

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

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

—  
**Tome XXVIII  
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2004*

# Consultation pré-conceptionnelle après un accident obstétrical vasculaire

G. BOOG\*  
(Nantes)

## I. INTRODUCTION

En France, la consultation pré-conceptionnelle est loin d'être entrée dans les mœurs, contrairement à d'autres pays comme la Hongrie, où elle est offerte à près de 50 % des femmes et où elle a permis de montrer l'efficacité de l'acide folique péri-conceptionnel dans la prévention des malformations fœtales.

Les patientes sollicitent rarement des conseils avant d'envisager une nouvelle grossesse et les médecins généralistes ne sont pas formés pour répondre aux interrogations précises des patientes lorsqu'elles ont eu une complication obstétricale d'ordre vasculaire. Par conséquent, lorsqu'il existe des mesures de prévention ayant fait la preuve de leur efficacité dans les récives de la pathologie initiale, elles ne sont pas toujours mises en œuvre ou bien elles sont instituées dans de mauvaises indications, l'exemple type étant la prescription d'aspirine, à tort et à travers.

Le moment de cette consultation pré-conceptionnelle se situe à l'arrêt de la pilule, lors de l'ablation d'un stérilet ou avant la prise en charge d'une procréation médicalement assistée en vue d'avoir un

\* Service de Gynécologie-Obstétrique – CHU de Nantes  
Pavillon Mère et Enfant – quai Moncoussu – BP 1005 – 44035 NANTES CEDEX 01

nouvel enfant. Le spécialiste devra alors être capable de répondre principalement aux questions suivantes :

- Quel est le risque de récurrence de la pathologie ?
- Faut-il envisager d'autres conséquences de cette pathologie initiale ?
- Quelles sont les mesures préventives à prendre ?

Pour que le dialogue soit constructif, il faut évidemment disposer d'un dossier bien documenté provenant de la maternité où s'est déroulé le premier accouchement : nature exacte de l'accident gravidique, âge gestationnel et poids de l'enfant, mode d'accouchement, état néonatal, poids du placenta, lésions macroscopiques et histologie du placenta, bilan infectieux, test de Kleihauer, caryotype, radiographie et autopsie de l'enfant en cas de mort in utero.

Le bilan post-natal, après le 3<sup>e</sup> mois, est souvent oublié : il comprend selon le contexte de l'accident obstétrical, une hystérosalpingographie, une radio-pelvimétrie, un bilan néphrologique, une épreuve d'hyperglycémie provoquée, etc.

*Il faut notamment savoir si la pathologie vasculaire était strictement limitée à l'état de grossesse ou si elle était déjà patente lors de la première moitié de la gestation, ou bien encore présente au 3<sup>e</sup> mois du post-partum : diabète gestationnel ou permanent (épreuve d'hyperglycémie provoquée), hypertension artérielle gravidique ou hypertension artérielle chronique (nécessité d'un bilan vasculaire complet avec recherche d'atteinte des organes cibles : fond d'œil (lésions rétinienes), électrocardiogramme et échocardiographie (hypertrophie ventriculaire gauche), évaluation de la fonction rénale).*

La place de l'exploration de la thrombophilie est controversée, parce que la signification d'une anomalie isolée reste incertaine (2-4, 6) et qu'il n'existe pas de correspondance entre les anomalies thrombophiliques et l'histologie placentaire (7, 47). Selon l'ANAES (6), ce bilan doit être fait en cas d'antécédent d'une ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA, d'une ou plusieurs naissances avant 34 SA avec pré-éclampsie (PE) ou pathologie vasculaire placentaire (PVP) sévère comme l'hématome rétro-placentaire (HRP), ou le retard de croissance intra-utérin (RCIU). Lorsque plusieurs facteurs de thrombophilie sont présents simultanément, il est démontré que les complications sévères surviennent plus tôt et affectent plus sérieusement l'issue périnatale (37). Le tableau I résume les examens complémentaires à demander.

## CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

Tableau I. Les indications du bilan de thrombophilie en dehors de la grossesse, d'après l'ANAES (6)

Antécédents :	En 1 <sup>re</sup> intention	En 2 <sup>e</sup> intention
<ul style="list-style-type: none"> <li>* * I ou plusieurs pertes fœtales après 12 SA</li> <li>* I ou plusieurs naissances avant 34 SA et pré-éclampsie</li> <li>* * Pathologie vasculaire placentaire sévère ou accidents multiples</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Recherche d'un syndrome anti-phospholipides (ACL : anticoagulant circulant de type lupique, AAC : anticorps anti-cardiolipine),</li> <li>■ Antithrombine III</li> <li>■ Protéine C</li> <li>■ Protéine S</li> <li>■ Résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden)</li> <li>■ Gène de la prothrombine 20.210A</li> <li>■ Homocystéinémie ?</li> </ul>	Si ACL négatif : anti-β2GPI

## II. LES DIVERS ACCIDENTS VASCULAIRES

## A. L'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie

Classiquement, la pré-éclampsie guérissait intégralement et ne récidivait pas. *En fait, les récurrences sont de l'ordre de 15 % (42). En réalité, ce risque de récurrence est moindre lorsque la première grossesse était gémellaire plutôt qu'unique (6,8 % vs 14,1 % ;  $p < 0,001$ ), ce qui suggère un modèle de responsabilité polygénique de la PE (72).*

Le suivi de 1641 gestantes ayant présenté une hypertension artérielle gravidique montre qu'au cours de la 2<sup>e</sup> grossesse, le risque de récurrence dépend de la gravité de la 1<sup>re</sup> atteinte :

- 19 % en cas d'hypertension artérielle gravidique simple (HTAG) ;
- 32 % en cas de pré-éclampsie (PE) ;
- 46 % en cas d'HTAG ou de PE surajoutées à une hypertension artérielle chronique (HTAC) (82).

Les principaux facteurs de risque retrouvés sont donc l'hypertension artérielle chronique (OR = 12,8 (10,4-15,7)), avec un début précoce de l'hypertension artérielle et une persistance au-delà de la 5<sup>e</sup> semaine après l'accouchement et les antécédents thrombo-emboliques (55).

L'existence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) à la 1<sup>re</sup> grossesse, en dehors de tout contexte d'HTA, est un facteur de risque indépendant d'HTAG : RR = 2,1 (1,1-4,0) (55).

- Les autres facteurs de risque de la PE pour la 2<sup>e</sup> grossesse sont :
- l'âge maternel > 35 ans (OR = 3,3 (2,4-4,6)) ;

## BOOG

- un délai  $> 4$  ans pour la 2<sup>e</sup> grossesse (OR = 2,0 (1,7-2,3)) ;
- le diabète : OR = 5,1 (4,0-6,6) ;
- le changement de partenaire : OR = 1,2 (1,1-1,4) (55).

En fait, cette notion reste controversée, même s'il est certain que l'incidence des PE diminue de 3,9 % à la 1<sup>re</sup> grossesse, à 1,7 % à la 2<sup>e</sup> grossesse et 1,8 % à la 3<sup>e</sup> grossesse, lorsque le partenaire reste le même (65). Dans certaines études comme celle de Tubbergen et al. (73), le changement de partenaire est associé à une prévalence accrue de PE (OR = 8,6 (3,1-23,5)) et de HELLP syndromes (OR = 10,9 (3,7-32,3)). Il semble cependant que ce sur-risque soit davantage lié à un long intervalle entre les grossesses qui, lorsqu'il est supérieur à 10 ans, rejoint celui des nullipares (OR = 1,12 (1,11-1,13) par année d'intervalle) (65).

Livingston et al. (39) n'ont pas trouvé de différence significative entre les 110 patientes atteintes de PE sévère et les 97 témoins pour divers facteurs de thrombophilie : mutations du facteur V Leiden, de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et du gène de la prothrombine.

