

ASPIRINE ET GROSSESSE

D. Benhamou. Département d'Anesthésie-Réanimation Université Paris-Sud, 78, rue Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

1. ASPECTS OBSTETRICAUX

1.1. PRE-ECLAMPSIE

Cette maladie est caractérisée par un défaut de la seconde invasion trophoblastique du placenta par les cellules du trophoblaste extravilleux qui survient normalement au début du second trimestre de la grossesse [1]. Il en résulte un déséquilibre de la balance prostacycline/thromboxane A_2 (PGI_2/TXA_2) qui conduit à une vasoconstriction et à une agrégation plaquettaire placentaire responsable d'ischémie et de souffrance fœtale.

L'aspirine, lorsque administrée avant cette seconde invasion trophoblastique peut limiter cette cascade anormale car elle inhibe plus efficacement l'activité de la cyclo-oxygénase des plaquettes que celles des cellules endothéliales et par là même favorise la restauration du rapport PGI_2/TXA_2 . Les études cliniques ont bien démontré l'efficacité de l'aspirine dans la prévention de la pré-éclampsie [2] mais dans des conditions d'utilisation précises. En effet, les études ayant inclus des femmes sans risque particulier ou des femmes à faible risque n'ont pu démontrer d'avantage à une administration systématique d'aspirine. En revanche, lorsque des antécédents importants (antécédent de pré-éclampsie sévère et précoce, de retard de croissance intra-utérin) sont notés, la prévention par l'aspirine permet d'obtenir des résultats significatifs sur le plan clinique sans d'ailleurs générer de surcroît de risque maternel. Ces résultats avaient été notés dès 1985 et confirmés en 1991 par l'étude française EPREDA [3]. Quelques incertitudes persistent concernant ce traitement même si l'analyse de la littérature suggère des réponses.

Quelle est la dose d'aspirine efficace ? Bien qu'il n'existe aucune étude ayant évalué plusieurs doses, il est aujourd'hui suggéré qu'au moins 100 mg par 24 heures soient nécessaires. En effet, la plupart des études ayant utilisé 60 à 80 mg ont obtenu des résultats négatifs alors que celles ayant utilisé 160 mg par exemple ont donné des résultats positifs.

A quel terme faut-il débiter le traitement ? Là encore, il n'existe pas de réponse définitive mais les données physiopathologiques (période de la seconde invasion trophoblastique) ainsi que les études cliniques suggèrent clairement que le traitement doit être débuté avant 14 à 15 semaines (au mieux vers 8 à 9 semaines) et qu'en tout cas débiter au-delà de 20 semaines est inefficace. Les anomalies du doppler des artères

utérines vers 20 semaines doivent-elles faire entreprendre un traitement par aspirine ? Cette question reste débattue en raison des résultats contradictoires des études cliniques, mais la mise en route dans ce contexte d'un traitement par aspirine ne constituerait pas une faute. Il semble à peu près certain que la poursuite d'un traitement par aspirine au-delà de 35 semaines est sans utilité.

12. SYNDROME DES ANTICORPS ANTI-PHOSPHOLIPIDES

Dans cette indication, l'association aspirine-héparine de bas poids moléculaire (HBPM) constitue la référence la plus efficace et en tout cas supérieure à l'emploi de l'aspirine seule ou de l'utilisation des corticoïdes seuls ou en association [4]. En revanche, l'efficacité d'une HBPM seule n'a pas encore été testée.

2. PROBLEMES ANESTHESIQUES

La principale question qui se pose à l'Anesthésiste dans ce contexte est celui de l'emploi de l'anesthésie locorégionale.

La question est particulièrement pertinente lors de la pré-éclampsie car l'analgésie-anesthésie locorégionale présente alors des avantages spécifiques. Au cours du travail, elle améliore la perfusion placentaire [5], diminue la douleur maternelle, diminue le taux de catécholamines et permet d'obtenir une bonne stabilité hémodynamique en réduisant le risque d'élévation tensionnelle [6]. Les bénéfices sont obtenus sans contrepartie obstétricale ou maternelle : en effet le taux de césarienne, pour souffrance fœtale aiguë ou pour stagnation du travail n'est pas augmenté, et le risque d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance rénale aiguë est similaire à celui observé chez des pré-éclamptiques ne recevant pas d'analgésie locorégionale [7]. Au cours de la césarienne, l'anesthésie locorégionale évite l'intubation trachéale et ses risques associés (hypoxie et intubation difficile, poussée hypertensive et hémorragie intracrânienne) [8]. Récemment, plusieurs études ont démontré la faisabilité de l'emploi de l'anesthésie locorégionale (y compris de la rachianesthésie) dans la césarienne pour pré-éclampsie [9-11].

