



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Pour une prescription ciblée de l'aspirine

For a targeted use of aspirin



H. Madar*, S. Brun, F. Coatleven, A. Nithart, C. Lecoq, M. Gleyze, B. Merlot, L. Sentilhes

Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 novembre 2016

Accepté le 8 février 2017

Disponible sur Internet le 23 mars 2017

Mots clés :

Aspirine

Pré-éclampsie

Retard de croissance intra-utérin

Syndrome des antiphospholipides

Lupus

Keywords:

Aspirin

Preeclampsia

Intrauterine growth restriction

Antiphospholipid antibody syndrome

Lupus

RÉSUMÉ

La prescription d'aspirine à doses antiagrégantes durant la grossesse doit rester une indication très ciblée puisque son innocuité à long terme n'a pas été démontrée et doit être limitée aux patientes à très haut risque de complications vasculaires. Les indications où l'intérêt de l'aspirine a été démontré sont les patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie responsable d'une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), celles ayant au moins deux antécédents de pré-éclampsie, celles présentant un syndrome des antiphospholipides et celles ayant un lupus avec des anticorps antiphospholipides positifs ou une atteinte rénale. Dans tous les autres cas, le niveau de preuve de l'intérêt de l'aspirine est insuffisant pour recommander son utilisation en routine.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The use of low-dose aspirin in pregnancy should remain a highly targeted indication since its long-term safety has not been established and should be restricted to women at high risk of vascular complications. Indications for which the benefit of aspirin has been shown are women with a history of preeclampsia responsible for a premature birth before 34 weeks, those having at least two history of preeclampsia, those with an antiphospholipid syndrome and those with lupus associated with positive antiphospholipid antibodies or renal failure. In all other cases, the level of evidence of the benefit of aspirin is insufficient to recommend its routine prescription.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Abréviations

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
FCS	Fausse couche spontanée
FIV	Fécondation in vitro
HRP	Hématome rétroplacentaire
IC	Intervalle de confiance
IL3	Interleukine 3
IMC	Indice de masse corporelle
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds ratio (rapport de cotes)
ORa	Odds ratio ajusté

PAG	Petit pour l'âge gestationnel
RR	Risque relatif
RRa	Risque relatif ajusté
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologist
SA	Semaines d'aménorrhée
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SOGC	Société canadienne des gynécologues obstétriciens
US	United States
USPSTF	United States Preventive Services Task Force

2. Introduction

La grossesse normale est associée à des modifications des systèmes fibrinolytiques et de la coagulation incluant une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hugo.madar@gmail.com (H. Madar).

augmentation de facteurs procoagulants (I, II, VII, VIII, IX et XII), une diminution de la protéine S et une inhibition de la fibrinolyse. Ces modifications physiologiques au cours de la grossesse confèrent un état thrombogène pouvant être un facteur protecteur pour minimiser les pertes sanguines, en particulier lors de l'accouchement, mais engendrent un risque accru bien connu de thrombose veineuse profonde, qui est une des principales causes de morbi-mortalité maternelle. Cet état procoagulant peut aussi exposer les femmes enceintes à la survenue de complications vasculaires (fausses couches à répétition, perte fœtale, restriction de croissance, hématome rétroplacentaire [HRP], pré-éclampsie), en particulier chez les femmes présentant déjà un terrain à risque vasculaire (antécédent de complications vasculaires, hypertension artérielle chronique, thrombophilie acquise ou héréditaire, maladies auto-immunes, diabète, obésité, insuffisance rénale, infertilité, grossesse multiple, etc.) [1]. Ces complications vasculaires sont au final fréquentes et peuvent affecter jusqu'à 25 % des grossesses.

La cause la plus commune est la perte de la grossesse survenant dans près de 15 % des grossesses cliniques avec 5 % des femmes qui feront l'expérience de 2 épisodes et 1 à 2 % d'au moins 3 épisodes [2]. Les anomalies chromosomiques, anomalies utérines et maladies maternelles en sont des facteurs de risque bien connus mais il existe des données suggérant que des thromboses placentaires et une augmentation de l'inflammation pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de ces pertes fœtales [1]. Il a aussi été suggéré que la pré-éclampsie et la restriction de croissance étaient au moins en partie secondaires à une insuffisance placentaire, due à une activation inappropriée de la coagulation [3]. Ainsi, l'aspirine à faible dose en prévention des complications vasculaires a été proposée depuis de nombreuses années et ses indications tendent à significativement s'élargir ces dernières années, en particulier dans la littérature anglo-saxonne depuis les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) avec le Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) [4] et de l'US (américaine) Preventive Services Task Force (USPSTF) [5]. En effet, les propriétés anti-thrombotiques de l'aspirine pourraient augmenter le flux sanguin via l'inhibition de la thromboxane A₂, qui est nécessaire pour l'agrégation plaquettaire. De plus, l'aspirine stimule l'interleukine 3 (IL3) qui est un facteur essentiel de l'implantation et de la croissance placentaire et pourrait donc créer un environnement plus favorable à l'implantation embryonnaire [1].

Le but de ce travail est de défendre une prescription ciblée et raisonnée de l'aspirine au cours de la grossesse, à l'opposé d'une prescription large voire universelle de celle-ci.

3. L'aspirine est-elle associée à des effets délétères ?

Au premier trimestre, il a été démontré à partir de larges cohortes et études cas-témoins que l'aspirine n'était pas associée à une augmentation des cardiopathies congénitales ou d'autres anomalies du développement [6–9], en dehors des anomalies de paroi, en particulier des laparoscisis qui pourraient être multipliés par 2 à 3 après la prise [10]. Ainsi, en l'absence de larges essais randomisés démontrant la sécurité et l'intérêt de l'aspirine en préconceptionnel ou très tôt au cours de la grossesse, il est conseillé d'éviter tout traitement avant 8 semaines d'aménorrhée (SA) [11,12]. L'exposition périconceptionnelle aux anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait également être associée à un risque accru de fausse couche [13].

