

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII  
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1999*

# Thrombophilies et grossesse

E. VERSPYCK\*, V. LE CAM-DUCHEZ\*\*, J.-Y. BORG\*\*, L. MARPEAU\*  
(Rouen)

Les thrombophilies correspondent à une anomalie constitutionnelle et/ou acquise de la coagulation à risque de thromboses veineuses et/ou artérielles. La survenue d'une thrombose chez les femmes thrombophiles peut être favorisée par un acte chirurgical, une immobilisation prolongée, la prise d'œstroprogestatifs, une surcharge pondérale, et la grossesse (7, 25, 28). Ainsi, la notion de thrombophilie chez nos femmes enceintes signifie risque thromboembolique surajouté et doit faire discuter les modalités d'une prophylaxie anticoagulante. Plus récemment a été pressentie la responsabilité des thrombophilies comme facteur de risque d'insuffisance utéro-placentaire.

## 1. LES DIFFÉRENTES THROMBOPHILIES

Les thrombophilies constitutionnelles comprennent les déficits en inhibiteurs de la coagulation, la résistance à la protéine C activée par mutation Leiden du facteur V, la mutation 20210A du gène de la prothrombine, et le variant homozygote thermolabile de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase).

\* Service de Gynécologie-Obstétrique

\*\* Unité d'Hémostase-Hématologie

CHU Charles Nicolle – 1, rue de Germont – 76031 ROUEN

## 1.1 Les inhibiteurs plasmatiques de la coagulation

Ces glycoprotéines plasmatiques sont synthétisées par l'hépatocyte et réparties en deux groupes suivant leur mode d'action. Le groupe des inhibiteurs des sérines protéases, comprenant l'antithrombine III et le second cofacteur de l'héparine en particulier, neutralise, en formant des complexes équimolaires enzyme-inhibiteur, certaines enzymes protéasiques de la coagulation (facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa, thrombine et kallikréine) (45). Le groupe du système de la protéine C, comprenant la protéine S et C mais aussi la thrombomoduline, dégrade par protéolyse les facteurs Va et VIIIc : a de la coagulation. Par ailleurs, la synthèse des protéines C et S est vitamine K dépendante expliquant certains déficits acquis après prise d'anti-vitamines K (20). La figure 1 rappelle les deux voies d'activation de la coagulation. La figure 2 résume les voies d'amplification et d'inhibition de la coagulation. Le complexe prothrombinase comprenant les facteurs Xa et Va, transforme la prothrombine (II) en thrombine (IIa) qui va à son tour transformer le fibrinogène en fibrine soluble. La thrombine peut accélérer sa propre formation en activant les facteurs V, VIII, et VII (auto-amplification). L'antithrombine III neutralise l'activité enzymatique de la thrombine en formant un complexe équimolaire enzyme-inhibiteur. La protéine C est activée (PCa) sous l'action de la thrombine complexée à la thrombomoduline (TM). Enfin, la protéine C activée dégrade par protéolyse, en présence de protéine S, les facteurs Va et VII:a.

Les déficits constitutionnels en antithrombine III, protéine S, et protéine C ont pour conséquence une activation prépondérante de la coagulation qui favorise l'apparition de thromboses artérielles et/ou veineuses. Les déficits en protéine S et C entraînent le plus souvent des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs compliquées ou non d'embolies pulmonaires ainsi que des thrombophlébites cérébrales, les thromboses artérielles étant plus rares (1, 12, 19). Le déficit en antithrombine III provoque typiquement des thromboses veineuses dans n'importe quel territoire et plus spécifiquement au niveau des viscères digestifs (43).

