

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Que reste-t-il des indications de l'aspirine en cours de grossesse ?

E. CLOUQUEUR ^{1a}, D. SUBTIL ^{1a, 2}, G. ROBIN ^{1b}, V. TSATSARIS ³
(Lille, Paris)

Résumé

Position du problème : l'aspirine à faible dose est utilisée dans de nombreuses indications en gynécologie-obstétrique : prévention des pathologies vasculaires de la grossesse, prévention des fausses couches spontanées à répétition - avec ou sans syndrome des anticorps anti-phospholipides, effet « pro-implantatoire » en assistance médicale à la procréation (AMP). Cependant, la preuve formelle de l'intérêt de l'aspirine dans ces différentes indications n'a pas été établie. À la lumière des dernières études et méta-analyses publiées, nous avons tenté de définir les indications établies de l'aspirine au cours de la grossesse.

Méthode : revue de la littérature et des méta-analyses disponibles.

- 1 - CHU de Lille - Université Lille Nord de France - 2 avenue Oscar Lambret - 59037 Lille cedex
- 1a - Clinique d'obstétrique
- 1b - Service de gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction
- 2 - Hôpital Cochin - INSERM - UMR S953 - Recherches épidémiologiques sur la santé périnatale et la santé des femmes - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75014 Paris
- 3 - Maternité Port-Royal - Groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul - INSERM U767 - Fondation PremUP - 123 boulevard de Port-Royal - 75014 Paris

Correspondance : elodie.clouqueur@chru-lille.fr

Résultats/conclusions : l'aspirine n'a fait la preuve de son efficacité ni pour prévenir les fausses couches spontanées à répétition, ni pour améliorer le taux d'implantation embryonnaire lors des fécondations in vitro. Par contre, elle permet de réduire d'environ 10 % le risque de prééclampsie. Même s'il n'existe pas d'augmentation significative du risque hémorragique, il est raisonnable de réserver la prescription préventive d'aspirine aux patientes présentant un risque élevé de prééclampsie : antécédents de prééclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome, de retard de croissance intra-utérin sévère et précoce et de mort in utero dans un contexte vasculaire, antécédents personnels de syndrome des anticorps anti-phospholipides. En revanche, il ne semble pas souhaitable de proposer l'aspirine à faible dose aux nullipares sans antécédent, aux patientes aux antécédents d'hypertension artérielle préexistante à la grossesse ou aux patientes présentant des dopplers utérins pathologiques. Enfin, le cas des patientes aux antécédents de diabète préexistant à la grossesse ou de maladie rénale reste discuté, le bénéfice de l'aspirine étant possible mais non significatif sur le plan statistique.

Mots clés : aspirine, grossesse, prééclampsie, fausse couche spontanée, retard de croissance intra-utérin, hypertension artérielle, syndrome des anticorps anti-phospholipides, assistance médicale à la procréation

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Élodie Clouqueur, Damien Subtil, Geoffroy Robin, Vassilis Tsatsaris, déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un anti-agrégant plaquettaire de faible coût, qui est utilisée à faible dose depuis les années 80 pour prévenir les accidents artériels cérébraux et coronariens. De nombreuses situations pathologiques de la grossesse étant en partie causées par un état d'hypercoagulabilité, les gynécologues obstétriciens ont tenté de prévenir ceux-ci en prescrivant à leur tour de l'aspirine à faible dose à leurs patientes « à risque ». Il s'agissait des patientes ayant présenté une pathologie vasculaire de la grossesse comme la

prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), l'hypertension artérielle gravidique, des patientes ayant des antécédents personnels d'hypertension artérielle, d'accident vasculaire cérébral, des patientes présentant une pathologie auto-immune telle que le syndrome des anticorps anti-phospholipides (en association avec de l'héparine) afin de prévenir la survenue de fausses couches spontanées, puis toutes les patientes présentant des fausses couches spontanées à répétition inexplicables. Enfin, l'aspirine est parfois utilisée en assistance médicale à la procréation dans le but d'optimiser les chances d'implantation au cours d'une fécondation *in vitro* (FIV) et chez les patientes présentant une grossesse obtenue par don d'ovocyte, qui ont un risque augmenté de développer une pathologie vasculaire. L'apparente innocuité et le faible coût du traitement par aspirine à faible dose ont probablement contribué à l'élargissement progressif de ses indications avant l'établissement formel de son efficacité. Cependant, de nombreuses études nous permettent à présent d'évaluer les bénéfices réels apportés par 30 années de prescription d'aspirine dans ces différentes indications.

1. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'UTILISATION DE L'ASPIRINE

Il est supposé que l'aspirine agit préventivement sur les pathologies vasculaires de la grossesse via deux voies : l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et un effet sur la fonction trophoblastique.

Les phénomènes conduisant à l'agrégation des plaquettes entre elles passent par deux boucles d'amplification que sont les boucles du thromboxane A₂ (TxA₂) et de l'adénosine diphosphate (ADP). L'aspirine agit en bloquant la synthèse du TxA₂ des plaquettes via l'inhibition de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) [1]. En effet, elle est un inhibiteur irréversible relativement sélectif de la cyclo-oxygénase (COX)-1. Bien que la demi-vie du produit soit de seulement 15 à 20 minutes, l'aspirine inactive de manière irréversible la COX-1 et son effet dure toute la vie de la plaquette, soit environ 10 jours. De plus, le produit de dégradation de l'aspirine, le salicylate, inhibe également les cyclo-oxygénases. L'aspirine diminue ainsi les phénomènes de thrombose dans la chambre intervillieuse et favorise les échanges entre la circulation maternelle et fœtale. L'effet anti-agrégant plaquettaire intervient également au niveau de l'endothélium des artères spiralées en diminuant les phénomènes de thromboses favorisés par les lésions

d'athéromatose aiguë. En prescrivant précocément l'aspirine à faible dose, on tente donc de réduire en partie au moins l'ensemble des phénomènes résultant des thromboses veineuses ou artérielles utéro-placentaires.