Les femmes atteintes de maladies rhumatismales (lupus, autres maladies auto-immunes, arthrites inflammatoires) ont un risque de récurrence de PE doublé (OR = 2,22 (1,18-4,19) (66). Dans les séries rapportées de syndromes anti-phospholipides (SAPL) incluant des patientes atteintes de lupus érythémateux et des femmes ayant des antécédents de thromboses, les taux d'HTAG et de PE sont très élevés, atteignant 32 à 50 % (12). Par contre, si l'on recherche cette pathologie immunitaire dans des populations de gestantes hypertendues en cours de grossesse, même si les auto-anticorps sont plus fréquents en cas d'HTAG (16 % pour Milliez et al. (45)), ils ne sont pas plus souvent retrouvés dans les PE (20). Il en est de même dans la vaste étude multicentrique américaine de 317 patientes conduite par Branch et al. (13), dans laquelle la seule association significative pour une récurrence de PE concernait les anticorps anti-phosphatidylsérine et uniquement dans les formes sévères de la maladie (RR = 6,1 (1,8-20,7).

## B. Le HELLP syndrome

Dans les trois séries publiées, chez les femmes habituellement normo-tendues, le risque de récurrence du HELLP syndrome varie entre 2 % et 19 % (Tableau II).

## CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

Tableau II. Le risque de récurrence de PE et de HELLP syndromes chez les femmes normotendues après un premier HELLP syndrome

Auteur	Nombre de grossesses	Récidives de pré-éclampsie	Récidives de HELLP syndrome
Sibai (64)	192	19 %	3 %
Sullivan (70)	161	23 %	19 %
Van Pampus (75)	92	16 %	2 %

Le rôle primordial de l'hypertension artérielle chronique se retrouve dans le risque de récurrence, comme l'ont montré Sibai et al. (64) (Tableau III).

Tableau III. Les complications de la 2<sup>e</sup> grossesse après un HELLP syndrome, selon l'existence ou non d'une hypertension artérielle chronique, d'après Sibai et al. (64)

Complication de la 2 <sup>e</sup> grossesse	HELLP syndrome sans hypertension artérielle chronique (n = 139)	HELLP syndrome avec hypertension artérielle chronique (n = 20)
Pré-éclampsie	19 %	75 %
Accouchement prématuré	21 %	80 %
RCIU	12 %	45 %
HRP	2 %	20 %
Mort périnatale	4 %	40 %
Récidive de HELLP	3 %	5 %

Lorsque la 1<sup>re</sup> grossesse a été marquée par un HELLP syndrome précoce, avant 28 SA, les risques de récurrence de l'HTAG et de ses complications lors de la grossesse suivante deviennent considérables : 55 % de PE, 5 % d'HRP et 6 % de récurrences de HELLP syndromes (16).

La présence d'une hypovolémie plasmatique, estimée 6 mois après une PE par une méthode de dilution isotopique (volume plasmatique < 228,4 ml/kg), est un facteur de risque de récurrence de PE (34,8 % vs 13,3 %) et de HELLP syndromes (17,4 vs 1,7 %) (1).

La fréquence des anomalies du bilan de thrombophilie, en l'occurrence les mutations du gène de la prothrombine et du facteur V Leiden, n'est pas significativement augmentée dans les PE sévères et dans les HELLP syndromes (74).

## BOOG

Van Pampus et al. (75) ont revu 116 patientes atteintes de HELLP syndromes en moyenne au bout de 5,7 ans. La grossesse suivante s'était compliquée d'HTAG dans 29 % des cas avec 2 % de récurrences de HELLP syndromes. Par rapport à la population générale, âgée de 20 à 40 ans, les auteurs remarquaient un taux d'hypertension artérielle chronique multiplié par 3.

### C. L'hématome rétro-placentaire (HRP)

*Le risque de récurrence est multiplié par 7,1 à 10,2 après un HRP et par 36,5 après deux HRP (34, 57), mais la date de survenue de cette récurrence est imprévisible.* Après cet événement dramatique, il importe par conséquent de rechercher le contexte de survenue, soit accidentel (traumatisme de la voie publique), soit compliquant une pathologie préexistante (HTAG, PE). Le contexte de complications au cours de la 1<sup>re</sup> grossesse (accouchement prématuré, RCIU, mort périnatale) et la présence d'infarctus du placenta ont une grande valeur dans le conseil prodigué (56) (Tableau IV).