Au cours du troisième trimestre, les risques potentiellement associés à l'aspirine pour le fœtus sont une fermeture prématurée du canal artériel et des complications hémorragiques [11]. Cependant, l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine lié à l'inhibition de

COX-2 n'est obtenu qu'à des doses élevées d'aspirine. En raison d'une sensibilité de COX-1 à l'aspirine environ 160 fois plus importante que COX-2, l'action antiagrégante de l'aspirine, par le biais de l'inhibition de la synthèse de thromboxane A₂, est obtenue même à faibles doses (moins de 325 mg/jour) [14,15].

L'aspirine traverse le placenta et près du terme, il est retrouvé de plus grandes concentrations plasmatiques d'aspirine chez le nouveau-né que chez la mère [16,17]. Une étude randomisée de 40 patientes à un âge gestationnel moyen de 37 SA a démontré que l'administration quotidienne de 60–80 mg d'aspirine inhibait sélectivement la cyclo-oxygénase (COX-1) des plaquettes maternelles sans affecter l'agrégation plaquettaire, la pression artérielle pulmonaire et la perméabilité du canal artériel du nouveau-né [18]. Des études prospectives et cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association entre une prise quotidienne de 60–150 mg d'aspirine durant le 3^e trimestre de la grossesse et la fermeture prématurée du canal artériel [19–21]. L'inhibition de la synthèse plaquettaire de thromboxane A₂ a été observée chez des nouveau-nés dont la mère absorbait quotidiennement 100 mg d'aspirine, par conséquent, le risque de complications hémorragiques fœtales ne peut être exclu [22].

À des doses de 325–650 mg par jour la veille de la naissance, l'aspirine pourrait altérer les capacités de coagulation du nouveau-né, et il a été suggéré qu'idéalement, l'aspirine devrait être arrêtée le mois qui précède la naissance [11,23,24].

Une méta-analyse incluant plus de 26 000 femmes randomisées entre 60–150 mg d'aspirine versus placebo ou aucun traitement a démontré que l'utilisation de l'aspirine n'était pas associée à une augmentation du risque d'hémorragie intraventriculaire ni d'autres complications hémorragiques néonatales, mais la plupart des femmes incluses prenaient de l'aspirine à une posologie de 100 mg ou moins [25].

Par ailleurs, d'autres données semblent rassurantes sur l'innocuité de l'aspirine à moyen terme. En effet, l'essai randomisé contrôlé CLASP ne retrouvait aucune différence significative en matière de développement moteur et staturopondéral à 18 mois entre le groupe aspirine et le groupe témoin [26]. À partir des données de l'étude EPIPAGE 1, parmi les mères ayant un facteur de risque élevé de pré-éclampsie selon la Cochrane [25], les enfants nés avant 33 SA et exposés in utero à de l'aspirine à faibles doses présentaient un développement neurologique à 5 ans équivalent aux enfants non exposés [27].

Comme la plupart des effets bénéfiques de l'aspirine sont atteints à 36 SA, et qu'une large proportion de femmes pourraient recevoir des doses supérieures à 100 mg, de nombreux auteurs conseillent d'arrêter l'aspirine à 36 SA pour éviter d'éventuels possibles effets délétères néonataux [11].

Concernant la sécurité maternelle, une large étude de cohorte, dans un contexte autre que la grossesse, incluant 186 425 d'individus traités par de faibles doses aspirine, dont seulement 20 % avaient moins de 50 ans, a montré que l'utilisation de l'aspirine était associée à une augmentation significative des épisodes hémorragiques sévères gastro-intestinaux et cérébraux en comparaison à 186 425 témoins ne prenant pas d'aspirine (5,58 versus 3,60 pour 1000 personnes-année) [28]. Malgré une population d'étude différente de celle des patientes en âge de procréer, cette étude met en évidence des effets délétères de l'aspirine à faible dose, sans pour autant qu'une augmentation de la fréquence ou de l'intensité des hémorragies du post-partum ait été remarquée [29,30].

En conclusion, bien que ces risques soient faibles ou non connus, nous pensons comme d'autres auteurs [11,31] que l'aspirine ne devrait être proposée qu'à des femmes à haut risque de complications vasculaires au cours de leur grossesse, c'est-à-dire dans la population où le niveau de preuve de l'efficacité de l'aspirine est le plus élevé (cf. infra).