La question est difficile car la fréquence des accidents hémorragiques péri-médullaires est faible :

- Parce que le risque est réellement faible.
- Et/ou parce que les attitudes précautionneuses des praticiens ont jusqu'ici permis de limiter le risque [12].

21. LE RISQUE EST-IL FAIBLE ?

De nombreux arguments plaident dans ce sens. Vandermeulen et al en 1994 [12] ont présenté une revue exhaustive de la littérature publiée depuis plus de 80 ans et n'ont retrouvé que deux cas d'hématome péri-dural ou rachidien chez des patients sous aspirine. En milieu non obstétrical, trois études ont évalué le risque de cette association. Benzon et al [13] ont rapporté une série de blocs locorégionaux (péridurale dans 97 % des cas, 239 sur 246) chez des patients ingérant des doses variées d'aspirine depuis un temps variable. Les patients ayant un temps de saignement (TS) très allongé (supérieur à 10,5 minutes, normale haute : 9 min) étaient exclus d'emblée et n'avaient pas d'anesthésie locorégionale.

Ces auteurs ne rapportaient aucune complication neurologique dans le groupe de patients ayant une ALR et un temps de saignement modérément allongé. De même, Horlocker et al dans deux évaluations successives, l'une rétrospective (441 patientes dont 209 sous aspirine), l'autre prospective (418 patientes dont 193 sous aspirine) ne retrouvent aucune complication neurologique chez des patients recevant un traitement anti-agrégant plaquettaire et opérés de chirurgie orthopédique sous ALR [14, 15].

En obstétrique, l'absence de rôle favorisant le risque hémorragique péri-médullaire de l'aspirine a également été suggérée par plusieurs études. Des petites séries existent dans la littérature rapportant l'emploi de l'ALR sans complication dans des pré-éclampsies sévères avec hémostase normale et sans emploi concomitant d'aspirine [10, 16, 17]. Dans la grande étude CLASP, un nombre important de femmes randomisées dans le groupe aspirine (n = 4 683) ont reçu une analgésie péridurale pour le travail (n = 1 422) et aucune n'a eu de complication neurologique [18]. De même, le groupe de Sibai n'a pu mettre en évidence des complications chez les patientes ayant reçu de l'aspirine [19] dans une grande étude randomisée ayant évalué 891 patientes ayant reçu une péridurale (dont environ la moitié randomisée dans le groupe aspirine).

Enfin des opinions fortes d'experts ont été publiées suggérant que l'emploi de l'ALR en présence d'un traitement concomitant par aspirine était sans danger reconnaissable [20].

22 POURQUOI UNE ATTITUDE PRÉCAUTIONNEUSE DES PRATICIENS ?

Ici aussi de nombreux arguments de poids variable peuvent être proposés.

Tout d'abord, on peut certes considérer que si l'incidence des complications neurologiques post-ALR en présence d'un traitement pas aspirine est extrêmement faible, il n'est cependant pas nul. Depuis la publication de Vandermeulen en 1994 [12], au moins 1 cas a été publié décrivant une telle complication [21]. Il faut aussi reconnaître les limitations importantes des études obstétricales et non obstétricales quant à leur capacité de répondre à la question posée. Les études non obstétricales citées ci-dessus n'ont à peine inclus que 500 patientes recevant de l'aspirine et ayant eu ultérieurement une ALR. De si faibles nombres ne permettent en aucun cas de considérer que le risque est réellement nul [22]. Dans l'étude CLASP, certes plus de 4 000 patientes ont été incluses dans le bras aspirine, mais en raison de l'arrêt prématuré du traitement dans de nombreux cas, il n'y eut en réalité que 981 patientes chez lesquelles une péridurale était réalisée avec un traitement par aspirine arrêté moins d'une semaine auparavant et 711 avec un traitement par aspirine dont la dernière dose avait été absorbée moins de 24 heures auparavant. Des résultats non publiés de l'étude CLASP ont, par ailleurs, suggéré à partir de l'absence de modification des dosages intermédiaires métaboliques des prostaglandines que l'adhésion au traitement de nombreuses femmes était incertaine [23]. Dans plusieurs études obstétricales [15] et non obstétricales [13], les médecins décidant de la réalisation de la ponction avaient connaissance des résultats du temps de saignement, excluant donc les patientes ayant un résultat très anormal.