Par ailleurs, l'aspirine semble également avoir un effet sur la fonction trophoblastique. Cet effet est clair sur les fonctions du trophoblaste villositaire (diminution de l'apoptose, maintien de l'activité endocrine), mais il n'est pas évident que l'aspirine puisse réguler le processus d'invasion trophoblastique [2-4].

2. RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE L'ASPIRINE

L'utilisation d'aspirine à long terme, même à faible dose, peut entraîner la survenue d'ulcère gastrique [5] et est associée à la survenue d'hémorragies digestives [6].

Dans l'étude ERASME [7], testant l'efficacité de la prescription d'aspirine à faible dose pour prévenir la survenue d'une prééclampsie dans une population de nullipares sans autre facteur de risque, des effets indésirables rapportés au traitement ont plus souvent été observés dans le groupe aspirine que dans le groupe placebo (19,5 % *versus* 15,8 %, RR = 1,23 [IC 1,06-1,43]). Il s'agissait le plus souvent de troubles hémorragiques mineurs (épistaxis, métrorragies, hémorragies digestives minimales : 11,6 % *versus* 9,3 %, RR = 1,25 [IC 1,03-1,54]). En ce qui concerne les complications hémorragiques majeures (hémorragies de la délivrance, hématomes rétroplacentaires, anémies maternelles ayant nécessité transfusion), elles ont été augmentées dans les mêmes proportions que les troubles hémorragiques mineurs, mais sans atteindre la significativité statistique (4,6 % *versus* 3,5 %, RR = 1,30 [IC 0,93-1,82])¹. Elles concernaient environ 1 % des patientes traitées (1,1 % [IC - 0,3 ; + 2,4]).

Enfin, si l'aspirine à faible dose (inférieure ou égale à 200 mg/jour) n'a pas d'effet délétère connu chez le fœtus, elle peut entraîner hématomes fœtaux et/ou fermeture du canal artériel *in utero* en cas d'utilisation à dose plus élevée [8].

¹ En considérant que l'arrêt précoce de l'aspirine (programmé à 34 SA dans l'étude ERASME) a pu masquer un excès de risque, et en limitant l'analyse aux patientes qui ont accouché prématurément (< 37 SA), l'augmentation du risque d'hémorragie de la délivrance atteignait la signification statistique (8/117 *versus* 1/104, soit 6,8 % *versus* 1,0 % RR = 7,0 [0,89-55,0] p = 0,039).

3. ASPIRINE ET PRÉVENTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE

L'histoire de la prévention de la prééclampsie par l'aspirine débute schématiquement en France avec la publication de Beaufile, Uzan *et al.* en 1985 [9]. Nous verrons qu'elle a connu des années d'enthousiasme, puis des années de déception.

3.1. L'histoire - La méta-analyse de 2001

Dans les années 1982-1983 paraissent plusieurs études montrant l'efficacité de l'aspirine (300 mg/j) pour prévenir les accidents artériels cérébraux et coronariens [10-12].

En 1985, Beaufile, Uzan *et al.* montrent dans un essai randomisé sans aveugle qu'il existerait un bénéfice à l'association aspirine-dipyridamole chez les femmes enceintes à risque très élevé de prééclampsie (58 % des patientes de l'étude ont au moins un antécédent de décès *in utero*, et 13 % présentent une prééclampsie dans le groupe placebo). L'étude comprend 102 patientes au total : aucune prééclampsie ne survient dans le groupe traité (0/48 *versus* 6/45) dans le groupe non traité ($p < 0,01$). Cette diminution s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de naissances vivantes (48/48 *versus* 40/45) dans le groupe traité.

Dans les cinq années suivantes (1986-1991), d'autres essais étudiant l'aspirine à faible dose sont menés, et leurs résultats sont enthousiasmants [13-17]. En 1991, Imperiale *et al.* montrent dans une méta-analyse réalisée avec l'équipe d'Oxford que la prescription d'aspirine à faible dose est associée à une réduction importante de l'incidence de l'hypertension artérielle gravidique (RR = 0,35 [IC 0,22-0,55]), et de manière plus modérée et non significative, des décès périnataux (RR = 0,88 [IC 0,32-2,46]). Cette méta-analyse rassemble 6 essais et 394 patientes au total [18].

Les onze années suivantes (1992-2003) sont celles de la « déception » car l'aspirine est pratiquement testée chez tous les types de femmes enceintes - à haut ou à bas risque - et la plupart des essais ne montrent pas de bénéfice « statistiquement significatif » à la prescription d'aspirine. Parmi ceux-ci, huit sont des essais très larges (plus de 1 000 patientes incluses) [7, 19-25]. Les indications du traitement y sont variées : nullipares non sélectionnées [7, 22, 24], patientes hypertendues [21, 23], antécédent de prééclampsie [20, 21, 23], diabète insulino-dépendant [21,

23], grossesse multiple [23], patientes « suffisamment à risque de prééclampsie ou de RCIU pour envisager l'utilisation d'aspirine, mais sans indication ni contre-indication claire à son utilisation » [20, 21], « toute patiente se présentant entre 12 et 32 SA à la consultation » [25]. L'âge gestationnel à l'inclusion est variable, et la limite supérieure est fixée au second trimestre pour quatre études (limite fixée à 20 [7], 22 [22], 25 [19] et 26 semaines d'aménorrhée (SA) [23]), et à 32 SA pour les quatre autres [20, 21, 24, 25].

Les résultats de ces essais sont décevants et l'efficacité de l'aspirine est remise en cause dès 1993 [19, 20]. Au total, la méta-analyse menée en 2001 par l'équipe d'Oxford [26] recense 84 études comparatives concernant l'aspirine à faible dose et la grossesse en quinze ans : 39 satisfont aux critères de qualité nécessaires pour être inclus dans une méta-analyse [27], et rassemblent 30 563 patientes (avec des effectifs très variables, puisque le plus petit essai comportait 10 patientes, et le plus large 7 974 patientes). Certes, la méta-analyse montre un bénéfice significatif à la prescription d'aspirine à faible dose (Tableau 1), mais le bénéfice apparaît beaucoup plus faible que celui qui était attendu dans les premières études, avec une réduction du risque de 15 % [IC 8-22]. Il est alors envisagé de recourir à la mise en commun de toutes les données individuelles afin de savoir si une analyse plus fine des données pourrait permettre de repérer un ou plusieurs sous-groupes au sein desquels l'aspirine serait efficace.

