitement préventif par aspirine chez 102 patientes à haut risque de prééclampsie et/ou de retard de croissance intra-utérin [18]. On y objectivait une réduction significative de la prévalence de la prééclampsie dans le groupe aspirine par rapport au groupe contrôle non traité (0/48 versus 6/45 $p < 0,05$). L'accueil de ces constatations fut très favorable dans la communauté scientifique débutant l'âge d'or de la prévention des pathologies vasculaires placentaires par l'aspirine [17]. De nombreux essais randomisés en double aveugle ont, par la suite évalué l'efficacité de l'aspirine dans ces indications notamment en 1991, où l'essai EPREDA montrait un effet bénéfique de l'aspirine dans la prévention secondaire du retard de croissance intra-utérin [19].

Entre 1992 et 2001, les prescriptions d'aspirine ont explosé et les indications de prescription en pratique obstétricale se sont multipliées. De nombreux travaux ont été publiés, utilisant l'aspirine chez des patientes considérées comme présentant des facteurs de risque avec un âge gestationnel d'inclusion et des posologies très variable selon les études. L'effet mesuré était nettement moindre que celui attendu. En 1994, l'essai CLASP publié dans le *Lancet* dénonce cette tendance en proposant un essai randomisé uniformisant les pratiques cliniques et les inclusions éligibles [20]. En 1998, Caritis et collaborateurs publient les résultats d'un essai randomisé en double aveugle qui ne retrouve pas de bénéfice à la prescription de 60 mg d'aspirine à partir de 13-26 semaines d'aménorrhée [21]. Néanmoins les indications de prescription d'aspirine dans l'étude de Caritis étaient très larges comprenant les patientes présentant un diabète préconceptionnel, une hypertension artérielle chronique, une grossesse multiple et un âge de début de traitement par aspirine > 20 SA chez plus de 50% des patientes randomisées [21].

L'âge d'or du traitement par aspirine pour les indications obstétricales était ainsi remis en question dans la pratique quotidienne. Il a fallu attendre 2001 pour une méta-analyse mesurant l'efficacité de l'aspirine dans la prévention de la prééclampsie chez les patientes à haut risque [22]. L'aspirine à faible dose (de 60 à 160mg) diminuait de 15% le risque de prééclampsie chez les patientes à haut risque sans modification de l'incidence du retard de croissance intra-utérin. Certes, il existait un bénéfice significatif à la prescription d'aspirine à faible dose mais le bénéfice mesuré apparaissait nettement inférieur à celui attendu dans les premières études. Une analyse avec les données individuelles s'est avérée nécessaire afin de ponctuer les indications et définir les groupes de patientes à risque bénéficiant réellement d'une prévention par aspirine.

Askie et collaborateurs, ont publié cette méta-analyse avec données individuelles en 2007 et ont inclut plus de 37 000 patientes issues de 59 essais d'évaluation de l'aspirine en prévention primaire et secondaire [23]. Les patientes considérées à haut-risque présentaient un des critères suivant : un antécédent personnel de prééclampsie, une pathologie chronique préconceptionnelle (diabète, néphropathie, hypertension artérielle chronique, pathologie auto-immune), une grossesse multiple, une primiparité isolée, une âge > 35 ans... L'analyse a montré une réduction significative mais modérée de 10% (RR à 0,90 IC (0,84-0,97)) du risque de prééclampsie chez les patientes à risque, une diminution de 10% du risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée (RR à 0,90 IC (0,83-0,98)) et une réduction de 10% du risque d'issues défavorables relatives à la morbidité maternelle ou fœtale (RR à 0,90 IC (0,85-0,96)) (Tableau 1). L'étude a mis en évidence un bénéfice plus marqué en cas de traitement par aspirine débuté avant 20 semaines d'aménorrhée (RR à 0,87 IC (0,79-0,96)) et lorsque la posologie était supérieure ou égale à 75 mg/j (RR à 0,77 IC (0,61-0,97)) [23]. Ainsi le bénéfice démontré était perdu lorsque l'aspirine était introduit après 20 semaines d'aménorrhée le (RR à 0,95 IC (0,85-1,06)) ou à des doses d'aspirine $\leq$ 75 mg (RR à 0,95 IC (0,92-0,99)) (Tableau 2) [23].