Le déficit constitutionnel en antithrombine III est rare puisque sa prévalence est de 1/5 000 en population générale; il se transmet essentiellement sur le mode autosomique dominant atteignant indifféremment les deux sexes (8). Le déficit peut être quantitatif (type I) par diminution de la synthèse d'une protéine normale, ou

# THROMBOPHILIES ET GROSSESSE

Figure 1  
Physiologie de la coagulation

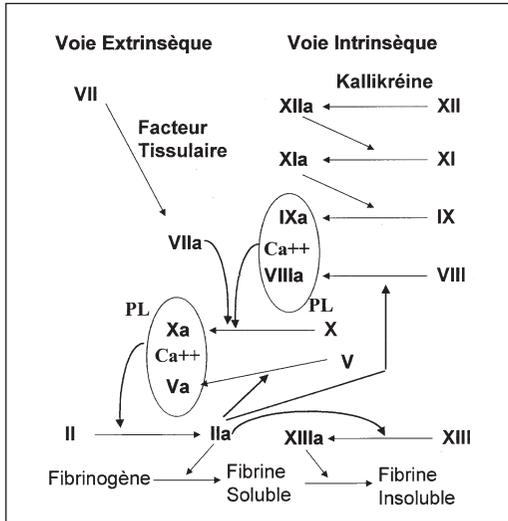
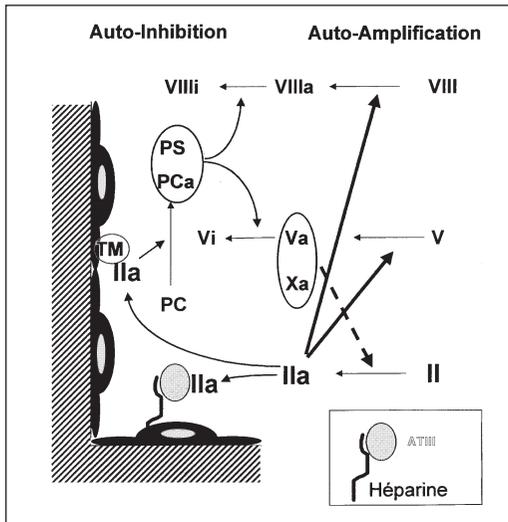


Figure 2  
Les voies d'amplification et d'inhibition de la coagulation



qualitatif (type II) par la production d'un variant moléculaire inactif. La réaction protéolytique induite par la protéine C activée nécessite la présence de phospholipides, d'ions calcium, et de protéine S. Seule la partie libre de la protéine S agit comme cofacteur de la protéine C. L'incidence globale des déficits constitutionnels en protéine C et S est de l'ordre de 1/500, et leur transmission s'effectue le plus souvent sur le mode autosomique dominant. Ces déficits peuvent être quantitatif (type I) ou qualitatif (type II) (8).

## 1.2 La résistance à la protéine C activée

La résistance à la protéine C activée s'explique dans plus de 95 % des cas par une mutation ponctuelle du gène codant pour le facteur V (5). Cette mutation est localisée en position 506 du gène (arginine mutée en glutamine), sur le site exact d'action de la protéine C activée qui ne peut donc plus exercer son activité protéolytique anticoagulante. Sa prévalence est élevée en Europe et aux États-Unis puisqu'elle est comprise entre 3 et 7 % et il existe, par ailleurs, une prédominance féminine démontrée (trois femmes pour deux hommes) (47). Elle peut être accidentelle ou transmise sur le mode autosomique dominant, les malades étant hétérozygotes ou homozygotes. Elle est considérée comme étant un facteur de risque de thrombose veineuse profonde uniquement; les études cas témoins n'ayant pas retrouvé d'association significative entre la mutation Leiden du facteur V, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (50). Les individus porteurs de la mutation à l'état hétérozygote ont un risque de thrombose veineuse profonde multiplié par 2,7 par rapport aux individus sains non mutés, ce risque étant beaucoup plus élevé chez les patients homozygotes où il est multiplié par 80 (50, 52). Par ailleurs, l'association mutation Leiden du facteur V et contraception œstroprogestative multiplie par 34,7 le risque de thrombose veineuse profonde (61).