3.2. La méta-analyse avec TID (traitement individuel des données) (2006)

Il s'agit d'une méta-analyse réalisée à partir des données individuelles de tous les essais concernant l'aspirine à faible dose étudiée contre placebo pendant la grossesse (« IPD meta-analysis » pour Individual Patient Data meta-analysis). Trois années de travail ont été nécessaires pour ce travail rassemblant 31 études regroupant 32 217 patientes incluses dans des essais de prévention primaire [28]. En fonction des issues analysées, les auteurs disposaient d'un nombre d'essais allant de 9 à 26 et d'un nombre de patientes entre 7 413 et 30 822. Pour les fondateurs de l'épidémiologie moderne, ce type de méta-analyse constitue le « mètre-étalon » des méta-analyses dans la mesure où il permet d'avoir suffisamment de temps pour s'affranchir des biais de publications (accès aux essais négatifs non publiés, en particulier), d'avoir accès aux individus pour lesquels les données sont manquantes, de vérifier le caractère réellement équilibré (randomisé) des traitements,

Tableau 1 - Méta-analyse des essais randomisés concernant le risque de prééclampsie selon le niveau de risque des patientes à l'inclusion [23]

1- Études avec patientes à risque modéré			
Étude	AAP n/N	Témoins n/N	RR de pré-éclampsie, IC 95 %
Australie 1996	4/52	7/50	0,55 [0,17-1,76]
Autriche 1992	0/22	6/19	0,07 [0,00-1,11]
Barbade 1998	40/1 819	46/1 822	0,87 [0,57-1,32]
Brésil 1996	32/476	30/494	1,11 [0,68-1,79]
Chine 1996	4/40	12/44	0,37 [0,13-1,05]
Chine 1999	3/118	7/75	0,27 [0,07-1,02]
CLASP 1994	267/3 992	302/3 982	0,88 [0,75-1,03]
Colorado 1993	6/48	9/42	0,58 [0,23-1,50]
EPREDA 1991	5/156	8/73	0,29 [0,10-0,86]
Finlande 1997	4/13	2/13	2,00 [0,44-9,08]
Israël 1994	0/24	2/23	0,19 [0,01-3,80]
Italie 1993	12/497	9/423	1,13 [0,48-2,67]
Jamaïque 1998	215/3 023	189/3 026	1,14 [0,94-1,38]
Pays-Bas 1986	0/23	7/23	0,07 [0,00-1,10]
Afrique du Sud 1988	4/30	4/14	0,47 [0,14-1,60]
Tanzanie 1995	0/64	6/63	0,08 [0,00-1,32]
Royaume Uni 1990	1/48	10/52	0,11 [0,01-0,81]
Royaume Uni 1995	5/58	7/60	0,74 [0,25-2,20]
États-Unis 1993	5/302	17/302	0,29 [0,11-0,79]
États-Unis 1993	69/1 485	94/1 500	0,74 [0,55-1,00]
Thaïlande 1996	9/651	19/697	0,51 [0,23-1,11]
Sous-total (IC 95 %)	685/12 941	793/12 797	0,85 [0,77-0,94]
2- Études avec patientes à risque élevé			
Étude	AAP n/N	Témoins n/N	RR de pré-éclampsie, IC 95 %
Australie 1997	5/58	5/50	0,86 [0,26-2,81]
Finlande 1993	9/97	11/100	0,84 [0,37-1,95]
France 1985	0/48	6/45	0,07 [0,00-1,25]
France 1990	1/46	4/45	0,24 [0,03-2,10]
Israël 1989	1/34	7/31	0,13 [0,02-1,00]
Italie 1999	18/103	21/104	0,87 [0,49-1,53]
Japon 1999	5/20	12/20	0,42 [0,18-0,96]
Pays Bas 1989	0/5	1/5	0,33 [0,02-6,65]
Russie 1993	1/31	3/33	0,35 [0,04-3,23]
États-Unis 1994	3/24	5/25	0,62 [0,17-2,33]
États-Unis 1998	231/1 254	254/1 249	0,91 [0,77-1,06]
Zimbabwe 1998	17/113	23/117	0,77 [0,43-1,35]
Sous-total (IC 95 %)	290/1 802	349/1 791	0,83 [0,72-0,95]
Total	975/14 743	1 142/14 588	0,85 [0,78-0,92]
AAP = anti-agrégant plaquettaire ; RR = risque relatif ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %			

de mieux sélectionner les essais selon leur niveau de validité, de regrouper réellement les patientes ayant le même niveau de risque au travers des différents essais (exemple : regrouper les grossesses gémellaires ou les patientes insuffisantes rénales de tous les essais).

En se reportant au tableau 2, on verra que ces résultats montrent une réduction significative de 10 % du risque de prééclampsie chez les femmes qui ont pris de l'aspirine à faible dose à visée préventive au cours de la grossesse (RR = 0,90 CI 95 % [0,84-0,97]), une diminution significative de 10 % du naître avant 34 SA (RR = 0,90 CI 95 % [0,83-0,98]), une diminution significative de 10 % du risque d'avoir un enfant très petit pour l'âge gestationnel (< 3^e percentile), ainsi qu'une diminution - non significative - de 9 % du risque de décès fœtal ou néonatal avant la sortie d'hôpital. Au total, une diminution significative de 10 % du risque de grossesse compliquée par un accouchement avant 34 SA, un poids de naissance < 3^e percentile, un décès périnatal, ou une prééclampsie maternelle (RR = 0,90 CI 95 % [0,85-0,96]).

Ces résultats montrent en outre que l'aspirine à faible dose ne semble avoir aucun effet néfaste pour le fœtus ou le nouveau-né, mais que pour la mère en revanche, il existe une possibilité théorique que l'aspirine ait des effets indésirables - même si aucun n'a atteint la significativité statistique. En ce qui concerne les hémorragies du post-partum, ce risque est augmenté de 6 %, à la limite de la significativité statistique RR = 1,06 [1,00-1,13]. Cet excès concernerait environ 1/118 patientes traitées (Tableau 2). En ce qui concerne les hématomes rétroplacentaires, l'augmentation est non significative mais atteint 13 % (RR = 1,13 [0,87-1,48]). Cet excès de risque, s'il existait, serait très faible (de l'ordre de 1/704 patientes traitées).