Du fait du nombre important de patientes incluses et de la disponibilité des données individuelles, cette méta-analyse a permis d'analyser l'efficacité de l'aspirine dans des sous-groupes. Il en résulte que l'aspirine ne permet pas de réduire la survenue d'une prééclampsie lorsqu'elle est prescrite du fait de certains facteurs de risques comme : la nulliparité, l'hypertension artérielle chronique préexistant à la grossesse, le diabète préconceptionnel, l'âge >35 ans, les grossesses gémellaires, un antécédent d'enfant petit pour l'âge gestationnel (tableau 3). Cependant la réduction du risque était encore plus marquée chez les patientes avec antécédent de pathologie gravidique hypertensive (HTA gravidique, PE, éclampsie: RR à 0.86 IC (0.77-0.97)). Cette méta-analyse reste actuellement la plus importante car c'est la seule réalisée avec des données individuelles.

Entre 2007 et 2010, la multitude d'études contradictoires et de conclusions controversées incite Bujold et collaborateurs à publier en 2010 une méta-analyse de 34 essais randomisés en double aveugle mesurant l'effet de l'aspirine à faible dose sur l'incidence de la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin [24]. Les résultats de l'analyse étaient concordants avec ceux publiés par Askie, mais suggéraient un effet bénéfique plus important surtout lorsque l'aspirine était débutée avant 16 semaines d'aménorrhée (RR à 0,47 IC (0,34-0,65)) chez les patientes à haut risque. Cette réduction n'était plus significative quand le traitement est débuté après 16 semaines d'aménorrhée (RR à 0,81 IC (0,65-1,03)). Dans la cohorte de Askie les patientes ayant bénéficié

du traitement précoce ont majoritairement reçu le traitement entre 18 et 20 semaines d'aménorrhée, ce qui explique le biais de mesure que dénonce Bujold secondairement.

Compte tenu de l'hétérogénéité des pratiques obstétricales, il a fallu attendre 2017 pour que Askie conduise une nouvelle analyse des données individuelles, dont l'objectif était d'évaluer l'impact des antiagrégants plaquettaires sur la prévalence de la prééclampsie selon l'âge gestationnel de début de traitement [25]. L'usage des antiagrégants plaquettaires dans la prévention de la prééclampsie était efficace quelque soit l'âge gestationnel de randomisation, avant ou à partir de 16 semaines d'aménorrhée (0,90 ; 95% CI 0,83-0,98). L'introduction de l'aspirine à faible dose après 16 semaines mais avant 20 semaines serait toujours bénéfique en faveur de la prévention de la prééclampsie [17][25].

Quant au risque de retard de croissance intra utérin, Bujold retrouvait une réduction du risque de 56 % chez les patientes à haut risque lorsque le traitement était débuté avant 16 semaines d'aménorrhée (RR à 0,44 IC (0,30-0,65)). Au delà de ce délai la réduction du risque retrouvée était non significative et quasi-nulle (RR à 0,98 IC (0,87-1,10)) [24].

Le débat quant aux indications de la prévention par aspirine a été relancé en 2014 par les recommandations publiées par l'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [26]. Elles avaient pour principal objectif une mise à jour des recommandations de l'ACOG de 2002. L'efficacité de l'aspirine à faible dose dans la prévention de la prééclampsie chez les patientes à risque élevé, et dans la diminution des événements périnataux a été reconsidérée dans le but de modifier les pratiques cliniques et les prescriptions obstétricales [26]. Ces recommandations étaient surtout basées sur les dernières méta-analyses qui ne reposaient pas sur des données individuelles et ne permettaient pas d'étudier spécifiquement l'effet de l'aspirine en fonction des facteurs de risques présentés par les patientes (Tableau 4). Néanmoins les recommandations ont été formulées en fonction des différents facteurs de risques des patientes et l'USPSTF a recommandé une prescription d'aspirine très large chez les patientes présentant un facteur de risque élevé ou chez les patientes présentant au moins 2 facteurs de risque modérés de prééclampsie.