## 1.3 La mutation 20210A du gène de la prothrombine

La mutation ponctuelle en position 20210 du gène de la prothrombine (Guanine remplacée par une Adénine) a été récemment décrite comme étant un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse profonde (2). La physiopathogénie des thromboses

associées à cette mutation n'est pas expliquée actuellement. La seule anomalie phénotypique décrite est une augmentation de la prothrombine plasmatique (44). La prévalence de la mutation 20210A du gène de la prothrombine est de 2,3 % en population générale et sa présence multiplie par 2,8 le risque de thrombose veineuse profonde (44).

## **1.4 L'hyperhomocystéinémie**

La mutation à l'état homozygote du gène de la MTHFR (substitution en position C677T) empêche la transformation intracellulaire d'homocystéine en méthionine et entraîne une hyperhomocystéinémie constitutionnelle. Sa prévalence est de 5-15 % en population générale ; elle représente un facteur de risque de thromboses veineuses et artérielles (27). L'hyperhomocystéinémie peut être également acquise par déficit nutritionnel en folates et vitamine B12 (38).

## **2. RISQUE THROMBOTIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE**

### **2.1 Généralités**

La grossesse provoque un état d'hypercoagulabilité physiologique dont le rôle essentiel est de prévenir les hémorragies de la délivrance (15, 55). L'hémostase primaire est facilitée par l'augmentation du facteur Willebrand qui triple en fin de grossesse, et par une sensibilité accrue des plaquettes aux différents agents agrégants (22). Par ailleurs, certains facteurs plasmatiques de la coagulation doublent ou triplent en fin de grossesse provoquant parfois un raccourcissement du TCA. Enfin, le taux plasmatique de la protéine S s'effondre dès le premier trimestre de la grossesse alors que les taux d'antithrombine III et de protéine C sont peu modifiés au cours de la grossesse (13, 21). Il est donc facile d'imaginer que la grossesse puisse représenter une période à risque de thrombose chez les femmes thrombophiles. Néanmoins, ce risque est difficilement chiffrable dans sa globalité car de mul-

tiples facteurs associés sont susceptibles de participer au processus thrombotique.

Ainsi, le risque thrombotique est variable d'un individu à l'autre et il est utile de pouvoir identifier dès le début de la grossesse les facteurs de risques thrombotiques associés pour chaque patiente thrombophile. Ils sont essentiellement représentés par le type et l'histoire même de la thrombophilie, la coexistence ou non d'une autre thrombophilie, et l'existence ou non d'une surcharge pondérale (39, 53, 57).

## 2.2 Risque thrombotique suivant le type de thrombophilie

Les données actuellement disponibles sont rétrospectives et de fait surestiment les taux de thromboses rapportés au cours de la grossesse. Le risque thrombotique chez les patientes ayant un déficit en antithrombine III est compris entre 20-40 % en l'absence de prophylaxie anticoagulante (7). Ces thromboses peuvent survenir à n'importe quelle période de la gestation et parfois dès le premier trimestre de la grossesse (4). Le risque thrombotique est moins élevé pour les autres thrombophilies, les thromboses survenant plus fréquemment au cours du dernier trimestre de la grossesse ou dans le post-partum immédiat. La fréquence des thromboses est respectivement, pour les déficits en protéine C et S, de 3-10 % et de 0-6 % en cours de grossesse; de 7-19 % et de 7-22 % dans le post-partum immédiat (14). McColl et coll. ont calculé, à partir d'une large étude rétrospective portant sur 72 000 grossesses, le risque thrombotique suivant le type de thrombophilie (40). Dans cette étude, les taux globaux de thromboses veineuses et d'embolies pulmonaires étaient respectivement de 0,71/1 000 (n = 51) et de 0,15/1 000 (n = 11). Le risque thrombotique estimé était de 1/437 pour les patientes porteuses de la mutation Leiden du facteur V, de 1/113 pour les patientes ayant un déficit en protéine C, et de 1/2,8 pour les patientes ayant un déficit en antithrombine III de type I. Une autre étude, plus récente et prospective, portant sur une cohorte de 2 480 grossesses, a montré un risque de thrombose veineuse profonde multiplié par 8 chez les patientes mutées pour le facteur V comparativement aux autres patientes non mutées (36). Le risque thrombotique au cours de la grossesse et dans la

période du post-partum a été peu étudié pour les mutations des gènes de la prothrombine et de la MTHFR (41).