*Tableau IV. Les risques d'HRP ou de récurrence d'HRP selon l'évolution de la 1<sup>re</sup> grossesse. D'après Rasmussen et al. (56). Le terme « compliqué » concerne les grossesses avec retard de croissance, prématurité et mort périnatale*

Nombre de cas	1 <sup>re</sup> grossesse	Risque d'HRP compliqué à la 2 <sup>e</sup> grossesse
1 858	HRP compliqué	32,8 pour mille
890	HRP non compliqué	19,1 pour mille
71 247	Pas d'HRP, mais grossesse compliquée	6,7 pour mille
418 866	Pas d'HRP et grossesse normale	2,7 pour mille

Pour ramener le risque d'HRP de 33 pour mille à 7 pour mille, en cas de première grossesse compliquée, Rasmussen et al. (56) ont calculé que la surveillance intensive de la deuxième grossesse devait débuter au moins 6 semaines avant la date du premier accident. Au contraire, après un premier HRP non compliqué, pour diminuer le risque de 19 pour mille à 3 pour mille, il faudrait appliquer une surveillance 12 semaines avant la date du premier HRP. Dans la série de 81 cas de Furuhashi et al. (25), le taux de récurrences est de 22 %, avec des âges ges-

## CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

tationnels plus précoces de 1 à 3 semaines lors de l'accident itératif, d'où le conseil de débiter la surveillance intensive dès la 30<sup>e</sup> SA.

La recherche d'une thrombophilie causale a donné des résultats divergents : OR de 8,16 (3,6-12,75) (80) à 9,12 (2,18-31,7) (22) pour le facteur V, non retrouvé par Prochazka (OR = 1,5 (0,9-2,7)) (51) et OR de 12,25 (2,36-29,6) pour le facteur II A20210 (22).

Même si l'HRP ne récidive pas sous cette forme, la pathologie utérine ou déciduale sous-jacente explique que les risques d'autres complications soient plus élevés pendant la grossesse suivante : RCIU  $\times$  2,0 (1,8-2,2), accouchement prématuré  $\times$  2,0 (1,7-2,4), HTAG  $\times$  1,5 (1,2-1,9), placenta praevia  $\times$  2,6 (1,5-4,7) et morts périnatales  $\times$  1,5 (1,0-2,3) (54, 58).

Le traumatisme psychologique laissé par cet accident paroxysmique de la grossesse explique la baisse de la fécondité observée en cas de survie fœtale (59,4 % de nouvelles grossesses contre 83,1 % en cas de mort fœtale). L'angoisse se transmet d'ailleurs aussi à l'accoucheur lors de la grossesse qui suit un HRP, ce qui explique un taux plus élevé d'inductions du travail (de 13 % dans la population générale à 17 %) et de césariennes (de 12 % dans la population générale à 27 % observée entre les années 1985 et 1989) (57).

#### D. La mort fœtale in utero (MFIU)

Dans cette pathologie, il est essentiel de disposer du bilan complet réalisé lors de l'accouchement pour que le conseil pré-conceptionnel pour la future grossesse soit pertinent. L'autopsie de l'enfant et les examens macroscopique et histologique attentifs du placenta sont primordiaux dans la recherche étiologique (31). Les principaux *facteurs de risque généraux* de la mort fœtale in utero (MFIU) sont l'âge maternel avancé ( $>$  35 ans : OR = 1,9 (1,3-2,7)) (18), le tabagisme (OR = 1,4 (1,2-1,5)) (59), l'excès pondéral (Indice de Masse Corporelle [IMC]  $>$  25 : OR = 2,5 (1,5-4,0)) (18) et l'hémoconcentration au 1<sup>er</sup> trimestre (Hb  $>$  14,6 % : OR = 4,2 (1,3-13,9)) (18). Parmi les autres facteurs invoqués, on trouve d'une part l'antécédent de retard de croissance intra-utérin qui a d'autant plus de signification qu'il a nécessité une extraction plus précoce : OR = 2,1 (1,6-2,8) en cas de naissance à terme, OR = 3,4 (2,1-5,6) entre 32 et 36 SA et OR = 5,0 (2,5-9,8) avant 32 SA) (71), d'autre part un intervalle prolongé entre les grossesses de plus de 72 mois (OR = 1,5 (1,1-2,1)) (69). Très récemment, une enquête de population faite en Écosse sur toutes les secondes naissances ayant eu lieu entre 1992 et 1998 a montré que l'antécédent de