L'accueil des recommandations de l'USPSTF par la communauté scientifique et obstétricale a fait l'objet d'une controverse. Certains ont objectivé l'éloignement des recommandations de celles du collège américain de gynécologie-obstétrique (ACOG). Parmi elles, Sibai et collaborateurs soulignent le paradoxe de prescription antiagrégante chez les patientes présentant une hypertension artérielle chronique, une néphropathie chronique ou un diabète alors que les

publications antérieures et les recommandations nationales ne préconisent pas cet usage [27]. Parallèlement, une étude socio-économique publiée en 2015 précise que le rapport bénéfice-coût d'une prévention large selon les recommandations de l'USPSTF serait plus rentable en terme d'économie de santé liée à la réduction de la prématurité induite et de la morbidité maternelle [28]. Cette même étude objective que les recommandations de l'USPSTF imposeraient le traitement par aspirine à faible dose de 27,6% des femmes enceintes.

Les recommandations nationales concernant la prévention de la prééclampsie sont actuellement très hétérogènes. Certaines restent sur une indication ciblée, en prévention secondaire en cas d'antécédent de prééclampsie lors d'une précédente grossesse (ACOG aux USA, Société Française de l'Hypertension Artérielle en France), d'autres ayant décidé d'élargir les indications en fonction des facteurs de risques des patientes (NICE, USPSTF, RANZCOG, SOGC). Le tableau 5 résume les différentes recommandations des sociétés savantes.

3.3 Dépistage précoce de la prééclampsie

Le dépistage précoce de la prééclampsie est un des principaux enjeux de la recherche en périnatalité depuis plus de 50 ans. Dès 1947, Kraver et collaborateurs tentaient de prédire la survenue d'une prééclampsie par le test au froid (1947), appelé aussi test de Hines-Brown, en étudiant les modifications cardiovasculaires maternelles suite à l'immersion du bras dans de l'eau glacée. Les vingt dernières années ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche centrés sur des paramètres cliniques, des marqueurs biophysiques (indices Doppler) et de multiples marqueurs biochimiques précoces, témoins d'une dysplacentation [29][30]. De nombreux tests ont par la suite été proposés pour le dépistage de la PE dès le premier trimestre. Ces tests avaient une sensibilité insuffisante et/ou généraient un taux de faux positifs trop importants pour être utilisés en pratique clinique. La première étude qui a réellement ouvert la voie d'un dépistage précoce était celle publiée en 2009 par Poon et coll. [31]. Les auteurs de la Fetal Medicine Foundation (FMF), ont proposé un algorithme permettant d'estimer le risque de prééclampsie sur la base des caractéristiques maternelles démographiques, des antécédents médicaux et obstétricaux, de l'index de pulsatilité des artères utérines, de la pression artérielle moyenne et des taux sériques maternels de Placental growth factor (PIGF) et PAPP-A entre 11 et 13 semaines d'aménorrhées. Ce test avait permis d'identifier 91% des prééclampsies précoces et sévères avec un taux de faux positifs de 10%. En revanche le test n'était pas performant pour prédire la survenue d'une prééclampsie modérée ou d'une HTA gestationnelle. Cette publication

comportait des biais potentiels, notamment dans la constitution du groupe contrôle de l'analyse cas-témoins nichée, pouvant conduire à une surestimation des performances de l'algorithme.

Par la suite plusieurs autres études ont testé dans le cadre de larges cohortes prospectives des algorithmes prédictifs pour la prééclampsie mais avec des résultats décevants [29][32]. Oliveira et collaborateurs ont également discuté en 2014 la validité externe limitée de ces différents tests, remettant en cause l'application de ces tests en population générale [33]. En effet la performance des algorithmes étudiés dans la nouvelle population était significativement moins bonne que dans la population d'origine. La sensibilité du test proposé par Poon, initialement annoncée à 95% se révélait être observée à 52% dans la population à risque testée par Oliveira.

L'algorithme de la FMF est cependant celui qui a été le plus étudié (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> [34]). En effet, très récemment, sa performance a été publiée sur une large population de 35948 patientes, consolidant les constatations annoncées par Poon. L'aire sous la courbe ROC du test est estimée à 0,907 avec une sensibilité à 89% sous réserve d'un taux de faux positifs à 10% dans la prédiction des prééclampsies précoces [35]. C'est sur la base de cet algorithme que l'étude ASPRE a été construite.