### 2.3 Prévention du risque thrombotique

Il est classiquement recommandé de prescrire une prophylaxie anticoagulante chez les femmes enceintes thrombophiles (37). Néanmoins, il n'existe actuellement aucune donnée scientifique solide justifiant une systématisation d'une telle attitude. En effet, aucune étude randomisée n'a rapporté un quelconque bénéfice du traitement anticoagulant en termes de réduction du risque thrombotique chez ces patientes. Les patientes devant bénéficier d'un traitement anticoagulant au cours de la grossesse sont certainement celles qui ont déjà thrombosé, ou qui présentent d'autres facteurs de risque thrombotiques associés (24). Le choix du traitement anticoagulant semble être par contre plus clairement défini avec une préférence pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), même si celles-ci n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché actuellement. En effet, les HBPM présentent indiscutablement un certain nombre d'avantages par rapport aux héparines non fractionnées et aux anticoagulants oraux (54). Les modalités de prescription sont simples puisqu'une seule injection quotidienne est suffisante et qu'aucune adaptation biologique n'est nécessaire. Par ailleurs, les HBPM ne franchissent pas la barrière fœto-placentaire et ne sont pas excrétées dans le lait ; elles peuvent donc être prescrites au cours du premier trimestre de la grossesse et chez les femmes qui allaitent. La tolérance maternelle est excellente, les thrombopénies induites quasi inexistantes, et la densité osseuse peu modifiée par rapport aux héparines fractionnées (42, 55).

Il est indiscutable de débiter la prophylaxie anticoagulante dès le début de la grossesse chez les patientes ayant un déficit en antithrombine III ; certains auteurs proposent, par ailleurs, des perfusions de concentrés d'antithrombine III en péripartum (4, 7, 24, 56). Pour les autres thrombophilies, les modalités du protocole thérapeutique vont dépendre essentiellement du risque thrombotique estimé pour chaque patiente. Ainsi, le traitement anticoagulant pourrait être débuté dès le premier trimestre de la grossesse chez les patientes symptomatiques aux multiples antécédents thromboemboliques ou porteuses de déficits associés. Les patientes pauci-symptomatiques pourraient être traitées plus tar-

divement au cours de la grossesse, raisonnablement dès la moitié du deuxième trimestre. Dans tous les cas, le traitement devrait être poursuivi jusqu'à l'accouchement et maintenu au moins six semaines dans le post-partum (4, 7, 24). Il n'a pas été décrit de risque hémorragique augmenté au moment de l'accouchement ni d'accidents après pose d'anesthésie péridurale obstétricale sous HBPM (54). Néanmoins, le risque d'hématome dans l'espace péridural est possible et l'absence de données doit conduire à la prudence ; un délai de 12 heures après la dernière injection d'HBPM semble être raisonnable avant de pratiquer l'anesthésie péridurale (29). La dose d'HBPM administrée peut être facilement standardisée et adaptée au poids de la patiente. Par exemple, les patientes de poids normal peuvent recevoir une dose quotidienne de 40 mg d'énoxaparine ou de 5 000 UI de daltéparine, la dose standard étant réduite de moitié chez les femmes maigres ou doublée chez les obèses. La majorité des auteurs semblent d'accord pour ne pas modifier ces doses au cours de la grossesse et dans le post-partum immédiat (6, 24, 30, 42).

## **2.4 Diagnostic et traitement des complications thromboemboliques**

La suspicion clinique de thrombose veineuse profonde doit être impérativement confirmée par des examens complémentaires. L'échographie doppler des membres inférieurs représente l'examen de choix car non invasif pour la mère et le fœtus ; le recours à la phlébographie doit rester exceptionnel et envisagé lors de certains diagnostics difficiles de thromboses ilio-caves.