4. Aspirine et pathologies obstétricales

4.1. Aspirine pour la prévention de la pré-éclampsie

Une revue de la Cochrane en 2007, ayant inclus 59 essais contrôlés randomisés (37 560 femmes) dont 43 essais et 32 590 femmes, étudiant l'intérêt en prévention primaire de l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires chez les patientes à risque de pré-éclampsie, a montré que les antiagrégants plaquettaires réduisaient le risque de pré-éclampsie de 17 % (risque relatif [RR] = 0,83 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,77–0,89) [25]. L'aspirine était la thérapeutique évaluée dans 38 des 43 essais contrôlés randomisés inclus. L'analyse en sous-groupe par risque maternel a montré une réduction significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes à risque élevé (RR = 0,75 ; IC à 95 % = 0,66–0,85) et modéré (RR = 0,86 ; IC à 95 % = 0,79–0,95). Un risque élevé était défini par un antécédent de pré-éclampsie sévère, de diabète, d'hypertension chronique, de maladie rénale et auto-immune. Le risque modéré était défini par une première grossesse (nulliparité), une hypertension artérielle modérée sans protéinurie, une anomalie du Doppler des artères utérines, une grossesse multiple, une histoire familiale de pré-éclampsie sévère et une grossesse durant l'adolescence [25]. Quand le facteur de risque était flou ou non spécifié, il était classé comme modéré. Il s'agit en général d'une limite de ces méta-analyses qui compilent des essais de qualité méthodologique parfois faibles, avec des catégories de risques fusionnés très différents (exemple : le risque d'une patiente ayant un syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou un antécédent de pré-éclampsie sévère est largement supérieur à celui d'une femme ayant une « maladie » (terme déjà très imprécis) rénale ou un diabète [32,33]), par conséquent, les résultats sont à interpréter avec précaution [34,35].

Askie et al. ont publié en 2007 une méta-analyse avec les données individuelles des patientes incluses dans des essais contrôlés randomisés étudiant l'intérêt d'un traitement préventif par aspirine à faible dose en cas de risque de pré-éclampsie [30]. Il s'agit du niveau de preuve le plus élevé pour ce type de méthodologie puisque les données compilées sont issues directement des bases de données des essais et non à partir des données publiées, ce qui permet une plus grande finesse d'analyse et un meilleur contrôle de la qualité des données présentées [36]. Dans cette étude, incluant 31 essais contrôlés randomisés dont 32 217 femmes, la réduction relative du risque de pré-éclampsie en cas d'utilisation d'aspirine à faible dose était significative, de l'ordre de 10 % (RR = 0,90 ; IC à 95 % = 0,84–0,97), tout comme la réduction relative du risque de naissance prématurée avant 34 SA (RR = 0,90 ; IC à 95 % = 0,83–0,98). Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans la réduction relative du risque de décès périnatal (RR = 0,90 ; IC à 95 % = 0,81–1,03) et de retard de croissance intra-utérin (RCIU) (RR = 0,90 ; IC à 95 % = 0,81–1,01) [30]. Le point intéressant est que l'analyse en sous-groupe n'a pas mis en évidence le rôle protecteur de l'aspirine pour aucun des sous-groupes analysés (nulliparité, diabète, maladie rénale, hypertension chronique, antécédent de RCIU, grossesse multiple ou femme âgée). Ainsi, les auteurs recommandaient que la prescription de l'aspirine soit réalisée au cas par cas après évaluation de la prévalence de l'évènement à éviter dans la population concernée [30]. Bien entendu, plus la prévalence est élevée (c'est-à-dire plus la population est à risque), plus la prescription d'aspirine semble pertinente. La limite de cette analyse en sous-groupe est la perte de puissance par réduction des effectifs, qui peut se traduire par un résultat non significatif au vu de la faible diminution (10 % en moyenne) du risque relatif de morbi-mortalité périnatale secondaire à l'aspirine. Cependant, il est intéressant de s'apercevoir grâce à cette analyse en sous-groupe

plus fine et robuste que celle réalisée dans la Cochrane [25] que le nombre total de patientes incluses pour certains facteurs de risques considérés comme élevés dans la Cochrane est seulement de 439 pour le diabète et 240 pour la « maladie » rénale. C'est-à-dire que l'efficacité de l'aspirine dans ces populations ne peut évidemment être démontrée en raison du très faible nombre de patientes incluses (c'est pour cela qu'elles ont été « poolées » dans la méta-analyse de la Cochrane [25]), et que d'autres études sont nécessaires pour démontrer l'intérêt d'une telle stratégie dans ces populations. Enfin, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a aussi souligné que les résultats de la méta-analyse publiés par la Cochrane [25] pourraient être secondaires à un biais de publication (les petits essais de faible effectif ont plus de chance d'être publiés lorsque les résultats sont positifs, c'est-à-dire un biais en faveur de l'aspirine, que lorsque les résultats sont négatifs) ou liés à des résultats fortuits (risque de première espèce) car les plus larges cohortes des essais contrôlés randomisés inclus dans cette méta-analyse n'ont pas trouvé d'effet protecteur de l'aspirine [37].

Cependant, malgré plusieurs limites méthodologiques soulignées par le NICE et le RCOG, ces deux sociétés savantes ont recommandé en 2010 [4] et réaffirmé en 2012 [4] que l'aspirine devait être proposée à la dose de 75 mg/j à partir de 12 SA :

- (i) pour les femmes à haut risque (risques relatifs compris entre 3 et 10 [32,33]) de pré-éclampsie (hypertension artérielle gravidique, néphropathie chronique, maladie auto-immune telle que le lupus ou le SAPL, diabète de type 1 et 2, hypertension artérielle chronique) ;
- (ii) et pour les femmes ayant plus d'un risque considéré comme modéré (risques relatifs compris entre 1,5 et 3 [32,33]) de pré-éclampsie (tels que la primiparité, un âge \geq 40 ans, un délai entre deux grossesses de plus de 10 ans, un indice de masse corporelle (IMC) \geq 35 kg/m² lors de la première visite, un antécédent familial de pré-éclampsie) [4].

Ces recommandations ont été globalement reprises par la Société canadienne des gynécologues obstétriciens (SOGC) en 2014 [38], ainsi que l'USPSTF [5]. Ces derniers se distinguent en classant les grossesses multiples en facteur de risque élevé et en considérant la population afro-américaine et le faible niveau socioéconomique comme des facteurs de risque modérés [5]. Ils affirment clairement que la seule population ne devant pas bénéficier de façon certaine d'une supplémentation par aspirine sont les multipares ayant eu des grossesses non compliquées [5].