3.4 Etude ASPRE (ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention):

Afin de pouvoir secondairement valider l'algorithme de la FMF en pratique clinique [36], l'essai ASPRE a été modélisé afin de proposer l'aspirine comme outils thérapeutique en prévention primaire de la prééclampsie chez toutes les patientes considérées à risque élevé sur la base d'un dépistage combiné au premier trimestre. L'essai est multicentrique, mené au Royaume-Uni, en Espagne, Belgique et Italie, randomisé, évaluant aspirine versus placebo. Le groupe traité bénéficiait d'un traitement prophylactique par aspirine à faible dose, administré dès le premier trimestre. L'objectif de l'étude était d'évaluer la réduction de l'incidence de la prééclampsie en cas de traitement prophylactique par une faible dose d'aspirine au premier trimestre de grossesse chez les patientes à risque élevé de PE. Les objectifs secondaires comprenaient l'effet de l'aspirine sur l'incidence des prééclampsies sévères et précoces (délivrance avant 34 semaines d'aménorrhée), l'incidence du retard de croissance intra utérin, la mort fœtale in utéro, le décès périnatal, l'admission en unité de soins intensifs de néonatalogie, la mesure composite de la morbidimortalité néonatale, le décollement placentaire, la menace d'accouchement prématurée avant 34 et avant 37 semaines d'aménorrhée [34].

Le seuil de risque retenu pour cette étude était de 1/100 ce qui devait concerner environ 10% des patientes. Les patientes considérées à risque élevé ont été randomisées soit dans un groupe recevant de l'aspirine (150mg d'aspirine par jour en une prise au coucher) soit dans un groupe recevant un placebo. Le traitement était débuté au premier trimestre (entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée) et poursuivi jusqu'à 36 semaines d'aménorrhée.

Dans cette étude, 26941 femmes ont été dépistées selon l'algorithme FMF, et parmi elles 2641 éligibles à l'inclusion, ont été identifiées comme à haut-risque de prééclampsie et 1776 ont finalement été incluses et randomisées en deux groupes, aspirine ou placebo. L'apparition d'une prééclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée était significativement réduite dans le groupe aspirine (0,38 [IC 95% 0,20-0,74] ; $p=0,004$). La prééclampsie avant 37 SA est survenue chez 13 parmi 798 patientes (1,6%) dans le groupe aspirine versus 35 parmi 822 patiente (4,3%) dans le groupe placebo [34]. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'incidence de la prééclampsie après 37 SA (OR 0,95 [IC95% 0,57-1,57]), du retard de croissance intra-utérin, le décollement placentaire, ou l'accouchement prématuré, en association ou non à une PE [34]. De plus, aucune différence significative n'a été mesurée concernant l'incidence de la prééclampsie avant 37 SA chez les multipares, avec ou sans antécédent de PE (OR 0,5 [IC 95% 0,08-3,09] et 0,79 [IC 95% 0,22-2,88] respectivement).

L'analyse en sous-groupes réalisée secondairement sur la population ASPRE confirme les constatations effectuées par Askie en 2007, démontrant une fois de plus l'absence de bénéfice à traiter les patientes présentant une hypertension artérielle chronique préconceptionnelle en prévention d'une prééclampsie (OR 2,06 [IC 95% 0,40-10,71]) [37].

Dans cet essai, la dose journalière d'aspirine s'élevait à 150 mg/j sur la base d'un bénéfice dose-dépendant précédemment démontré [38]. Bien que l'inclusion ait concerné les patientes présentant un risque $> 1/100$, l'incidence de la prééclampsie semblait significativement réduite uniquement chez les patientes présentant un risque compris entre 1/10,1 et 1/50 (OR 0,33 [IC 95% 0,13-0,84]) [34]. D'autres études complémentaires d'évaluation du nouveau seuil ($>1/50$) permettront d'affiner l'estimation du risque de la prééclampsie avant 37 semaines d'aménorrhée.

L'étude ASPRE a permis de soulever de nombreuses questions. Le dépistage de la prééclampsie selon l'algorithme de la FMF est-il plus efficace que les actuelles recommandations nationales (ACOG, CNGOF, NICE, etc.) ? Cette interrogation fait l'objet d'une étude en cours au Royaume-Uni (Etude SPREE). Cependant, les résultats de l'étude ASPRE suggèrent un grand