La scintigraphie pulmonaire représente l'examen de première intention à réaliser en cas de suspicion d'embolie pulmonaire car il est peu invasif et non contre-indiqué au cours de la grossesse (60). Néanmoins, la plupart des équipes ont tendance actuellement à proposer un scanner spiralé ou hélicoïdal qui semble être plus performant. L'angiographie pulmonaire dont la mortalité est de 0,5 % ne doit être réservée qu'aux patientes chez lesquelles le diagnostic n'a pas été établi à l'issue de ces examens non invasifs.

Le traitement d'un épisode thromboembolique aigu fait classiquement appel à l'héparine intraveineuse en continu pendant 5 jours, relayée par une héparine non fractionnée sous-cutanée jusqu'à la fin de la grossesse puis poursuivie au moins 6

semaines après l'accouchement. Les doses d'héparine sont adaptées en fonction du TCA qui doit être compris entre 1,5 et 2,5 fois le temps du témoin, et/ou de l'héparinémie qui doit être comprise entre 0,2 et 0,3 UI/ml (31). Les HBPM pourraient trouver une place prépondérante dans ce contexte du fait de leur remarquable innocuité, mais le manque d'études et l'absence d'autorisation de mise sur le marché réduisent considérablement leur utilisation en pratique courante (59). Néanmoins, de plus en plus d'équipes utilisent les HBPM en première intention dans ces indications. Enfin, un relais par antivitamine K peut être envisagé dans le post-partum et en l'absence d'allaitement maternel afin de réduire les effets secondaires des héparines non fractionnées prescrites au long cours (60).

### 3. COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES ET THROMBOPHILIES

L'insuffisance utéro-placentaire sévère complique l'évolution d'une grossesse dans 1-5 % des cas dans la population générale et représente une cause majeure de morbidité et de mortalité néo-natale. Son apparition peut être favorisée par une prédisposition vasculaire maternelle (hypertension artérielle, néphropathie, diabète), un syndrome des anti-phospholipides, ou une grossesse multiple par exemple. Son expression clinique est variable provoquant indifféremment prééclampsie maternelle, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, et décollement prématuré du placenta. Par ailleurs, les lésions placentaires retrouvées associent fréquemment thromboses et infarctus. Il est donc logique de penser que les thrombophilies pourraient représenter un facteur de risque d'insuffisance utéro-placentaire et expliquer certains accidents aigus comme la prééclampsie maternelle ou la mort fœtale in utero par exemple.

#### 3.1 Thrombophilie constitutionnelle et pertes fœtales

L'EPCOT (European Prospective Cohort on Thrombophilia) a étudié rétrospectivement les taux de fausses couches (pertes fœtales survenues avant 28 SA) et de morts fœtales in utero

(pertes fœtales survenues après 28 SA) chez 571 patientes thrombophiles; les patientes témoins appariées étaient les partenaires des hommes thrombophiles issus du même registre européen (n = 395) (46). Il ressort de cette étude un risque global augmenté par 3,6 de mort fœtale in utero chez les femmes enceintes thrombophiles, ce même risque étant augmenté par 14,3 lorsque plusieurs thrombophilies coexistent chez une même patiente. Par contre, le risque global de fausse couche n'est pas augmenté significativement chez ces femmes. Enfin, la mutation Leiden du facteur V ne représente pas un facteur de risque indépendant de pertes fœtales précoces ou tardives dans cette étude. Lindqvist et coll. obtiennent des résultats similaires à savoir un risque non augmenté de pertes fœtales chez les femmes ayant une mutation Leiden pour le facteur V (voir chapitre suivant) (36). À l'inverse, les études de populations sélectionnées rapportent une prévalence significativement plus élevée de la mutation V Leiden chez les femmes dont la grossesse s'est compliquée d'une mort fœtale in utero ou d'un avortement tardif (9, 10, 23, 48). Enfin, l'étude de Balasch J et coll. ne retrouve pas d'association significative entre mutation V Leiden et avortements spontanés à répétition du premier trimestre de la grossesse (3). En résumé, les femmes enceintes thrombophiles ont un risque accru de perte fœtale tardive (deuxième trimestre de la grossesse) et/ou de mort fœtale in utero, sachant qu'une minorité d'entre elles, seulement, compliqueront leur grossesse. Ceci sous-entend la probable participation de facteurs associés qui, mis à part le syndrome des anti-phospholipides, restent encore méconnus.