Les auteurs de ces recommandations ont pris le soin de souligner qu'il fallait au moins deux facteurs de risque dits « modérés » pour conseiller la prise d'aspirine étant donné l'absence de haut niveau de preuve de ces différentes recommandations, en particulier pour la population à risque modéré, ainsi que le fait de ne pas vouloir trop exposer les femmes enceintes à une prise quasi universelle d'aspirine [4,5,38]. Ce alors même que les résultats de la Cochrane dans l'analyse en sous-groupe retrouvaient un effet positif dès la présence d'un seul facteur de risque « modéré » [25]. Cependant, on peut comprendre les « réticences » des anglo-saxons [4,5,38] car le seul facteur « primiparité » expose près de 50 % de la population à la prise d'aspirine, le nombre de sujets à traiter pour éviter un cas devenant probablement excessivement élevé. Il est important de rappeler à ce sujet, que deux essais contrôlés randomisés français ont bien montré que l'administration d'aspirine après 14 SA chez les nullipares et en cas d'anomalies des Doppler au second trimestre était inefficace, avec des effets indésirables liés à l'aspirine plus fréquents sans augmentation significative du risque d'hémorragie sévère [39,40].

C'est exactement le raisonnement réalisé par l'ACOG [37] qui a souligné aussi les faiblesses méthodologiques de la méta-analyse de la Cochrane (cf. supra), sur la base des résultats d'Askie et al. [30]. Pour les patientes à faible risque avec une prévalence de la pré-éclampsie de 2 %, il serait nécessaire de traiter environ 500 femmes pour éviter un cas de pré-éclampsie. A contrario, parmi les patientes à haut risque de pré-éclampsie, soit une prévalence de 20 %, le nombre de sujets à traiter pour éviter un cas de pré-éclampsie serait seulement de 50 [30,37].

Ainsi, l'ACOG se distingue en recommandant la prise d'aspirine à la dose de 60–80 mg/j à partir de la fin du premier trimestre pour les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie responsable d'une naissance prématurée avant 34 SA et aussi pour les femmes ayant au moins deux antécédents de pré-éclampsie [37]. Ce sont globalement les mêmes recommandations que celles de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) en association au Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) qui recommande l'aspirine à faible dose (75–160 mg/j) avant 20 SA chez les patientes à haut risque en traitement préventif de la pré-éclampsie [29].

Cependant, l'ACOG précise également que les méta-analyses incluant plus de 30 000 femmes ont montré une diminution modérée de l'incidence et de la morbidité associée à la pré-éclampsie mais que même si aucun sur-risque néonatal à court terme n'a été objectivé, on ne pouvait exclure la possibilité de l'existence d'un effet de l'aspirine chez l'enfant à long terme [37]. Enfin, les américains ne ferment pas complètement la porte à l'indication de l'aspirine dans d'autres situations car l'ACOG précise que compte tenu de la sécurité maternelle de l'aspirine, une discussion concernant son utilisation peut être initiée dès que la prévalence de la pré-éclampsie est considérée comme élevée [37].

Enfin, il est nécessaire de mentionner la dernière méta-analyse réalisée par l'équipe de Bujold qui confirme que l'aspirine réduit le risque de pré-éclampsie, de pré-éclampsie sévère et de RCIU dans une population étiquetée à haut risque (alors qu'il s'agit d'une population hétérogène avec des risques élevés et modérés selon les critères décrits ci-dessus). L'effet de l'aspirine était d'autant plus grand que l'initiation du traitement a été réalisée avant 16 SA mais aussi dose-dépendant avec une efficacité accrue pour des dosages supérieurs [41] (ce qui va à l'encontre de certaines recommandations qui proposent des dosages ≤ 100 mg/j) [4,5,37]. À propos d'un début de traitement avant 16 SA, une méta-analyse rigoureuse sur données individuelles, moins soumise au biais de publication, réalisée en 2016 par Meher et al. suggère un effet bénéfique de l'aspirine que le traitement soit débuté avant ou après 16 SA [42]. De plus, il est à noter que l'heure de la prise d'aspirine a son importance dans la réduction de l'incidence de l'hypertension artérielle et de la pré-éclampsie, comme l'ont démontré Ayala et al. en 2012 à partir d'un essai randomisé en 6 groupes (350 patientes à haut risque au total) comparant la prise de 100 mg/j d'aspirine à un placebo au réveil, 8 heures après le réveil et au coucher [43]. Plus la prise d'aspirine est tardive, idéalement au coucher, plus son action semble efficace.

En conclusion, une analyse fine et objective de la littérature montre que s'il est clairement démontré que l'aspirine réduit de façon significative la récurrence de la pré-éclampsie, la prématurité avant 34 SA et de façon non significative (mais à la limite de la significativité) la mortalité périnatale et la restriction de croissance chez des patientes à risque ; et que l'impact de cette réduction est d'autant plus grand que la prévalence de la complication attendue est élevée, la population cible de l'aspirine n'est pas clairement déterminée. Compte tenu de possibles inconnues concernant les médications par aspirine [11], il semble raisonnable de limiter, comme proposé par l'ACOG [37] et le CNGOF conjointement avec la SFAR [29], la supplémentation d'aspirine pour les patientes ayant

un antécédent de pré-éclampsie responsable d'une naissance prématurée avant 34 SA ainsi que pour les femmes ayant au moins deux antécédents de pré-éclampsie. De ce fait, la population cible est restreinte aux antécédents de pré-éclampsie sévère (induction d'une naissance prématurée avant 34 SA) ou aux patientes à très haut risque de récurrence. Le traitement devra être débuté à partir de la fin du premier trimestre et arrêté au plus tard à 36 SA. Aucune posologie optimale d'aspirine n'est définie en l'absence d'essai randomisé comparant différentes posologies, malgré la mise en évidence d'un effet dose-réponse par Roberge et al. [41] et par une méta-analyse plus ancienne de Leitich et al. [44]. Au regard des données ci-dessus, la posologie de 100 mg/j d'aspirine pourrait être associée au meilleur rapport bénéfices/risques et en accord avec les recommandations françaises [29]. Les sous-groupes de patientes ayant une maladie auto-immune ou une thrombophilie héréditaire ou acquise sont abordés ci-dessous.