nombre de patientes à dépister afin d'éviter un seul cas de prééclampsie. L'application de cette stratégie de dépistage impliquerait la nécessité de traiter 100 000 patientes afin de prévenir 300 prééclampsies avant 37 SA [39]. De plus, l'essai affirmait l'absence de différence significative entre les deux groupes concernant l'apparition d'un évènement néonatal ou fœtal sévère. Or l'essai semble manquer de puissance concernant ce critère de jugement, le nombre de patiente à traiter afin d'éviter ce type d'évènement semble être bien plus élevé compte tenu de la faible incidence de cet évènement dans le groupe placebo [39]. L'évaluation de la rentabilité d'un tel dépistage nécessite donc une étude médico-économique, au risque d'augmenter injustement le taux de faux positifs à traiter, d'exacerber la consommation de soins, de consultations et d'hospitalisations inutiles [39]. Des données supplémentaires sont nécessaires avant l'implantation d'un dépistage universel de la prééclampsie au premier trimestre en pratique clinique quotidienne et avant la modification des recommandations nationales.

4. Iatrogénie foeto-maternelle et effets secondaires du traitement par aspirine

En dehors du contexte de la grossesse, la démonstration de l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des maladies cardiovasculaires est incontestable. Les effets indésirables et la iatrogénie semblent faibles, permettant une prescription fréquente compte tenu du rapport bénéfice risque favorable. Cependant l'inconfort gastro-intestinal semble constant et certaines études ont dénoncé des effets indésirables rares mais graves notamment sur le plan hémorragique [40].

La banalisation de l'utilisation de l'aspirine conduit à son utilisation de plus en plus fréquente en cours de grossesse, exposant à un risque de iatrogénie foeto-maternelle.

Il est en effet démontré que l'aspirine traverse la barrière placentaire et modifie la balance TXA₂/PGI₂ et l'agrégabilité plaquettaire chez les fœtus. Les principales études décrivant la iatrogénie foeto-maternelle de l'aspirine sont rassurantes. L'usage de faibles doses d'aspirine au premier trimestre ne semble pas constituer un risque tératogène. Cependant, en cas de traitement par aspirine, l'agrégation plaquettaire fœtale est diminuée et exposerait ce dernier à un risque théorique d'hémorragie cérébrale *in utero*. Ces complications, certes rare, risquent d'augmenter de façon significative en cas de prescription large d'aspirine chez la femme enceinte [8]. Le traitement devant s'interrompre autour de 36 semaines d'aménorrhée, le risque concernerait d'autant plus les patientes accouchant avant ce terme. L'effet de l'aspirine pourrait ainsi potentialiser le risque d'hémorragie propre à celui de la prématurité.

Malgré les symptômes gastro-intestinaux retrouvés chez 10% des patientes sous aspirine, les études, notamment celle d'Askie, ne retrouvent pas une augmentation du risque de métrorragies (1,02 (IC 95% 0,90-1,15)) ou de décollement placentaire (1,13 (IC 95% (0,87-1,48)) [23][41]. De même, aucune association significative n'a été retrouvée dans la littérature entre traitement par aspirine à faible dose et fermeture prématurée du canal artériel ou saignement néonatal. Cependant la puissance de ces études est insuffisante pour montrer les potentiels effets secondaires à une prescription systématique et étendue. En dehors de la grossesse il a fallu des études très larges pour montrer les risques, notamment hémorragiques, liés à la prise d'aspirine à faible dose [40][42][43]. L'élargissement des indications d'aspirine chez la femme enceinte conduit à exposer de plus en plus de patientes et de fœtus à ces potentiels effets secondaires. Les recommandations de l'USPSTF conduiraient à traiter chaque année 1,2 million de femmes enceintes aux USA, 240000 en France et près de 5 millions en Chine. Il est donc indispensable de mettre en place des outils de dépistage performant qui limitent l'exposition inutile de femmes enceintes à l'aspirine[17].

5. Conclusion :

Il est à ce jour clairement démontré que l'aspirine permet la prévention secondaire de la prééclampsie chez les patientes à haut risque, notamment celles présentant un antécédent de prééclampsie. L'aspirine inhibe la production de TXA2 plaquettaire et augmente par conséquent le ratio prostacycline/TXA2 réduisant l'agrégation plaquettaire. L'indication de l'aspirine en prévention primaire est encore objet d'une polémique. De récentes publications suggèrent une stratégie basée sur le dépistage combinée de la PE au premier trimestre (selon des paramètres cliniques, biologiques et échographiques), proposant l'administration d'aspirine aux patientes considérées comme à haut risque. Cette stratégie n'est pas recommandée en pratique car son bénéfice n'est pas démontré pour le moment. L'aspirine est à prescrire quotidiennement à une dose comprise entre 80 et 150 mg, en une prise le soir. Son efficacité est dose-dépendante. Cependant rappelons que l'aspirine traverse la barrière placentaire et inhibe l'agrégation plaquettaire fœtale. Malgré un profil de tolérance maternelle et fœtale satisfaisant, le nombre de patientes exposées à des doses supérieures à 100 mg est à ce jour encore faible, et la sécurité d'une stratégie de prévention basée sur une prise de 150 mg d'aspirine par jour reste à confirmer.