### **3.2 Prééclampsie maternelle, décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, et retard de croissance intra-utérin**

La plupart des études sont récentes, de type cas témoin, dont le but essentiel était d'établir une association entre thrombophilies et insuffisances utéro-placentaires idiopathiques. L'ensemble des résultats va dans le même sens, rapportant une prévalence augmentée des thrombophilies pour les grossesses compliquées de prééclampsie sévère, d'hématome rétro-placentaire, et/ou de retard de croissance intra-utérin. Ainsi, la fréquence de la mutation Leiden du facteur V est doublée dans le groupe prééclampsie sévère (14/158 = 8,9 %) comparativement au groupe témoin

(17/403 = 4,2 %) dans l'étude de Dizon-Townson et coll. (18). Dekker et coll. ont dépisté, à partir d'une cohorte de 101 grossesses compliquées de prééclampsie sévère, une résistance à la protéine C activée dans 15 % des cas, un déficit en protéine S dans 25 % des cas, et un syndrome des anti-phospholipides dans 30 % des cas (16). De Vries et coll. ont testé 62 grossesses compliquées de mort fœtale in utero (n = 18), d'hématome rétro placentaire (n = 31), et de retard de croissance intra-utérin (n = 13), et découvert une thrombophilie ou une perturbation du bilan immunologique dans 56 %, 65 %, et 85 % des cas respectivement (17). Les anomalies rencontrées étaient par ordre de fréquence : un déficit en protéine S (26 %), une hyperhomocystéinémie (24 %), un déficit en protéine C (6 %), des anticorps anti-cardiolipines IgG (11 %), des anticorps anticardiolipines IgM (5 %), un anticoagulant circulant (2 %). Plus récemment, Kupferminc et coll. ont testé 110 patientes malades et 110 patientes témoins pour la mutation Leiden du facteur V, la mutation 20210A du gène de la prothrombine, et le variant thermolabile de la MTHFR (33). Une thrombophilie a été découverte dans 52 % versus 17 % des cas, soit un risque multiplié par 5,9 pour les grossesses compliquées de prééclampsie sévère, d'hématome rétro placentaire, de mort fœtale in utero, ou de retard de croissance intra-utérin.

Une seule étude prospective en population non sélectionnée a été publiée jusqu'à ce jour. Le devenir obstétrical de 2480 patientes a été rapporté après recherche systématique d'une résistance à la protéine C activée au premier trimestre de la grossesse. La prévalence de la résistance de la protéine C activée était de 11 % (270/2480) et les complications obstétricales étaient identiques entre les patientes résistantes et non résistantes pour la protéine C activée (36).

En résumé, les thrombophilies représentent indiscutablement, mais pour certaines patientes seulement, un facteur de risque d'insuffisance utéro-placentaire.

### 3.3 Traitement préventif

L'aspirine à faible dose représente actuellement le seul traitement validé dans la prévention des récurrences de certaines prééclampsies sévères et/ou de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire (11, 35). Deux études randomisées ont mon-

tré la supériorité d'une association aspirine + HBPM versus aspirine seule en termes de taux de naissances vivantes chez des patientes ayant un syndrome des anti-phospholipides responsable d'avortements spontanés à répétition (34, 49). Cette association thérapeutique pourrait être le traitement préventif de choix à proposer aux patientes thrombophiles à risque de récurrence d'insuffisance utéro-placentaire. À partir d'une cohorte de 276 patientes aux antécédents de prééclampsie sévère et/ou de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, Riyazi et coll. ont rapporté le devenir obstétrical des patientes thrombophiles traitées par aspirine + HBPM (n = 26) et des patientes non thrombophiles traitées par aspirine seule (n = 19) (51). Les poids de naissance des enfants issus de mères thrombophiles étaient plus élevés comparativement aux patientes non thrombophiles. En conclusion, des études randomisées sont actuellement nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