4.2. Aspirine pour la prévention de la restriction de croissance

Nous ne disposons pas, à notre connaissance, d'étude spécifique concernant le bénéfice de l'aspirine pour une grossesse après la naissance d'un enfant petit pour l'âge gestationnel (PAG) ou en retard de croissance intra-utérin. Dans certains des essais contrôlés randomisés inclus dans les méta-analyses visant à évaluer l'impact de l'aspirine dans une population à risque de pré-éclampsie [25,30,41,45], l'antécédent de RCIU était un critère d'inclusion. Les recommandations sont donc issues des extrapolations du bénéfice chez des femmes ayant un risque global de complications vasculaires élevé [46].

Dans ses recommandations sur le RCIU, le CNGOF recommande de prescrire de l'aspirine chez les femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie avant 34 SA et/ou de RCIU $< 5^{\text{e}}$ percentile dont l'origine vasculaire est probable (accord professionnel) [47]. Il précise que « si certaines pathologies sont associées à un risque augmenté de RCIU vasculaire (l'hypertension artérielle chronique, le diabète prégestationnel, le lupus, la néphropathie chronique, la drépanocytose), il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour recommander la prescription systématique d'aspirine dans ces situations (accord professionnel) [47] ».

Cependant, l'ACOG stipule bien que même si des experts recommandent l'utilisation d'aspirine en cas d'antécédent de nouveau-nés PAG [44,45,48], le niveau de preuve est insuffisant pour recommander une telle thérapie pour la prévention des RCIU en cas de nouvelle grossesse [49]. La World Association of Perinatal Medicine ne mentionne même pas l'aspirine dans ses recommandations au chapitre prévention [50]. Le RCOG lui aussi souligne l'absence de données dans une population « pure » d'antécédent de RCIU et s'en sort par une « pirouette » dans ces recommandations pour la prévention des PAG/RCIU ne pouvant conclure à un bénéfice évident de l'aspirine dans cette situation [51]. Il stipule que « l'aspirine pourrait être efficace pour prévenir les PAG chez les femmes à haut risque de pré-éclampsie même si l'effet attendu est faible. Chez les femmes à haut risque de pré-éclampsie, l'aspirine devrait être commencé à ou avant 16 SA » [51].

En conclusion, la recommandation faite par le CNGOF d'utiliser l'aspirine en cas d'antécédent de RCIU/PAG pour prévenir un risque de récurrence est de très faible niveau de preuve et est basée uniquement sur une extrapolation des résultats observés chez les femmes à risque de pré-éclampsie. Dans les indications de supplémentation par aspirine que nous proposons, la notion d'un antécédent de pré-éclampsie associée à une naissance prématurée avant 34 SA, inclut de ce fait, entre autres, les cas de retard de croissance intra-utérin sévères associés à une pré-éclampsie dont la naissance a dû être induite avant 34 SA.

4.3. Aspirine pour la prévention secondaire de la mort fœtale in utero

Il n'existe que très peu de données concernant l'utilisation de l'aspirine pour la prévention secondaire des morts fœtales in utero (MFIU). Deux études suggèrent cependant que l'aspirine pourrait être une thérapeutique intéressante, même si la prévention secondaire des MFIU n'était pas l'objet principal de ces deux études. Rai et al. ont évalué les effets de faibles doses d'aspirine (75 mg/j) sur le devenir obstétrical des patientes ayant un antécédent de MFIU dans une étude non randomisée [52]. Parmi les 250 femmes ayant un antécédent de MFIU au-delà de 13 SA sans lupus ni SAPL, l'*odds ratio* (OR) de présenter une naissance vivante en cas de traitement préventif par aspirine était de 1,88 (IC à 95 % = 1,04–3,37) [52]. Frias et al. ont observé des résultats similaires dans une étude rétrospective non contrôlée de 230 femmes ayant un antécédent inexplicité de MFIU au-delà de 10 SA (évidemment sans SAPL) [53]. En analyse univariée, l'utilisation de faible dose d'aspirine était associée à une diminution des pertes fœtales (OR = 0,41 ; IC à 95 % = 0,25–0,68). Après ajustement sur les facteurs confondants, la prise d'aspirine était associée à une diminution très significative des pertes fœtales en analyse multivariée (ORa = 0,12 ; IC à 95 % = 0,005–0,32) chez les femmes de plus de 35 ans [53]. Cependant, la majorité des antécédents de première perte fœtale dans ces deux études était survenue avant 20 SA [54]. L'aspirine n'est actuellement pas recommandée dans cette indication [55,56].