L'aspirine elle-même produit des modifications significatives de l'agrégabilité plaquettaire [24, 25] dont la cinétique n'est que partiellement mesurable par le TS et ces anomalies de l'hémostase viennent se surajouter à celle induites par la grossesse et par la pré-éclampsie. La grossesse se traduit en effet par une coagulation intra-vasculaire disséminée «compensée» avec une augmentation des taux de facteurs de coagulation ainsi qu'une activité fibrinolytique accrue et une tendance à la consommation des plaquettes [26]. A cette hyperactivité de la coagulation au cours de la grossesse normale sont ajoutées des anomalies d'agrégation plaquettaire spécifiques de la pré-éclampsie [27, 28]. A ces anomalies liées à la pathologie et au traitement par l'aspirine, il faut ajouter le risque potentiel lié à l'emploi d'autres thérapeutiques utilisées dans ce contexte. C'est ainsi que le sulfate de magnésium (MgSO₄), utile en particulier dans la prévention secondaire de l'éclampsie, est un agent qui possède une activité anti-agrégante plaquettaire [29]. Comment dans ce contexte juger précisément de l'importance de l'altération de l'hémostase et donc du risque lié à un geste invasif ? On peut résumer

une longue littérature sur les examens para-cliniques en disant que le temps de saignement (TS) n'est pas prédictible de risque hémorragique [30] et que l'évaluation des fonctions plaquettaires ne peut apporter de réponse clinique en raison de la difficulté technique des tests.

Les défenseurs de cette attitude restrictive suggèrent enfin que la rareté des complications est liée à cette attitude précautionneuse : un exemple récent d'augmentation brutale du taux de complications neurologiques post-ALR peut être trouvé dans l'emploi libéral fait aux USA des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) à doses «prophylactiques» plus élevées que celles préconisées dans les recommandations européennes [31]. Le respect dans les protocoles européens des doses les plus faibles possibles est associé à une fréquence très rare des complications neurologiques post-ALR [32]. En revanche, la non prise en compte par les protocoles américains du risque hémorragique potentiel des HBPM a conduit à des choix de doses élevées rapidement responsables de désastres neurologiques. «Primum non nocere» est là l'expression médicale classique du principe de précaution, si souvent utilisé dans notre société d'exclusion du risque.

CONCLUSION

En pratique, on peut proposer les commentaires suivants :

La recommandation la plus importante paraît être de s'assurer que la prescription d'aspirine a été réalisée dans le strict respect des indications actuelles (schématiquement, antécédents majeurs). En effet si ces indications ont été respectées, le problème ne doit se poser que de façon exceptionnelle car, d'une part, l'incidence des situations dans lesquelles l'aspirine a réellement une utilité prouvée est très faible, et d'autre part, ne se pose qu'en cas d'accouchement survenant avant 35 semaines d'aménorrhée (terme où l'aspirine doit probablement être arrêtée car sans effet bénéfique au-delà). On remarque d'ailleurs que l'analyse de littérature suggère en revanche un bénéfice plus important lorsque l'aspirine est débutée avant 12 à 16 semaines [33]. Lors des colloques communs avec les obstétriciens, les anesthésistes doivent insister sur la nécessité du respect des indications. A un terme précoce, il s'agit volontiers de pathologies sévères, d'aggravation rapide avec des troubles de l'hémostase liés à la pré-éclampsie (avec ou sans HELLP) qui de toute façon contre-indiquent la réalisation d'une ALR.

L'ALR est inacceptable lorsqu'il existe simultanément une anomalie de l'hémostase ou lors de l'emploi d'un autre produit altérant potentiellement l'hémostase (exemple : héparine).

Dans les rares cas où la réalisation d'une ALR peut être envisagée alors que la prise d'aspirine est, soit encore en cours, soit très récemment arrêtée, il est difficile de formuler des recommandations. On peut avec Wildsmith et McClure dire que «pour le moment il n'y a pas de fait, il n'y a que des opinions» [34]. L'ALR est probablement acceptable :

- si le délai entre l'arrêt de l'aspirine et la ponction est \geq à 3 jours [35],
- si le risque lié à une anesthésie générale est majeur, notamment si le risque d'intubation difficile est présent.