#### 4. DÉPISTAGE DES THROMBOPHILIES ET GROSSESSE

Une systématisation du dépistage en début de grossesse n'est pas envisageable actuellement. En effet, il est impossible d'identifier parmi les patientes thrombophiles dépistées, celles qui seront à risque d'insuffisance utéro-placentaire et/ou thromboembolique. Par ailleurs, aucune étude randomisée n'a jusqu'à ce jour démontré le bénéfice d'une prophylaxie anticoagulante chez les femmes enceintes thrombophiles. Enfin, le coût de ces différents examens de laboratoire est particulièrement élevé.

À l'inverse, il nous paraît justifié de rechercher une anomalie constitutionnelle de la coagulation après tout accident thrombotique ou gravidique par insuffisance utéro-placentaire sévère idiopathique. En effet, ces patientes à haut risque de récurrences pourraient bénéficier d'un traitement préventif lors d'une grossesse ultérieure par exemple.

#### *Résumé*

*Les femmes enceintes thrombophiles sont à risque de thrombose veineuse et/ou d'insuffisance utéro-placentaire. Ces complications ne*

## THROMBOPHILIES ET GROSSESSE

concernent qu'une minorité des patientes, ce qui sous-entend l'existence de facteurs de risques associés permettant l'expression de la thrombophilie. La recherche d'une thrombophilie ne doit être entreprise que chez les femmes symptomatiques à haut risque de récidence. La prévention des récides fait logiquement appel aux HBPM qui sont particulièrement bien tolérées au cours de la grossesse. Néanmoins, les données sont actuellement insuffisantes pour pouvoir établir des protocoles thérapeutiques précis. Il est donc important de mettre en route des études randomisées pour définir la place des HBPM chez les femmes enceintes thrombophiles à risque thrombotique élevé. Actuellement, les modalités du traitement anticoagulant sont à discuter au cas par cas.

### Bibliographie

1. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reistma PH, Bertina RM, Briet E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet*, 1993; 341: 134-8.

2. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost*, 1997; 78: 1430-3.

3. Balasch J, Reverter JC, Fra-bregues F, Tassies D, Rafel M, Creus M, Vanrell JA. First-trimester repeated abortion is not associated with activated protein C. *Hum Reprod*, 1997; 1094-7.

4. Barbour LA, Pickard J. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: a critical review. *Obstet Gynecol*, 1995; 86: 621-33.

5. Bertina RM et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369: 64-7.

6. Boda Z, Laszlo P, Rejto L, Tornai I, Pfliegler G, Blasko G, Rak K. Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in familial thrombophilia during the whole period of pregnancy. *Thromb Haemost*, 1996; 76: 128.

7. Bonnar J, Green R, Norris L.

Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. *Semin Thromb Hemost*, 1998; 24 Suppl 1: 49-53.

8. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 784-91.

9. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Reviews*, 1997; 11:72-9.

10. Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumfeld Z. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol*, 1997; 97: 551-4.

11. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 1994; 343: 619-29.

12. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1525-8.

13. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood*, 1986; 68: 881-5.

14. Connard J, Horellou MH, van Dreden P, Le Compte T, Samama M.

Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S : study of 78 women. *Thromb Haemost*, 1990; 63: 319-20.

15. Dahlman T, Hellgren M, Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest*, 1985; 20: 37-44.

16. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, van Geijn. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 1042-8.

17. de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104: 1248-54.

18. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 902-5.

19. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, Brommer EJP, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency : clinical manifestations. *Ann Inter Med*, 1987; 106: 677-82.