4.4. Aspirine et antécédent de fausses couches

Un essai randomisé contrôlé contre placebo, multicentrique, américain incluant 1078 femmes de 18 à 40 ans avec un désir de grossesse et un antécédent d'une ou deux perte(s) fœtale(s) sans limite d'âge gestationnel n'a montré aucune différence significative entre le groupe aspirine (81 mg/j en préconceptionnel) versus placebo pour les taux de naissances vivantes (58 % versus 53 % ; $p = 0,098$), de pertes fœtales (13 % versus 12 % ; $p = 0,78$) et d'effets secondaires majeurs [57]. Le taux de saignements vaginaux était significativement plus important dans le groupe aspirine ($n = 24$ versus $n = 8$; $p < 0,01$) mais il était faible et non significativement associé aux pertes fœtales. Un autre essai randomisé n'a pas mis en évidence d'efficacité de l'aspirine (80 mg/j débuté en périconceptionnel et jusqu'à 36 SA) versus placebo pour la réduction du risque de récurrence de fausses couches chez des patientes ayant au moins 2 antécédents de fausse(s) couche(s) inexplicités avant 20 SA (37/120 [30,8 %] versus 31/121 [25,6 %] ; $p > 0,05$) [58]. Une étude observationnelle, déjà citée précédemment, étudiant l'effet de 75 mg/j d'aspirine à partir de 5 SA et pendant toute la grossesse chez 805 femmes aux antécédents d'au moins 3 fausses couches inexplicités avant 13 SA n'a pas non plus permis de mettre en évidence une différence du taux de naissances vivantes (OR = 1,24 ; IC à 95 % = 0,93–1,67) ni du taux de récurrence de fausse couche entre les femmes traitées et celles non traitées (116/367 [31,6 %] versus 160/438 [36,5 %] ; $p > 0,05$) [52]. Il est à noter que toutes les patientes de ces études étaient supplémentées en acide folique durant le premier trimestre de leur grossesse. En conclusion, en accord avec les recommandations récentes du CNGOF, il existe un consensus pour ne pas recommander l'utilisation d'aspirine en préconceptionnel dans une population générale de femmes ayant un ou deux antécédents de perte(s) fœtale(s) inexplicité(s) [59].

4.5. Aspirine pour la prévention secondaire de l'hématome rétroplacentaire

Il n'y a aucune donnée suggérant que l'aspirine pourrait réduire le risque d'HRP en cas d'antécédent d'HRP [60]. De plus,

la méta-analyse de la Cochrane de 2007 ne retrouvait pas de modifications du risque d'HRP sur les 16 essais ayant étudié l'association entre prise d'aspirine et HRP, soit 24 982 patientes (RR = 1,10 ; IC à 95 % = 0,89–1,37) [25]. De même, dans une méta-analyse plus récente en 2013 de Roberge et al., à partir de 10 essais soit 4175 patientes, le risque relatif d'HRP en cas de prise d'aspirine était de 1,24 (IC à 95 % = 0,79–1,95) [61].

Si l'on s'éloigne du cadre de la prévention secondaire de l'HRP, une étude en 1993 [62] avait mis en évidence une augmentation de l'incidence d'hématome rétroplacentaire en cas de prise d'aspirine (11/1485) versus placebo (2/1 500) ($p = 0,01$) chez des patientes nullipares en bonne santé, sans pour autant que l'incidence d'HRP dans le groupe aspirine soit différente de celle connue dans la population générale [62,63].

4.6. Aspirine et fécondation in vitro

Dans une méta-analyse de la Cochrane incluant treize essais contrôlés randomisés (dont 8 à risque modéré ou important de biais) totalisant 2 653 femmes avec FIV, il n'a pas été retrouvé de différence entre les groupes aspirine et placebo/témoin pour les taux de naissances vivantes (RR = 0,91 ; IC à 95 % = 0,72–1,15), de grossesses cliniques (RR = 1,03 ; IC à 95 % = 0,91–1,17), de grossesses multiples (RR = 0,74 ; IC à 95 % = 0,38–1,46), de grossesses ectopiques (RR = 1,86 ; IC à 95 % = 0,75–4,63) et de fausses couches (RR = 1,10 ; IC à 95 % = 0,68–1,77) [64]. Ces résultats confirment ceux d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés plus ancienne en 2007 [65], controversée [66,67], qui ne retrouvait pas non plus de différence significative entre les taux de grossesses cliniques par embryon transféré chez des patientes traitées par de l'aspirine faible dose versus placebo. Il existe donc un consensus pour ne pas recommander d'administrer de l'aspirine dans une population générale de FIV pour améliorer les taux de grossesses.

4.7. Cas particuliers du syndrome des antiphospholipides et du lupus

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ayant évalué l'impact de différents traitements (aspirine, corticoïdes, gammaglobulines intraveineuses, héparine) chez des femmes présentant un SAPL avec antécédent de perte fœtale/fausse couche a montré que le seul traitement permettant de significativement diminuer le taux de pertes fœtales était l'aspirine associée à l'héparine (RR = 0,46 ; IC à 95 % = 0,29–0,71 en comparaison à l'aspirine seule) [68].

Il existe donc un consensus pour associer de l'aspirine à l'héparine chez les femmes ayant un SAPL et un antécédent de perte fœtale pour réduire le risque de récurrence.

L'aspirine est recommandée pour diminuer les complications vasculaires obstétricales quel que soit le type de SAPL (anticorps antiphospholipides positifs sans antécédent de thrombose ou de perte fœtale et avec ou sans maladie auto-immune associée [Groupe 1], anticorps antiphospholipides positifs avec antécédents d'au moins deux fausses couches spontanées [FCS] [Groupe 2], femmes avec un SAPL obstétrical secondaire à un lupus ou à une autre maladie auto-immune avec ou sans antécédent de thrombose [Groupe 3]) [69]. Cependant, l'intérêt d'un traitement par aspirine en prévention primaire des thromboses artérielles et veineuses maternelles en cas d'anticorps antiphospholipides positifs reste controversé [70,71]. De même, chez les patientes lupiques à risque de complications obstétricales (lupus avec anticorps antiphospholipides positifs ou atteinte rénale chronique ou aiguë), l'aspirine au cours de la grossesse est unanimement recommandée [72].