Les analyses réalisées dans la méta-analyse par TID ont montré en outre une tendance :

- à un bénéfice plus marqué en cas de début avant 20 SA (essais débutés < 20 SA RR = 0,87 [0,79-0,96], essais débutés ≥ 20 SA RR = 0,95 [0,85-1,06] sans hétérogénéité significative ;
- à un bénéfice plus marqué en cas de dose d'aspirine supérieure ou égale à 75 mg (essais avec dose < 75 mg RR = 0,92 [0,85-0,99], essais avec dose ≥ 75 mg RR = 0,77 [0,61-0,97]).

Elles indiquent un bénéfice apparent à prescrire l'aspirine chez les patientes :

- multipares ayant des antécédents vasculaires chargés (RR = 0,86 [0,77-0,97], NNT = 45), par rapport aux patientes multipares
- sans antécédent, chez qui ce bénéfice n'existe pas (RR = 0,96 [0,82-1,12]) ;

Tableau 2 - Effets de l'aspirine à faible dose d'après une méta-analyse avec TID (traitement individuel de données) [25]

Effet étudié	AAP (n/N)	Témoins (n/N)	Nombre d'essais	Effet	RR (CI 95 %)	NNT
prééclampsie (global)	1 221/15 481	1 340/15 341	24	10 %	0,90 [0,84-0,97] *	118
Naissance avant 34 SA	1 018/15 709	1 111/15 523	26	10 %	0,90 [0,83-0,98] *	148
Enfant de poids < 3 ^e percentile	568/10 772	624/10 654	20	10 %	0,90 [0,81-1,01]	171
Décès foetal ou néonatal	484/15 412	524/15 260	23	9 %	0,91 [0,81-1,03]	341
Acc < 34 SA, poids < 3 ^e percentile, décès périnatal ou prééclampsie	1 552/8 684	1 716/8 698	13	10 %	0,90 [0,85-0,96] *	54
Hématome rétroplacentaire	115/12 213	97/12 130	16	13 %	1,13 [0,87-1,48]	704
Hémorragie anténatale	497/12 996	480/12 296	16	2 %	1,02 [0,90-1,15]	902
Hémorragie du post-partum	1 790/11 662	1 677/11 565	16	6 %	1,06 [1,00-1,13]	118
Hémorragie du nouveau-né	287/14 583	308/14 563	15	7 %	0,93 [0,80-1,09]	681

AAP = anti-agrégant plaquettaire ; RR = risque relatif ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; SA = semaines d'aménorrhée ; * = effet significatif ; NNT = Number needed to treat = nombre de patientes à traiter pour observer l'effet considéré

- aux antécédents de diabète préexistant à la grossesse, même si leur petit nombre empêche probablement la différence d'atteindre la significativité statistique (60/439 *versus* 82/406, RR = 0,76 [0,56-1,04], NNT = 25) ;
- aux antécédents de maladie rénale préexistant à la grossesse, même si leur petit nombre empêche également la différence d'atteindre la significativité statistique (21/240 *versus* 31/210, RR = 0,63 [0,38-1,06], NNT = 17).

Certaines constatations faites par ailleurs sont intéressantes.

- Le bénéfice serait identique chez les patientes ayant une grossesse multiple par rapport à celles ayant une grossesse unique, même si leur petit nombre empêche probablement la différence d'atteindre la significativité statistique (57/544 *versus* 71/577, RR = 0,85 [0,61-1,18]) ; les grossesses uniques étaient 25 fois plus nombreuses (1 114/14 325 *versus* 1 206/14 187, RR = 0,91 [0,84-0,98]).
- L'absence de bénéfice flagrant à prescrire l'aspirine à faible dose chez les patientes aux antécédents d'HTA préexistant à la grossesse (293/1 678 *versus* 295/1 625, RR = 0,97 [0,84-1,12]).
- Chez les patientes nullipares, l'absence de bénéfice à traiter les patientes aux « antécédents personnels chargés » (RR = 0,90 [0,76-1,08]) par rapport aux patientes nullipares sans antécédent (RR = 0,87 [0,75-1,02], NNT = 174).

- L'absence de bénéfice visible de l'aspirine, en termes de prééclampsie, chez les patientes aux antécédents de nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel (RR = 1,05 [0,86-1,28]).
- Un bénéfice plus marqué de l'aspirine dans les essais de plus petite taille. La sélection de ces essais a certainement entraîné un biais de publication dont l'amplitude ne peut être connue. Dans la méta-analyse avec TID, on a pu vérifier que les essais de moins bonne qualité étaient de plus petite taille et montraient des résultats nettement plus en faveur de l'aspirine (essais avec moins de 80 % des données disponibles : en cas de randomisation RR = 0,36 [0,16-0,78] p = 0,01 ; sans randomisation réelle RR = 0,45 [0,25-0,82] p = 0,01).

3.3. Quelle synthèse faire de ces résultats ? Proposition

On peut faire remarquer que les résultats de la méta-analyse avec TID [29] ne sont pas très éloignés des résultats de la méta-analyse classique publiée par Duley dès 2001 [26], puis confirmés par la Cochrane Database en 2007 [28]. On remarquera notamment que l'effet de l'aspirine y apparaît de même amplitude. On notera toutefois que cette diminution de la fréquence de la prééclampsie atteignait environ 15 % dans la méta-analyse classique [26] (Tableau 1), alors qu'elle n'atteint plus que 10 % dans la méta-analyse avec TID [29] (Tableau 2).

Nous proposons de retenir quelques points forts établis par ces méta-analyses.