20. Esmon CT. Protein C: biochemistry, physiology, and clinical implications. *Blood*, 1983; 62: 1155-8.

21. Clark P, Brennnand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S, and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost*, 1998; 79: 1166-70.

22. Gerbasi FR et coll. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1990; 75: 385-9.

23. Grandone E et Coll. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost*, 1997; 77: 822-4.

24. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet*, 1999; 353: 1258-65.

25. Hallak M, Senderowicz J, Cassel

A, Shapira C, Aghai E, Auslender R, Abramovici H. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 889-93.

26. Heijer MD, Blom HJ, Gerrits BJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos G. In hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis ? *Lancet*, 1995; 345: 882.

27. Heijer MD, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 759-62.

28. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 210-3.

29. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg*, 1997; 85: 874-85.

30. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Copplestone A, Kerslake S, Buchanan N, Hughes G, Khamashta M. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost*, 1997; 77: 39-43.

31. Hull RD et coll. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1986; 315: 1109-14.

32. Krauss T, Augustin HG, Osmer R, Meden H, Unterhalt M, Kuhn W. Activated protein C resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*, 1998; 92: 57-60.

33. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Falt G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, 1999; 340: 9-13.

34. Kutteh WH. Antiphospholipid

antibody-associated recurrent pregnancy loss : treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 1584-9.

35. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol*, 1997; 104: 450-9.

36. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated proteïn C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532-7.

37. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. *Journal of Internal Medicine*, 1997; 740: 9-15.

38. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA, Block PC, Holzgang CR, Anderson PH, Seltzer D, Upton B, Lin QR. The effects of folic acid acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(6):1157-1162.

39. Mandel H, Bresner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, Fowler B, Seligsohn U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-768.

40. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkle JA, Carty MJ, Greer IA.

Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 1997; 8: 1183-8.

41. McColl MD, Walker ID, Greer IA. A mutation in the prothrombin gene contributing to venous thrombosis during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998; 105: 923-5.

42. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis : experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obste Gynecol*, 1997; 176: 1062-8.

43. Pabinger I and the Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary anti-thrombin III, protein C or protein S deficiency. *Arter Thromb Vasc Biol*, 1996; 16: 742-8.

44. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996; 88: 3698-703.

45. Pratt CW, Churh FC. Antithrombin : structure and function. *Sem Hematol*, 1991: 28: 3-9.

46. Preston FE et coll. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* , 1996; 348: 913-16.

47. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Int Med*, 1997; Suppl 127: 895-903.

48. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second trimester pregnancy loss is associated with activated protein C resistance. *Br J Haematol*, 1996; 92: 489-90.

49. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies(or antiphospholipid antibodies). *BMJ*, 1997; 314: 253-7.

50. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1995; 332: 912-7.

51. Riyazi N, Leeda M, de Vries JI, Huijgens PC, van Geijn HP, Dekker GA. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 80: 49-54.

52. Rosendaal FR, Koster T, Vander-

broucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood*, 1995; 85: 1504-8

53. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*, 1999; 353: 1167-73.

54. Sanson BJ et coll. Safety of low molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost*, 1999; 81: 668-72.

55. Schneider D, von Tempelhoff GF, Heilman L. Retrospective evaluation of the safety and efficacy of low molecular weight heparin as thromboprophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 177: 1567-8.

56. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med*, 1989; 87: 53-60.

57. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Büller HR, Wouter ten Cate J, Girolami A, Prins MH. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited

thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.

58. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost*, 1984; 52: 176-82.

59. Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Low-molecular-weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet*, 1998; 352: 1904.

60. Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy : a current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv*, 1997; 52: 60-72.

61. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994; 344: 1453-7.

62. Wisotzkey JD, Bayliss P, Rutherford E, Bell T. Placental genotyping of the factor V Leiden, prothrombin 20210A and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C6777 alleles in IUGR pregnancies. *Thromb Haemost*, 1999; 81: 844-5.