4.8. Cas particulier des thrombophilies avec antécédent de fausses couches à répétition (au moins deux épisodes)

Les thrombophilies héréditaires les plus fréquemment testées sont les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S, la mutation du facteur V Leiden et celle de la prothrombine G20210A, qui affectent respectivement les voies de l'anticoagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) et de la procoagulation (facteur V, prothrombine). Les anticoagulants circulants de type lupiques, les anticorps anticardiolipines et anti- β -2-glycoprotéine-1 caractérisent les thrombophilies acquises. De nombreuses études faibles sur le plan méthodologiques ont retrouvé une association entre thrombophilies héréditaires et complications obstétricales. Cependant, les plus récentes et larges études prospectives de cohortes n'ont pas retrouvé de telles associations [73–76], suggérant un biais pour les associations observées dans les anciennes études [77]. Aujourd'hui, cette association est clairement remise en cause. De plus, aucun essai clinique interventionnel (aspirine versus placebo) n'a été réalisé dans une population de thrombophilies héréditaires, et encore moins dans une population de thrombophilies pures [31]. Ainsi, il existe un consensus pour ne pas recommander d'aspirine en prévention de complications obstétricales pour les patientes chez qui a été découvert une thrombophilie héréditaire, sans antécédents de complications obstétricales [31], ni pour recommander la recherche d'une thrombophilie héréditaire en cas de complications obstétricales vasculaires (pré-éclampsie, RCIU) [31,47,78].

Enfin, une méta-analyse réalisée par la Cochrane a montré que l'aspirine ne permettait pas de diminuer le risque de fausse couche ni celui d'insuffisance utéroplacentaire (pré-éclampsie, RCIU, etc.) ou de prématurité chez une population de patientes ayant au moins deux antécédents de FCS avec (ou sans) thrombophilie héréditaire [79].

5. Conclusion

La supplémentation d'aspirine doit rester une indication ciblée puisque son innocuité à long terme n'a pas été démontrée et doit être limitée aux patientes à très haut risque de complications vasculaires, c'est-à-dire aux patientes ayant soit un antécédent de pré-éclampsie responsable d'une naissance prématurée avant 34 SA, en particulier en cas de RCIU associé, soit au moins deux antécédents de pré-éclampsie, soit celles présentant un SAPL et celles ayant un lupus avec des anticorps antiphospholipides positifs ou atteinte rénale chronique ou aiguë. De plus, une prescription ciblée pourrait également améliorer l'acceptation et la compliance des patientes vis-à-vis de ce traitement quotidien. Dans tous les autres cas, le niveau de preuve de l'intérêt de l'aspirine est insuffisant pour recommander son utilisation en routine.

Déclaration de liens d'intérêts

L.S. : consultant pour le laboratoire Ferring.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Grandone E, Villani M, Tiscia GL. Aspirin and heparin in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(12):1793–803 [PubMed PMID : 26155946].
- Greer IA, Brenner B, Gris JC. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol* 2014;165(5):585–99 [PubMed PMID : 24593333].
- Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;24(7):CD006780 [PubMed PMID : 23884904].
- Clinical NICE Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy; [evidence update 2012; RCOG] <https://www.nice.org.uk/guidance/CG107>, , <http://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/712706/attachment>.
- Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160(10):695–703 [PubMed PMID : 24711050].
- Klebanoff MA, Berendes HW. Aspirin exposure during the first 20 weeks of gestation and IQ at four years of age. *Teratology* 1988;37(3):249–55 [PubMed PMID : 3368878].
- Norgard B, Puhos E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):922–3 [PubMed PMID : 15746692].
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1(7974):1373–5 [PubMed PMID : 59014].
- Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. *N Engl J Med* 1989;321(24):1639–42 [PubMed PMID : 2586566].
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(6):1623–30 [PubMed PMID : 12501074].
- Bujold E, Roberge S, Nicolaides KH. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenatal diagnosis* 2014;34(7):642–8 [PubMed PMID : 24799357].
- Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):228e1–8 [PubMed PMID : 22196851].
- 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 [PubMed PMID : 12919986. PMCID : PMC175811].
- Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995;44(1):1–10 [PubMed PMID : 7664022].
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986–1000 [PubMed PMID : 21508345. PMCID : PMC3081099].
- Levy G, Garrettson LK. Kinetics of salicylate elimination by newborn infants of mothers who ingested aspirin before delivery. *Pediatrics* 1974;53(2):201–10 [PubMed PMID : 4812004].
- Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18(2):210–4 [PubMed PMID : 1157445].
- Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Leffler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74(4):551–7 [PubMed PMID : 2797631].
- Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, Pulliam DA, Arheart KL, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):892–900 [PubMed PMID : 7943099].
- Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209(2):65–8 [PubMed PMID : 15852232].
- Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(6):469–74 [PubMed PMID : 21985268].
- Leonhardt A, Bernert S, Watzel B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. Low-dose aspirin in pregnancy: maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation. *Pediatrics* 2003;111(1):e77–81 [PubMed PMID : 12509599].
- Bleyer WA, Breckenridge RT. Studies on the detection of adverse drug reactions in the newborn. II. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. *JAMA* 1970;213(12):2049–53 [PubMed PMID : 5272707].
- Corby DG, Schulman I. The effects of antenatal drug administration on aggregation of platelets of newborn infants. *J Pediatr* 1971;79(2):307–13 [PubMed PMID : 5560058].
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD004659 [PubMed PMID : 17443552].
- CLASP collaborative group. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow-up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(11):861–8 [PubMed PMID : 8534620].
- Marret S, Marchand L, Kaminski M, Larroque B, Arnaud C, et al. Prenatal low-dose aspirin and neurobehavioral outcomes of children born very preterm. *Pediatrics* 2010;125(1):e29–34 [PubMed PMID : 20026499].
- De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307(21):2286–94 [PubMed PMID : 22706834].
- Société française d'anesthésie et de réanimation, Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société française de médecine périnatale, Société française de néonatalogie. Prise en charge multidisciplinaire de la pré-éclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes [Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(3):275–81 [PubMed PMID : 19321292].