Dans les autres cas (rappelons que ces situations doivent être exceptionnelles), la décision doit être une décision locale, si possible en présence de l'équipe afin de déterminer si le risque paraît supérieur au bénéfice ou inversement. Rappelons également que dans notre pays, prévaut volontiers la notion de principe de précaution.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Zhou Y, Damsky CH, Fischer SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblast to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64
- [2] Collins R. Antiplatelet agents for IUGR and preeclampsia. In: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP eds. *Pregnancy and childbirth module n°04000*, 1994. Cochrane Updates on disk, Oxford Update Software, issue 1
- [3] Uzan S, beaufils M, Bréart G et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337:1427-31
- [4] Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119(1 Suppl):122S-131S
- [5] Jouppila P, Jouppila R, Hollmen A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*, 1982;59:158-61
- [6] Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE. Severe pre-eclampsia: hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1986;65:31-6
- [7] Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, Sibai BM, Lindheimer M, Van Dorsten JP, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Paul R, Miodovnik M, meis PJ, Yhurnau GR, Dombrowski MP, McNellis D, Roberts JM. Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 1999;181:1096-101
- [8] Hodgkinson R, Husain FJ, Hayashi RH. Systemic and pulmonary blood pressure during caesarean section in parturients with gestational hypertension. *Can Anaesth Soc J*, 1980;27:389-94
- [9] Hood DD, Curry R. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients. *Anesthesiology*, 1999;90:1276-82
- [10] Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1995;86:193-9
- [11] Patel SM, Amuzu J, D'Cruz AM, Hopwood M. How hypotensive do pregnancy induced hypertensive (PIH) parturients get with spinal anesthesia for c-section ? SOAP meeting abstracts, 1997:49
- [12] Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermynen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1994;79:1165-77
- [13] Benzon HT, Brunner EA, Vaisrub N. Bleeding time and nerve blocks after aspirin. *Regional Anesthesia*, 1984;9:86-89
- [14] Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1990;70:631-4
- [15] Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, Wong GY. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*, 1995;80:303-9
- [16] Crosby ET. Obstetrical anaesthesia for patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Can J Anaesth*, 1991;38(2):227-33
- [17] Ramanathan J, Coleman P, Sibai B. Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress response to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. *Anesth Analg*, 1991;73:772-9
- [18] Clasp (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *The Lancet*, 1994;343:619-29
- [19] Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal - neonatal bleeding complications. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1553-7
- [20] Urmey WF, Rowlingson J. Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1998;23(Suppl 2):146-51
- [21] Pryle BJ, Carter JA, Cadoux-Hudson T. Spinal subdural haematoma following dural puncture with a 25 G pencil point needle at T12-L1 in a patient taking aspirin. *Anaesthesia* 1996;51:263-5

- [22] Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports; *Regional Anesthesia and Pain Medicine*,1998;23(Suppl 2):183-9
- [23] Bremer H. Aspirin in pregnancy. *Aspirin abstracts* 1996,16;5-7
- [24] Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *New Engl J Med* 1994;330:1287-94
- [25] Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1995;108:247S-257S
- [26] Pillay M. Platelets and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:201-4
- [27] Kelton JG, Hunter DJS, Neame PB. A platelet function defect in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1985;65:107-9
- [28] Ramanathan J, Sibai BM, Chauhan D. Correlation between bleeding times and platelet counts in women with preeclampsia undergoing cesarean section. *Anesthesiology* 1989;71:188-91
- [29] Fuentes A, Rojas A, Porter KB, Saviello G, O'Brien WF. The effect of magnesium sulfate on bleeding time in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,1995 ;173 :1246-9 26
- [30] Channing Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*,1990;16(1)1-20
- [31] Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Regional Anesthesia and pain Medicine*,1998;23:164-77
- [32] Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*,1998;23:178-82
- [33] Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *The Cochrane database of systematic reviews. The Cochrane Library* 2000, Issue 4
- [34] Wildsmith JAW, McClure JH. Aspirin, bleeding time and central neural block. *Br J Anaesth*,1993;70:112
- [35] Sonksen JR, Kong KL, Holder R. Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers. *Br J Anaesth*, 1999;82:360-5