AA, EL, FG, PG, MDD déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

VT : consultant chez Roche Diagnostics, investigateur principal de l'étude PRECOG, partiellement financée par Roche Diagnostics

- [1] Dadelszen P von, Magee LA. Pre-eclampsia: An Update. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:1–14.
- [2] Woelkers D, Barton J, Dadelszen P von, Sibai B. The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health* 2015;5:38.
- [3] West GB. Aspirin and the prostaglandins. *Chem Drug* 1972;198:196–7.
- [4] Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 1989;259:315.
- [5] Das UN. COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2005;11:RA233-237.
- [6] Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:551–7.
- [7] Roberts MS, Joyce RM, McLeod LJ, Vial JH, Seville PR. Slow-release aspirin and prostaglandin inhibition. *Lancet Lond Engl* 1986;1:1153–4.
- [8] Hertz-Picciotto I, Hopenhayn-Rich C, Golub M, Hooper K. The Risks and Benefits of Taking Aspirin During Pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990;12:108–48.
- [9] Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30:260–79.
- [10] Bonten TN, Saris A, van Oostrom MJ, Snoep JD, Rosendaal FR, Zwaginga J, et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomised cross-over trial. *Thromb Haemost* 2014;112:1209–18.
- [11] Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:223–32.
- [12] Panagodage S, Yong HEJ, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment Modulates the Production of Cytokines and Improves Trophoblast Function in an in Vitro Model of Early-Onset Preeclampsia. *Am J Pathol* 2016;186:3217–24.
- [13] Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am J Perinatol* 1989;6:124–32.
- [14] Perneby C, Vahter M, Åkesson A, Bremme K, Hjemdahl P. Thromboxane metabolite excretion during pregnancy – influence of preeclampsia and aspirin treatment. *Thromb Res* 2011;127:605–6.
- [15] Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta* 2015;36:446–53.
- [16] Vieillefosse S, Guibourdenche J, Atallah A, Haddad B, Fournier T, Tsatsaris V, et al. Predictive and prognostic factors of preeclampsia: Interest of PlGF and sFLT-1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:999–1008.
- [17] Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs* 2017.
- [18] Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA BY EARLY ANTIPLATELET THERAPY. *Lancet* 1985;325:840–2.
- [19] Uzan S, Beaufils M, Breart G, Uzan S, Bazin B, Capitant C, et al. Originally published as Volume 1, Issue 8755 Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427–31.
- [20] CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619–29.
- [21] Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk. *N Engl J Med* 1998;338:701–5.

- [22] Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322:329–33.
- [23] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791–8.
- [24] 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* 2010;116:402–14.
- [25] Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-128.e2.
- [26] Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
- [27] Sibai BM. Therapy: Low-dose aspirin to reduce the risk of pre-eclampsia? *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:6–8.
- [28] Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the prevention of Preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol* 2015;126:1242–50.
- [29] Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:203.e1-203.e10.
- [30] Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:538–44.
- [31] Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 1979 2009;53:812–8.
- [32] Parra-Cordero M, Turan OM, Kaur A, Pearson JD, Nicolaides KH. Maternal serum soluble adhesion molecule levels at 11+0-13+6 weeks and subsequent development of pre-eclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2007;20:793–6.
- [33] Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:286–92.
- [34] Rolnik DL, Wright D, Poon L, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
- [35] O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.
- [36] Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Delgado JL, Tsokaki T, Akolekar R, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:738–42.
- [37] Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:585.e1-585.e5.
- [38] Roberge S, Nicolaides KH, Desmers 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* 2017;216:110-120.e6.

[39] Sentilhes L, Azria E, Schmitz T. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:2399–400.