1. L'aspirine a une efficacité prouvée mais limitée dans la prévention de la prééclampsie (diminution du risque d'environ 10 %). Pour un maximum d'efficacité, le traitement doit être débuté avant 20 SA et doit être supérieur ou égal à 75 mg/j.
2. Il est possible mais non prouvé que l'aspirine ait des effets secondaires : hémorragie du post-partum (augmentation du risque d'environ 1 pour 100), hématome rétroplacentaire (augmentation du risque d'environ 1 pour 1 000).
3. Comme pour tout traitement, les indications proviennent d'une balance bénéfice-risques. Le nombre de patientes à traiter pour éviter une complication (NNT) est faible chez les patientes dont le risque est le plus élevé, ce qui rend le traitement « acceptable » chez ces patientes (même si la diminution du risque n'est que de 10 %). Ceci est illustré par les auteurs de la méta-analyse par TID qui montrent des NNT différents selon le niveau de risque pour

chacune des complications pour lesquelles l'aspirine à faible dose a montré une efficacité (Tableau 3). Le nombre de patientes à traiter par aspirine afin d'éviter une prééclampsie est variable en fonction du sous-groupe de population considéré (Tableau 4). Compte tenu des risques théoriques qui viennent d'être annoncés, on pourrait proposer par exemple qu'un traitement par aspirine soit indiqué dans les situations où le NNT est inférieur ou égal à 100. Avec un NNT égal à 100 (une prééclampsie évitée pour 100 patientes traitées), on aurait les mêmes chances de succès que d'échec - risque d'hémorragie du post-partum (1 %). Ainsi, les indications et les non-indications du traitement par aspirine à faible dose pourraient être celles indiquées dans le tableau 5.

Tableau 3 - Modélisation du nombre de sujets à traiter (NNT) en fonction du niveau de risque de la pathologie que l'on désire éviter, d'après les données de la méta-analyse de 2006 avec traitement individuel des données (TID). Les taux correspondant aux niveaux de risque faible, moyen, fort ont été choisis de manière arbitraire, pour la démonstration [26]

	Risque	Taux	RR [CI 95 %]	NNT
Prééclampsie	Faible	2 %	0,90 [0,84-0,97]	500
	Moyen	6 %		167
	Fort	18 %		56
Accouchement avant 34 SA	Faible	2 %	0,90 [0,83-0,98]	500
	Moyen	10 %		100
	Fort	20 %		50
Décès périnatal	Faible	1 %	0,91 [0,81-1,03]	1 111
	Moyen	4 %		278
	Fort	7 %		159
Bébé petit pour l'AG	Faible	1 %	0,90 [0,81-1,01]	1 000
	Moyen	10 %		100
	Fort	15 %		67
Grossesse avec issue défavorable ^a	Faible	7 %	0,90 [0,85-0,96]	143
	Moyen	15 %		67
	Fort	25 %		40

^a prééclampsie, accouchement avant 34 SA, mort *in utero*, décès néonatal, retard de croissance intra-utérin

3.4. Commentaires

On sait que la prééclampsie a des origines multiples (immuno-logique, mécanique, génétique, thrombotique...). La thrombose n'étant

Tableau 4 - Effet de l'aspirine à faible dose sur le taux de prééclampsie en fonction du sous-groupe traité selon la méta-analyse avec TID (traitement individuel des données) [26]

Sous-groupes	Aspirine n/N	Témoins n/N	RR IC 95 %	NNT
Nullipares avec FDR ^a	195/1 194	212/1 176	0,90 [0,76-1,08]	59
Multipares avec ATCD vasculaire	449/3 116	497/2 991	0,86 [0,77-0,97]	45
ATCD de pathologie rénale	21/240	31/210	0,63 [0,38-1,06]	17
ATCD de diabète	60/439	82/466	0,76 [0,56-1,04]	25
ATCD d'HTA	293/1 678	295/1 625	0,97 [0,84-1,12]	144
ATCD de RCIU non vasculaire	187/1 635	160/1 491	1,05 [0,86-1,28]	-

^a FDR = facteurs de risque, à savoir : pathologie auto-immune, pathologie rénale, HTA chronique, diabète, anomalie des dopplers utérins, ATCD familiaux de prééclampsie, grossesse multiple, ATCD d'HTA gravidique.
 ATCD = antécédents ; HTA = hypertension artérielle ; RCIU = retard de croissance intra-utérin ; RR = risque relatif ; IC 95 % = intervalle de confiance à 95 % ; NNT = number needed to treat

Tableau 5 - Indications du traitement par aspirine à faible dose en prévention de la prééclampsie si on retient les indications pour lesquelles une efficacité est suspectée avec un NNT ≤ 100

Situation clinique	Indication ?	Commentaire
ATCD vasculaire (prééclampsie, HELLP syndrome, HRP vasculaire, RCIU vasculaire, décès <i>in utero</i> vasculaire...)	OUI	NNT = 45
ATCD de diabète préexistant à la grossesse	DOUTE*	NS ; NNT = 25
ATCD de maladie rénale préexistant à la grossesse	DOUTE*	NS ; NNT = 17
Nullipares	NON	NS ; NNT = 222
HTA préexistante à la grossesse	NON	NS ; NNT = 144
ATCD de petit poids en dehors d'un contexte vasculaire	NON	NS

ATCD = antécédents ; HELLP = hemolysis elevated liver enzymes low platelet ; HRP = hématome rétro-placentaire ; RCIU = retard de croissance intra-utérin ; HTA = hypertension artérielle ; NS = non significatif ; NNT = number needed to treat.
 *Le doute provient du fait que la réduction du risque de prééclampsie n'atteint pas la significativité statistique dans la méta-analyse avec traitement individuel des données [26]. Cependant, la force du lien (Tableau 4) et le nombre acceptable de sujets à traiter (< 100) témoignent d'une possible balance bénéfices/risques favorable.

que l'une de ces étiologies, il est normal de constater qu'un traitement anti-agrégant bien conduit amène à une réduction moyenne du risque de 10 %, ce qui correspond vraisemblablement à la part « thrombotique » de cette maladie. Le fait que le traitement ait possiblement des effets secondaires hémorragiques, qu'il soit d'autant plus efficace qu'il est prescrit plus précocement et à dose efficace (> 75 mg/j), et que sa

prescription résulte d'un calcul bénéfique/risque, tout ceci tient du bon sens et des observations faites pour tous les traitements efficaces en médecine. Pour ce qui concerne l'aspirine à faible dose, les mêmes constatations avaient été faites dans le domaine cardiovasculaire chez l'adulte [30-32]. Ces études ont montré en effet que le bénéfice de l'aspirine à faible dose était contrebalancé par des effets secondaires hémorragiques indiscutables dont certains peuvent être fatals (hémorragies intracrâniennes ou gastro-intestinales) [31]. Ces effets indésirables graves sont retrouvés pour des doses aussi faibles que 75 mg par jour [30, 32]. Dans la mesure où le nombre de décès imputables à l'aspirine à faible dose est largement compensé par le nombre de décès que le traitement permet d'éviter (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral), le traitement par l'aspirine à faible dose est justifié dans des indications qui sont parfaitement codifiées, où le bénéfice attendu est largement supérieur au risque [31].

4. ASPIRINE ET PRÉVENTION DES FAUSSES COUCHES SPONTANÉES À RÉPÉTITION

Cinq pour cent des femmes essayant de concevoir ont au moins deux antécédents de fausses couches spontanées (FCS) et 1 % ont au moins 3 antécédents [33].

4.1. Le cas particulier des SAPL

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est une des étiologies pourvoyeuses des fausses couches à répétition. Les anticorps anti-phospholipides étant associés à la survenue de thromboses veineuses et artérielles, il est apparu logique d'essayer d'administrer chez ces patientes des traitements hypocoagulants. Une méta-analyse publiée en 2005 a repris 13 essais regroupant 849 patientes présentant des fausses couches à répétition et un syndrome des anticorps anti-phospholipides, et comparant l'aspirine seule, les héparines - héparine non fractionnée (HNF) et héparines de bas poids moléculaire (HBPM), l'association de ces deux traitements (aspirine-HNF et aspirine-HBPM) et un placebo [34]. L'utilisation de l'aspirine seule (testée dans 3 essais) ne permettait pas d'obtenir de réduction significative du taux de FCS (RR = 1,05, IC 95 % [0,66-1,68]). L'association aspirine-HNF réduisait

de façon significative le taux de FCS par rapport à l'aspirine seule (RR = 0,46 IC 95 % [0,29-0,71]). L'association HBPM-aspirine ne réduisait pas le taux de fausses couches spontanées par rapport à l'aspirine seule (RR = 0,78 IC 95 % [0,39-1,57]). Les auteurs concluaient à l'efficacité de l'association HNF-aspirine pour réduire le taux de FCS chez les patientes présentant un SAPL. Pour ce qui concerne les HBPM et compte tenu de l'absence de différence significative, ils proposaient la réalisation d'essais complémentaires. Force est de constater cependant que le nombre de patientes incluses dans les essais étudiant les HBPM a été faible (n = 98), ce qui a certainement limité leur puissance (à l'inverse, il y avait 140 patientes dans les essais étudiant les HNF).

Au total, seules les HNF ont un effet bénéfique démontré dans les fausses couches répétées en lien avec un SAPL. L'aspirine leur a toujours été associée, mais n'a pas fait preuve de son efficacité pour diminuer le taux de fausses couches lorsqu'elle a été évaluée seule. Cependant, la prescription d'aspirine en association aux HBPM chez les patientes présentant un SAPL a également pour but de diminuer les risques maternels liés aux thromboses artérielles et veineuses. Il paraît logique de penser que les HBPM pourraient également avoir un effet bénéfique pour réduire le risque de fausses couches dans le cadre d'un SAPL, mais l'absence de différence significative et la moindre réduction du risque qui leur sont associées dans la méta-analyse de Empson *et al.* [34] invitent théoriquement à leur préférer les HNF et à réaliser des études comparant HBPM et HNF dans cette indication.

4.2. Fausses couches répétées et thrombophilies constitutionnelles

Les thrombophilies constitutionnelles (mutation Leiden du facteur V, mutation G20210A du facteur II, déficits en protéine C ou en protéine S...) font partie des étiologies des FCS répétées [35, 36]. Dans ce contexte, un essai randomisé portant sur 160 patientes porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle a montré la supériorité des HBPM sur l'aspirine à faible dose en termes de taux de naissances vivantes [37]. Puis, de nombreux essais thérapeutiques ont démontré l'efficacité des HBPM seules dans la prise en charge des FCS chez des patientes porteuses d'une thrombophilie constitutionnelle [38-42]. Pourtant, alors même qu'aucune étude n'a démontré de bénéfice à l'utilisation systématique de faibles doses d'aspirine dans cette situation clinique, certaines sociétés savantes recommandent sa co-prescription en association avec les HBPM [43].

4.3. Fausses couches répétées sans SAPL et sans thrombophilie constitutionnelle

Pour la moitié des patientes présentant des FCS à répétition, on ne trouve pas d'étiologie [44]. Par analogie au traitement proposé aux patientes présentant un SAPL, la plupart d'entre elles se voient proposer de l'aspirine à faible dose. Une méta-analyse publiée en 2009 a cherché à évaluer l'efficacité des traitements anti-coagulants, aspirine et héparine, lorsqu'ils sont administrés dans cette indication [45]. Deux études regroupant 189 participants ont été incluses dans cette revue. L'une comparait l'aspirine à un placebo, l'autre l'aspirine seule à une HBPM (enoxaparine). Aucune n'a montré de différence significative entre les taux de FCS. En 2010, Kaandorp *et al.* ont publié un large essai randomisé regroupant 364 patientes présentant des FCS à répétition inexplicables, réparties en 3 groupes : un groupe recevant 80 mg d'aspirine et des HBPM (2850 UI/j de nadroparine = Fraxiparine®), un groupe recevant l'aspirine seule et un groupe témoin recevant un placebo de l'aspirine [46]. Ni l'aspirine seule, ni l'association aspirine-HBPM n'ont permis d'améliorer le taux de naissances vivantes, critère de jugement principal de cette étude.

Ainsi, en dehors des cas où les fausses couches s'intègrent dans le cadre d'un SAPL, l'ensemble des données les plus récentes permet d'affirmer qu'il n'y a pas d'indication à traiter les patientes présentant des FCS à répétition par aspirine à faible dose.

5. UTILISATION DE L'ASPIRINE EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Le rôle de l'aspirine chez les patientes présentant une infertilité est controversé. Les arguments en faveur du traitement par aspirine sont liés à l'inhibition des COX, et donc de la synthèse du thromboxane qui va permettre non seulement l'amélioration de la vascularisation ovarienne et utérine [47], mais aussi la prévention des thromboses trophoblastiques et placentaires. L'aspirine à faible dose stimule également l'interleukine-3, protéine favorisant l'invasion trophoblastique et le développement placentaire [48]. Ces données physiopathologiques ont amené à prescrire l'aspirine au cours des protocoles de fécondation

in vitro (FIV) pour améliorer les taux d'implantation et de grossesses cliniques et évolutives.

Deux essais randomisés ont montré que l'administration de l'aspirine à faible dose au cours des protocoles de FIV améliorait significativement non seulement les taux de grossesses cliniques [47, 49] mais également la réponse ovarienne ainsi que la vascularisation utérine et ovarienne [47]. En revanche, en 2004, Lok *et al.* [6] ne retrouvaient pas de bénéfice à l'administration de l'aspirine à faible dose au cours des protocoles de FIV chez les patientes étiquetées « mauvaises répondeuses ».

Une méta-analyse de la Cochrane Database publiée en 2007 a fait le point sur l'ensemble des données disponibles sur l'utilisation de l'aspirine à faible dose en assistance médicale à la procréation [50]. Elle regroupe 9 études (1 449 patientes) comparant l'aspirine à faible dose (< 150 mg/j) prise à différents temps du traitement (préconceptionnel pendant la période de freinage, pendant la période de stimulation de l'ovulation, après la ponction ovocytaire, ou après la confirmation d'une grossesse) *versus* placebo ou absence de traitement. La durée de prescription de l'aspirine variait selon les études (jusqu'à la confirmation de la grossesse, 12 SA, 34 SA ou jusqu'à l'accouchement). Dans cette méta-analyse, l'aspirine à faible dose ne semble modifier ni le taux de grossesses cliniques, ni le taux de naissances vivantes obtenues par couple. Les auteurs concluent que l'aspirine ne peut être recommandée de façon générale pour les patientes bénéficiant d'une FIV.

Cette donnée a été confirmée par l'équipe de Lambers qui a mené une étude randomisée en double aveugle comparant l'administration de 100 mg d'aspirine à un placebo au cours d'une prise en charge en FIV avec ou sans ICSI [51]. Cet essai a inclus 169 femmes de moins de 39 ans qui avaient déjà eu au moins un échec en FIV. Les pathologies tubaires, dont certaines peuvent diminuer les chances d'implantation embryonnaire, représentaient donc un facteur d'exclusion. L'aspirine ou le placebo étaient débutés dès le début du protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée et poursuivis jusqu'au test de grossesse réalisé 12 à 14 jours après le transfert embryonnaire. En cas de grossesse, l'administration de l'aspirine ou du placebo était reconduite jusqu'à 12 SA. Toutes les patientes ont également bénéficié d'une analyse du doppler utérin avec mesure des index de résistance et des index de pulsatilité à différents temps au cours du protocole d'hyperstimulation, de la phase lutéale, mais également au cours du premier trimestre de la grossesse. Les deux groupes étaient strictement comparables. Les taux d'implantation, de grossesses cliniques et de

grossesses évolutives étaient identiques dans les deux groupes. En outre, les données issues de l'analyse doppler des artères utérines aux différents temps du suivi des patientes étaient comparables dans les deux groupes.

Ces données indiquent qu'il n'y a pas lieu de prescrire de manière systématique de l'aspirine aux patientes qui vont entamer une prise en charge en FIV avec ou sans ICSI. En outre, selon certaines études, l'administration systématique de faibles doses d'aspirine en période périconceptionnelle pourrait être associée à une augmentation du taux de FCS [52].

Ainsi, il existe peut-être des sous-groupes de patientes pour lesquelles la prescription de faibles doses d'aspirine au cours de la prise en charge en AMP pourrait être bénéfique..., mais il reste encore à les identifier !

Le don d'ovocyte pose quant à lui un problème particulier. Il a en effet été prouvé que les grossesses issues de don d'ovocytes étaient exposées à un sur-risque significatif de pathologies gravidiques hypertensives et de prééclampsie [53]. Ce phénomène s'expliquerait par des anomalies de l'immunotolérance maternelle qui perturberaient le bon déroulement du processus d'invasion trophoblastique et qui de plus surviendraient chez des patientes, dans l'immense majorité, primipares. L'aspirine pourrait donc être proposée chez ces patientes bien qu'il n'existe pas pour le moment d'essais randomisés pour évaluer son effet préventif sur les pathologies vasculo-placentaires dans ce contexte précis. En outre, une récente méta-analyse de la Cochrane Database n'a pas montré d'amélioration significative des taux d'implantation et des taux de grossesses cliniques, en cas de prescription d'aspirine aux patientes receveuses bénéficiant d'un don d'ovocytes [54].

6. AUTRES UTILISATIONS DE L'ASPIRINE PENDANT LA GROSSESSE

Certains auteurs ont comparé l'utilisation d'aspirine à celle d'anti-histaminiques en traitement du prurit de fin de grossesse [55]. Lorsqu'un rash cutané est associé au prurit, 93 % des patientes sont soulagées par les anti-histaminiques et seulement 13 % par l'aspirine. En revanche, en l'absence de rash cutané, l'aspirine permet de soulager 95 % des patientes tandis que les anti-histaminiques n'en soulagent

aucune. Dans cet essai, il faut remarquer que les doses d'aspirine utilisées sont de 600 mg quatre fois par jour. Il ne semble pas raisonnable de proposer une dose si élevée d'aspirine en fin de grossesse en raison des risques hémorragiques et de fermeture du canal artériel chez l'enfant à venir.

CONCLUSION

L'ensemble de ces études et méta-analyses nous permet à présent d'avoir une évaluation correcte du réel bénéfice apporté par la prescription d'aspirine à faible dose au cours de la grossesse. Ainsi, l'aspirine n'a fait la preuve de son efficacité ni pour prévenir les fausses couches spontanées à répétition, ni pour améliorer le taux d'implantation embryonnaire lors des fécondations *in vitro*. En revanche, elle permet de réduire d'environ 10 % le risque de prééclampsie. Même s'il n'existe pas d'augmentation significative du risque hémorragique, il apparaît raisonnable de réserver la prescription préventive d'aspirine aux patientes présentant un risque élevé de prééclampsie, à savoir celles aux antécédents de prééclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome, de retard de croissance intra-utérin sévère et précoce, et de mort *in utero* dans un contexte vasculaire. Néanmoins, il ne semble pas souhaitable de proposer l'aspirine à faible dose aux nullipares sans antécédent, ou aux patientes aux antécédents d'hypertension artérielle préexistante à la grossesse, ou encore aux patientes ayant des dopplers utérins pathologiques. Enfin, le cas des patientes aux antécédents de diabète antérieur à la grossesse ou de maladie rénale reste discuté, le bénéfice de l'aspirine étant possible mais non significatif sur le plan statistique.

À l'heure où nous publions cet article, une méta-analyse canadienne indique que les bénéfices de l'aspirine prescrite avant 16 SA pourraient être supérieurs à ceux que nous avons indiqués ici [56]. Nos conclusions ne sont pas remises en cause. Remarquons en outre que la plupart des essais qui ont été réalisés pour étudier l'effet de l'aspirine débutée avant 16 SA étaient de faible taille et concernaient des patientes à très haut risque, ce qui faisait nettement pencher la balance bénéfice/risques en faveur du traitement.

Abréviations

ADP = adénosine diphosphate
AMP = assistance médicale à la procréation
ICSI = intracytoplasmic sperm injection
IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %
COX-1/-2 = cyclo-oxygénase-1/-2
FCS = fausses couches spontanées
FIV = fécondation *in vitro*
HBPM = héparine de bas poids moléculaire
HNF = héparine non fractionnée
HTA = hypertension artérielle
NNT = number needed to treat
RCIU = retard de croissance intra-utérin
RR = risque relatif
SA = semaine d'aménorrhée
SAPL = syndrome des anticorps anti-phospholipides
TID = traitement individuel des données
TxA2 = thromboxane A2

Bibliographie

- [1] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
- [2] Di Simone N *et al.* Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by anti-phospholipid antibody-containing sera. *Hum Reprod* 1997;12(9):2061-5.
- [3] Di Simone N *et al.* Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1999;14(2):489-95.
- [4] Bose P *et al.* Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis *in vitro*: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):23-30.
- [5] Flower R. What are all the things that aspirin does? *BMJ* 2003;327(7415):572-3.
- [6] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long-term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
- [7] Subtil D *et al.* Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110(5):475-84.
- [8] Hertz-Picciotto I *et al.* The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev* 1990;12:108-48.
- [9] Beaufilets M *et al.* Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet* 1985;1:840-2.
- [10] Lewis HD Jr *et al.* Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
- [11] Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983;309(24):1515-7.
- [12] Salzman EW. Aspirin to prevent arterial thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307(2):113-5.
- [13] Benigni A *et al.* Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:357-62.
- [14] McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1990;335:1552-5.
- [15] Schiff E *et al.* The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351-6.
- [16] Wallenburg HC *et al.* Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3.
- [17] Wallenburg HC, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230-5.
- [18] Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991;266:260-4.
- [19] Sibai BM *et al.* Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213-8.
- [20] CLASP Collaborative Group: 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] ECPPA Collaborative Group: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:39-47.
- [22] Herabutya Y, Jetsawangsi T, Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:177-8.
- [23] Caritis S *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.
- [24] Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. *Br J*

Obstet Gynaecol 1998;105:293-9.

[25] Rotchell YE *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.

[26] Duley L *et al.* Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322(7282):329-33.

[27] Clarke M, Oxman A. *Cochrane Reviewers handbook 4.1.2* [updated March 2001]. In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Oxford. 2001: Update Software. Updated quarterly.

[28] Duley L *et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2): CD004659.

[29] Askie LM *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575): 1791-8.

[30] SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338:1345-9.

[31] Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998; 316:1303-9.

[32] Juul-Moller S *et al.* Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-5.

[33] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368(9535):601-11.

[34] Empson M *et al.* Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD002859.

[35] Lissalde-Lavigne G *et al.* Association entre thrombophilies héréditaires et pertes fœtales : état des lieux en 2005. *Hématologie* 2006;12(3):171-9.

[36] Coulam CB *et al.* Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscar-

riage. *Am J Reprod Immunol* 2006;55(5): 360-8.

[37] Gris JC *et al.* Low-molecular-weight heparin *versus* low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-9.

[38] Brenner B *et al.* Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005;84(3):770-3.

[39] Brenner B *et al.* Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83(5):693-7.

[40] Brenner B *et al.* Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):227-9.

[41] Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):433-8.

[42] Younis JS *et al.* The effect of thromboprophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *BJOG* 2000;107(3):415-9.

[43] Bates SM *et al.* Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3):627S-644S.

[44] Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5): 839-54.

[45] Kaandorp S *et al.* Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD004734.

[46] Kaandorp SP *et al.* Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 362(17):1586-96.

[47] Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing *in vitro* fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999;71(5):825-9.

[48] Fishman P *et al.* Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in anti-

phospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995;22(6):1086-90.

[49] Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in *in vitro* fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2004;81(6):1560-4.

[50] Poustie VJ, Dodd S, Drakeley AJ. Low-dose aspirin for *in vitro* fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD004832.

[51] Lambers MJ *et al.* Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2009;92(3):923-9.

[52] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population

based cohort study. *BMJ* 2003;327(7411):368.

[53] Pados G *et al.* The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9(3):538-42.

[54] Glujovsky D *et al.* Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD006359.

[55] Young GL, Jewell D. Antihistamines *versus* aspirin for itching in late pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000027.

[56] Bujold E *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 1):402-14.