- [30] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):1791–8 [PubMed PMID : 17512048].
- [31] Middeldorp S. Anticoagulation in pregnancy complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):393–9 [PubMed PMID : 25696884].
- [32] Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565 [PubMed PMID : 15743856. PMCID : PMC554027].
- [33] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High risk of pre-eclampsia identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753 [PubMed PMID : 27094586. PMCID : PMC4837230].
- [34] Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016;123(11):1745–52 [PubMed PMID : 27558956].
- [35] Sentilhes L, Brun S, Madar H, Deneux-Tharaux C. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss at cesarean delivery: is evidence sufficient? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(7):836 [PubMed PMID : 26866717].
- [36] Stewart LA, Parmar MK. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993;341(8842):418–22 [PubMed PMID : 8094183].
- [37] American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, issuing body. II. Title. DNLN: 1. Hypertension, Pregnancy-Induced – Practice Guideline. WQ 244; <https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>.
- [38] Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *JOGC* 2014;36(7):575–6 [PubMed PMID : 25184972].
- [39] Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2). *BJOG* 2003;110(5):485–91 [PubMed PMID : 12742333].
- [40] Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110(5):475–84 [PubMed PMID : 12742332].
- [41] Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;216(2) [110–20.e6. PubMed PMID : 27640943].
- [42] 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* 2016;216(2) [121.e2–8.e2. PubMed PMID : 27810551].
- [43] Ayala DE, Uciada R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30(1–2):260–79 [PubMed PMID : 23004922].
- [44] Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(4):450–9 [PubMed PMID : 9141582].
- [45] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402–14 [PubMed PMID : 20664402].
- [46] Nizard J. Prevention du RCUI vasculaire [Prevention of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42(8):1008–17 [PubMed PMID : 24216303].
- [47] Vayssières C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:10–8 [PubMed PMID : 26207980].
- [48] Gulmezoglu M, de Onis M, Villar J. Effectiveness of interventions to prevent or treat impaired fetal growth. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(2):139–49 [PubMed PMID : 9027913].
- [49] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin No. 134. Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013;121(5):1122–33 [PubMed PMID : 23635765].
- [50] Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36(4):277–81 [PubMed PMID : 18598115].
- [51] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2013 (34 p. [Green-top guideline; No. 31]).
- [52] Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15(10):2220–3 [PubMed PMID : 11006203].
- [53] Frias Jr AE, Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):521–6 [PubMed PMID : 15339762].
- [54] Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007;110(5):1151–64 [PubMed PMID : 17978132].
- [55] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):748–61 [PubMed PMID : 19300347].
- [56] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:18–26 [PubMed PMID : 27039249].
- [57] Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014;384(9937):29–36 [PubMed PMID : 24702835. PMCID : PMC4181666].
- [58] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586–96 [PubMed PMID : 20335572].
- [59] Gallot V, Nedellec S, Capmas P, Legendre G, Lejeune-Saada V, et al. Fausses couches précoces « à répétition » : bilan et prise en charge [Early recurrent miscarriage: evaluation and management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014;43(10):812–41 [PubMed PMID : 25447363].
- [60] Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol* 2014;38(3):177–82 [PubMed PMID : 24836830].
- [61] Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(5):491–9 [PubMed PMID : 23362106].
- [62] Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, 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(17):1213–8 [PubMed PMID : 8413387].
- [63] Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(2):140–9 [PubMed PMID : 21241259].
- [64] Siristatidis CS, Dodd SR, Drakey AJ. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10(8):CD004832 [PubMed PMID : 21833951].
- [65] Gelbaya TA, Kyrgiou M, Li TC, Stern C, Nardo LG. Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13(4):357–64 [PubMed PMID : 17347160].
- [66] Ruopp MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90(1):71–6 [PubMed PMID : 17889863. PMCID : PMC2530900].
- [67] Gelbaya TA, Nardo LG. Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;91(5):e21 [author reply e2. PubMed PMID : 19296940].
- [68] Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD002859 [PubMed PMID : 15846641].
- [69] Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Perez-Fernandez OM, Gaybor M, Cordero C, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11(4):288–95 [PubMed PMID : 22001418].
- [70] Galli M. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *Auto Immun Highlights* 2014;5(1):1–7 [PubMed PMID : 26000150. PMCID : PMC4389011].
- [71] Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):281–91 [PubMed PMID : 24189281].
- [72] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2016;76:476–85 [PubMed PMID : 27457513].
- [73] Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol* 2008;140(2):236–40 [PubMed PMID : 18028481].
- [74] Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(2):151e1–9 [discussion e1–5. PubMed PMID : 19070828].
- [75] Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):469–78 [PubMed PMID : 24447367].
- [76] Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel Jr G, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):14–20 [PubMed PMID : 20027028. PMCID : PMC2981703].
- [77] Faccio F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1206–16 [PubMed PMID : 19461414].
- [78] Branch DW. The truth about inherited thrombophilias and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;115(1):2–4 [PubMed PMID : 20027026].
- [79] de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;04(7):CD004734 [PubMed PMID : 24995856].