[40] Lei H, Gao Q, Liu S-R, Xu J. The Benefit and Safety of Aspirin for Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Pharmacol* 2016;7:440.

[41] Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:286–92.

[42] Belcon MC, Rooney PJ, Tugwell P. Aspirin and gastrointestinal haemorrhage: a methodologic assessment. *J Chronic Dis* 1985;38:101–11.

[43] Chen W-C, Lin K-H, Huang Y-T, Tsai T-J, Sun W-C, Chuah S-K, et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users. *Aliment Pharmacol Ther* 2017.

Plaquette

En présence d'Aspirine

Accès impossible au foyer catalytique de la COX : Obstruction par l'acétylation de la Serine 529

Tableau 1 : Principaux événement maternels et fœtaux – Askie et al 2007 [22]

Critère de jugement	RR – IC 95%	Nombre de patientes à traiter – IC 95 %
Réduction du risque de PE	0,90 - (0,84-0,97)*	167 (104-556)
Risque d'issue défavorable	0,90 - (0,85-0,96)*	67 (44-167)
Risque accouchement <34 SA	0,90 - (0,83-0,98)*	100 (59-500)
Enfant petit pour l'âge gestationnel	0,90 – (0,81-1,01)	.
Mort fœtale in utero	0,91 - (0,81-1,03)	.

Légende : PE : Prééclampsie, SA : semaine d'aménorrhée, IC : Intervalle de confiance,

*différence significative

Tableau 2 : Mesure de l'effet de la prescription d'aspirine selon l'âge gestationnel de début de traitement et la posologie administrée selon Askie et al 2007 [22]

Condition	Risque Relatif	Intervalle de confiance
Dose d'aspirine ≤ 75 mg	0,95	0,92-0,99
Dose d'aspirine > 75 mg	0,77	0,61-0,97
Age gestationnel < 20 SA	0,87	0,79-0,96
Age gestationnel ≥ 20 SA	0,95	0,85-1,06

Tableau 3 : Analyse en sous groupe : risque d'apparition d'une PE– Askie et al 2007 [22]

Condition testée	RR – IC 95%
Nulliparité	0,90-(0,76-1,08)
Multiparité avec facteur de risque élevé	0,89-(0,81-0,99)
Âge > 35 ans	1,02-(0,83-1,26)
Hypertension artérielle préconceptionnelle	0,97-(0,84-1,12)
Diabète préconceptionnel	0,76-(0,56-1,04)
Grossesse gémellaire	0,85-(0,61-1,18)
Néphropathie préconceptionnelle	0,63-(0,38-1,06)
Antécédent d'enfant petit pour l'âge gestationnel	1,05-(0,86-1,28)

Tableau 4 : Méta-analyse et effet de l'aspirine – d'après Werner et collaborateurs [27].

Auteur, année	Essais inclus	Patientes incluses	Prééclampsie - RR
Duley et al, 2007	39	37 560	0,83 (0,77-0,89)
Askie et al, 2007	36	34 288	0,9 (0,84-0,97)
Bujold et al, 2010	34	11 348	0,47 (0,34-0,65)* 0,81 (0,63-1,03) •
Henderson et al, 2014	23	12 184	0,76 (0,62-0,95)

* Traitement introduit avant 16 Semaines d'aménorrhée

• Traitement introduit après 16 Semaines d'aménorrhée

Tableau 5 : Prescription d'aspirine à faible dose selon les recommandations des sociétés savantes internationales :

Pays	ATCD personnel de PE ou HELLP	MAI hors SAPL	SAPL	Diabète (T1 ou T2)	Maladie rénale	HTA chronique	Association de facteurs de risques modérés	GM
France SFHTA CNGOF	oui	+/-	oui	non	non	non	non	non
Royaume Uni NICE	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Australie Nouvelle Zélande RANZCOG	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Canada SOGC	oui	oui	oui	oui	oui	oui	+/-	+/-
USA ACOG	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
USA USPSTF	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

ATCD : Antécédent, MAI : Maladie autoimmune, SAPL : Syndrome des antiphospholipides, T1 : Type 1, T2 : Type 2, HTA : Hypertension, GM : Grossesse multiple, SFHTA : Société Française de l'Hypertension Artérielle, CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, USPSTF : U.S. Preventive Services Task Force, ACOG : The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, SOGC : Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, NICE : The National Institute for Health and Care Excellence, RANZCOG : Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists