

Les mythes et les réalités entourant la prise d'aspirine par la femme enceinte

par Nadia Caron

Julie, 25 ans, vient vous voir pour sa première visite de suivi de grossesse. Vous lui recommandez de commencer à prendre 80 mg d'aspirine par jour, dès maintenant et jusqu'à l'accouchement. Au cours de sa dernière grossesse, elle avait souffert d'hypertension de la grossesse compliquée d'une protéinurie grave, et avait accouché prématurément à 29 semaines, d'une petite fille de 1200 g. Elle vous demande quels seront les effets de l'aspirine sur elle et son bébé.

DE NOS JOURS, étant donné la commercialisation de l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) sous différentes formes, il n'est pas étonnant que son utilisation soit fréquente chez la femme enceinte. Selon une étude prospective menée de 1974 à 1975 par Streissguth et coll. chez 1529 femmes enceintes, près de 50 % d'entre elles avaient pris de l'AAS durant leur grossesse et près de 3 % l'avaient fait régulièrement¹. De plus, si on combine les résultats de huit autres études conduites auprès de 54 000 patientes, plus de 33 000 femmes reconnaissent avoir utilisé de l'aspirine au cours de leur grossesse²⁻⁹.

L'innocuité de l'aspirine durant la grossesse

Térogénicité. Les études chez les animaux ont révélé des effets tératogènes chez plusieurs espèces¹⁰. De façon générale, les anomalies observées étaient liées à une relation dose-réponse.

Chez le fœtus humain, l'analyse de l'ensemble des données concernant l'innocuité de l'AAS à des doses thérapeutiques (non toxiques) est rassurante (les doses exactes ne sont pas mentionnées dans les études originales). Lorsque nous analysons ces études dans le détail, nous constatons que quelques études cas témoins ou rétrospectives portant sur l'utilisation de l'AAS en début de grossesse font état de malformations cardiaques, de fissures pa-

latines et, récemment, de gastroschisis (agénésie localisée de la paroi abdominale)¹⁰. Certaines études ont aussi mis en évidence une augmentation du taux de mortinaissances et du nombre de nouveau-nés de petits poids chez les mères ayant pris de l'aspirine à différents moments de la grossesse. Il est important de noter que plusieurs biais ou facteurs confondants sont associés à ces études et que leur méthodologie est critiquée. Par contre, les études prospectives n'ont pas révélé ces anomalies. En effet, une étude prospective menée durant les 16 premières semaines de la grossesse, chez 9736 femmes enceintes dont l'exposition était intermédiaire et chez 5128 femmes dont l'exposition était importante, n'a pas montré de tératogénicité, ni d'augmentation du taux de mortalité périnatale, ni de différence quant au poids à la naissance, comparativement aux enfants des femmes non exposées⁶. De plus, une étude de surveillance réalisée entre 1985 et 1992 a révélé que chez 1709 fœtus exposés à l'AAS au premier trimestre, le taux de malformations majeures observées (83 anomalies; 4,9 %) n'était pas plus élevé que celui du groupe témoin¹¹. **Fœtotoxicité.** Une étude conduite chez la brebis gravide, qui a évalué l'effet de l'inhibition de la cyclo-oxygénase à l'aide de doses élevées d'indométhacine, administrées vers la fin de la gestation, a révélé que l'utilisation de doses élevées d'anti-inflammatoires à cette étape de la gestation

121

La D^{re} Nadia Caron, interniste, exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

* Adapté de : Caron N, Les mythes et les réalités entourant la prise d'aspirine par la femme enceinte *Québec Pharmacie* 2003 ; 50 (6) : 439-42. Internet : www.quebecpharmacie.org

est associée à la fermeture prématurée du canal artériel et à une hypertension pulmonaire persistante chez le fœtus¹². Une étude rétrospective chez le fœtus humain rapporte aussi cette association entre l'AAS, la fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire persistante chez le fœtus¹³. À la suite de ces observations, les médecins évitent l'utilisation prolongée d'anti-inflammatoires, tels que l'AAS, à des doses élevées après la 28^e semaine d'aménorrhée.

D'autres effets indésirables ont également été signalés chez le fœtus humain. L'exposition à des doses élevées d'AAS durant la semaine précédant l'accouchement entraîne l'inhibition de l'agrégation plaquettaire chez le prématuré, mais non chez l'enfant à terme, et peut se compliquer de saignements intracrâniens¹⁴. Cependant, les études chez le nouveau-né exposé *in utero* à des doses faibles d'AAS n'ont pas montré d'augmentation du risque de saignements. Les taux de 6-kétoprostaglandines F1 α et de thromboxanes n'étaient pas affectés lorsque la mère prenait jusqu'à 80 mg d'AAS par jour. L'agrégation plaquettaire n'était pas inhibée. Chez tous les enfants, l'échocardiographie était normale, et aucun nouveau-né n'a présenté de céphalématome, de saignements gastro-intestinaux ou de purpura notable¹⁵. De plus, dans les études utilisant de l'aspirine à petites doses (\leq 150 mg par jour), l'hémostase n'était pas affectée ni chez la mère ni chez le fœtus^{14,16,17}. Par conséquent, l'innocuité de l'AAS semble établie tant chez la mère que chez le fœtus, lorsque cet agent est pris à petites doses.

Complications maternelles. Une étude australienne a montré que l'utilisation quotidienne d'AAS à des doses élevées (2 à 12 fois par jour) jusqu'à l'accouchement peut mener à des complications maternelles, notamment à de l'anémie, à des hémorragies avant ou après l'accouchement, ainsi qu'à une gestation ou à un travail prolongé¹⁸. Comme nous l'avons mentionné précédemment, des doses de 150 mg ou moins par jour n'affectent pas l'hémostase maternelle.

Les applications cliniques

Depuis quelques années, des études ont évalué l'efficacité de l'AAS chez la femme enceinte atteinte de différents troubles : hypertension de la grossesse, syndrome antiphospholipide, polyarthrite rhumatoïde, thrombocytopénie essentielle ou polycythémie vraie, ainsi que chez les patientes porteuses de valvules cardiaques mécaniques. Dans le présent article, nous discuterons de l'utilisation de

l'AAS en présence d'hypertension de la grossesse associée à une protéinurie et de syndrome antiphospholipide, puisque les autres situations sont beaucoup moins fréquentes et que l'utilisation de l'AAS chez ce type de femmes enceintes est moins souvent citée dans la documentation médicale.

Hypertension de la grossesse. L'hypertension de la grossesse avec protéinurie (anciennement appelée pré-éclampsie) est associée à une déficience intravasculaire de la production de prostacyclines, des vasodilatateurs puissants, et à une production excessive de thromboxanes, des vasoconstricteurs puissants et des stimulants de l'agrégation plaquettaire. Cette observation a incité plusieurs auteurs à se pencher sur l'utilisation d'agents anti-thrombotiques, dont l'AAS à faibles doses (de 50 mg à 150 mg par jour), chez les femmes exposées à un risque élevé d'hypertension de la grossesse avec protéinurie, afin d'en réduire l'incidence ainsi que les complications néonatales reliées, comme le retard de croissance intra-utérine, la prématurité et la mortalité périnatale.

Initialement, plusieurs études de petite envergure (chez moins de 200 patientes) ont montré une réduction importante du risque d'hypertension de la grossesse, passant de 17,6 % à 3,1 % chez les femmes traitées avec l'AAS (réduction de 82 %) ainsi qu'une réduction de l'incidence des accouchements prématurés, de la mortalité périnatale et des enfants petits pour leur âge gestationnel¹⁶. Par la suite, d'autres études portant sur un plus grand nombre de patientes (plus de 200) n'ont pas réussi à montrer que l'utilisation de l'AAS réduisait de façon importante la récurrence de l'hypertension de la grossesse avec protéinurie, car la réduction notée était de seulement 9 %, passant de 7,5 % à 6,8 %. Cependant, l'incidence de l'hypertension de la grossesse avec protéinurie dans les groupes témoins n'était que de 2,5 % à 7,6 %, ce qui laisse croire que la population étudiée était à faible risque de présenter une hypertension de la grossesse avec protéinurie. Ce phénomène pourrait expliquer en partie cette différence appréciable entre les études de petite et de grande envergure¹⁶. En effet, plusieurs études ont montré une diminution significative chez des femmes à haut risque (grossesse gémellaire, Doppler anormal, etc.).

Une méta-analyse regroupant 39 études, portant sur plus de 30 000 femmes, a montré que l'utilisation d'aspirine était associée à une réduction de 15 % du risque d'apparition d'hypertension de la grossesse accompagnée d'autres facteurs néfastes, de 14 % du risque de mortalité

T A B L E A U

Méta-analyse de l'efficacité et de l'innocuité de l'AAS dans la prévention de l'hypertension de la grossesse avec protéinurie et de ses conséquences¹⁷

Complications	Nombre d'études et de femmes	Risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95 %	Nombre nécessaire de patientes à traiter	Conclusion
Risque d'hypertension de la grossesse avec protéinurie	32 études, 29 331 femmes	RR : 0,85 IC : 0,78-0,92	100 (59-167)	↓ de 15 % du risque
Naissance avant terme	23 études, 28 868 femmes	RR : 0,92 IC : 0,88-0,97	72 (44-200)	↓ de 8 % du risque
Mortalité fœtale ou périnatale	30 études, 20 349 femmes	RR : 0,92 IC : 0,84-1,01	Non calculé	↓ de 14 % du risque (non significatif)

périnatale et de 8 % du risque de prématurité (*tableau*)¹⁹. D'après les auteurs de cette méta-analyse, les bienfaits semblaient plus grands chez les femmes ayant pris plus de 75 mg d'aspirine. Le moment idéal pour commencer la prise d'aspirine afin d'en retirer le plus de bienfaits semblait se situer avant la 16^e semaine de grossesse¹⁷.

Le moment auquel il faudrait idéalement commencer à prendre de l'aspirine, la dose exacte à utiliser ainsi que la définition précise de la population cible restent des sujets controversés. Cependant, selon les conclusions de certaines études, dont CLASP, l'AAS semble être bénéfique chez certains sous-groupes de femmes, particulièrement chez celles ayant souffert d'hypertension de la grossesse grave et précoce (avant 32 semaines) lors d'une grossesse antérieure¹⁹. **Syndrome antiphospholipide (SAPL).** Le SAPL est diagnostiqué selon des critères cliniques et de laboratoire précis, qui comprennent une complication thrombotique ou des antécédents d'avortements spontanés multiples et la présence d'anticorps antiphospholipides documentée par la détection d'un anticoagulant lupique ou d'anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM, à des titres significatifs). Les femmes atteintes du SAPL ont un risque plus élevé d'avortements spontanés, d'hypertension, de complications thrombotiques, de pertes fœtales et de retard de croissance intra-utérine²⁰. Chez ces femmes, l'utilisation d'AAS à faible dose (de 60 mg à 80 mg) durant la grossesse est d'usage courant. D'après un petit nombre d'études d'observation, l'agent pourrait diminuer le taux de mortalité

périnatale chez les patientes atteintes de SAPL^{21,22}. Les différentes études ont montré une réduction du taux de mortalité périnatale chez ces patientes. Par contre, pour prévenir les pertes fœtales précoces et les complications thrombotiques, l'utilisation d'AAS et d'héparine en association est plus efficace que celle de l'AAS seule²³⁻²⁵. Dans les groupes qui utilisaient seulement de l'aspirine, tous les avortements spontanés survenaient durant le premier trimestre, laissant entendre qu'il est préférable de commencer tôt le traitement associant aspirine et héparine.

Retour au cas clinique

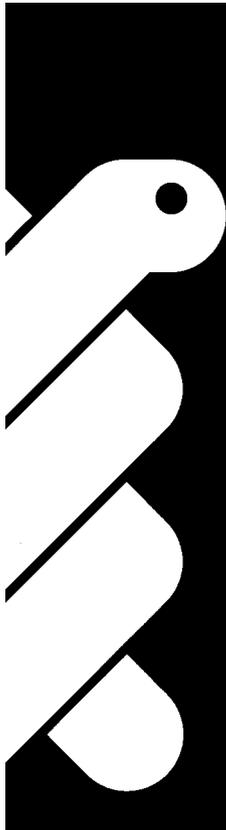
Vous avez expliqué à la patiente que toute grossesse s'accompagne d'un risque de malformation majeure estimé à 3 % qui ne semble pas être augmenté par la prise de faibles doses d'aspirine (≤ 150 mg). Vous avez aussi rassuré la patiente sur le fait que l'aspirine à faible dose a peu d'effets nocifs.

DE FAIBLES DOSES d'aspirine prises pendant la grossesse ne sont nocives ni pour la mère ni pour le fœtus et sont certainement indiquées chez certaines patientes. Cependant, il faudrait préciser le profil exact des patientes ayant une prédisposition pour l'hypertension de la grossesse avec protéinurie qui pourraient en bénéficier. De plus, il faut rappeler que l'utilisation d'AAS chez la femme enceinte a un but prophylactique et non thérapeutique, puisqu'on la

recommande dans le but de réduire l'incidence de l'hypertension de la grossesse et de ses complications périnatales, telles que le retard de croissance intra-utérine. Rappelons aussi que l'AAS ne doit pas être utilisé à doses élevées après 28 semaines de grossesse, étant donné les risques possibles pour le fœtus. ❧

Références

1. Streissguth AP, Treder RP, Barr HM. Aspirin and acetaminophen use by pregnancy women and subsequent child IQ and attention decrements. *Teratology* 1987; 35 (2) : 211-5.
2. Palmisano PA, Cassidy G. Salicylate exposure in the perinate. *JAMA* 1969; 209 : 556-8.
3. Forfar J, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14 : 632-42.
4. Finnigan D, Burry AF, Smith IDB. Analgesic consumption in an antenatal clinic survey. *Med J* août 1974; 1 : 761-2.
5. Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1976; 2 : 335-7.
6. Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976; 1 : 1373-5.
7. Hill RM, Craig JP, Chaney MD. Utilization of over-the-counter drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 20 : 381-94.
8. Harrison K, Thomas I, Smith I. Analgesic use during pregnancy. *Med J Aust* 1978; 2 : 161.
9. Bodendorfer TW, Briggs GG, Gunning JE. Obtaining drug exposure histories during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135 : 490-4.
10. Acetylsalicylic acid (Reprotax document). In: Heitland G & Hurlbut KM (eds): Reprosisk(R) System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [September 2002]).
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 6^e éd. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins 2002; 91-9.
12. Levin DL, Mills LJ, Parkey M. Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe. *J Pediatr* 1979; 94 (4) : 647-50.
13. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996; 97 (5) : 658-63.
14. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58 (5 suppl) : 52s-6s.
15. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 74 : 551-7.
16. Caritis S, Sibai B, Hauth J. Low-dose of Aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338 : 701-5.
17. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322 (7282) : 329-33.
18. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P. NSAIDs: Maternal and fetal consideration. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28 : 141-7.
19. Collaborative low-dose aspirin study in pregnancy. Collaborative Group: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia. *Lancet* 1994; 343 : 619-29.
20. Shehata HA, Nelson-Piercy C, Khamashta MA. Management of pregnancy in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1^{er} août 2001; 27 (3) : 643-59.
21. Silver R, MacGregor SN, Sholl JS. Comparative trial of prednisolone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 : 1411-7.
22. Balasch J, Carmona F, Lopez-Soto A. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8 : 2234-9.
23. Farguharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome and pregnancy: a controlled treatment trial. *J Obstet Gynecol* 2001; 21 (Suppl 1) : S22.
24. Kuttah WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss-treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin along. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 : 1584-9.
25. Rai R, Cohen H, Dave M. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314 : 253-7.



PROGRAMME D'AIDE AUX MÉDECINS DU QUÉBEC

POUR MÉDECINS ET RÉSIDENTS AUX PRISES AVEC UN PROBLÈME

- DE CONSOMMATION ABUSIVE D'ALCOOL OU DE DROGUES,
- DE SANTÉ MENTALE,
- D'ORDRE SEXUEL DANS LA RELATION MÉDECIN-PATIENT.

Vous êtes aux prises avec un problème de cet ordre?

Vous êtes un membre de la famille, un collègue de travail, un chef de service ou de département, ou le DSP d'un médecin ou d'un résident aux prises avec un de ces problèmes?

Vous cherchez de l'aide?

Communiquez avec le Programme d'aide aux médecins du Québec.

**1 800 387-4166
(514) 397-0888**

Service personnalisé et confidentiel.