césarienne, quelle qu'en soit l'indication, accroît le risque de mort in utero inexplicquée du fœtus par un facteur de 2,23 (1,48-3,36) à partir de la 34<sup>e</sup> SA (67). Il s'agirait de la conséquence d'un trouble de la vascularisation placentaire en relation avec la ligature de gros vaisseaux utérins lors de la fermeture de l'hystérotomie ou d'anomalies de la placentation en rapport avec la cicatrice utérine.

Quant au risque de récurrence de mort in utero, il est globalement faible en l'absence de pathologie maternelle ou fœtale : de 0 à 3 pour mille (30, 79). Les risques de récurrence sont évidemment plus importants lorsqu'il existe une pathologie maternelle grave permanente. Ainsi, *Samueloff et al.* (63), sur une série de 403 MFIU, notent 34 récurrences (OR = 10,15 (7,05-14,6)), liées en particulier au diabète ( $\times$  2,27) et à l'hypertension artérielle chronique ( $\times$  2,30).

De manière générale, le diagnostic de thrombophilie est associé à un risque accru de MFIU (OR = 3,6 (1,4-9,4)) pour Preston et al. (50) et OR = 2,8 (1,5-5,3) pour Many et al. (43), en particulier les déficits en anti-thrombine III ou en protéine S et les mutations du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine, la présence d'anticorps anti-cardiolipine et l'anticoagulant de type lupique (4, 60). Pour les anomalies héréditaires limitées à un seul facteur, les risques de MFIU sont plus importants pour l'anti-thrombine III (OR = 5,2 (1,5-18,1)) et pour la protéine S (OR = 3,3 (1,0-11,3)), que pour la protéine C (OR = 2,3 (0,6-8,3)) et pour le facteur V (OR = 2,0 (0,5-7,7)) qui ne sont pas significatifs (50). À l'évidence, le risque est majeur en cas de déficits combinés de plusieurs facteurs (OR = 12 (1,44-102) pour Alonso et al. (5) et OR = 14,3 (2,4-86,0) pour Preston et al. (50)). Néanmoins, les lésions histologiques du placenta ne sont pas différentes de celles que l'on retrouve après les décès fœtaux en l'absence de toute thrombophilie (46). Dans l'étude de Gris et al. (29), la mort in utero tardive a un OR de 5,5 (3,4-9,0) pour quatre facteurs : le déficit en protéine S, la mutation du facteur V Leiden, les anticorps IgG anti beta2-glycoprotéine et anti-cardiolipine, avec des lésions vasculaires placentaires en cas d'association à la mutation homozygote C677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR).

Sur les 300 cas d'antécédent de mort in utero de Weeks et al. (79), seulement 1 % des patientes ont eu un test de surveillance intensive de la grossesse pathologique avant 32 SA (rythme cardiaque fœtal ou score biophysique) et ces femmes ont d'ailleurs par la suite accouché à terme. L'instauration d'un suivi attentif de la grossesse à partir de 32 SA, pour éviter une récurrence de MFIU, est d'autant plus justifiée que les grossesses suivantes restent à haut risque, car elles sont grevées d'une fréquence accrue d'HRP (OR = 7,7), de prématurité

CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

(OR = 2,25) et de RCIU (OR = 2,70) (11, 24), avec une tendance à l'augmentation des détresses respiratoires néonatales liées à un déclenchement prématuré du travail et une persistance des mauvaises adaptations à la vie extra-utérine liées aux malformations congénitales en rapport avec le diabète (24).

## E. Le retard de croissance intra-utérin

Après un 1<sup>er</sup> accouchement compliqué de RCIU, le risque de récurrence est multiplié par 7,0 à 7,9 (41, 53). En dehors du facteur génétique significatif lié au poids de naissance du père (OR = 2,49 (1,22-5,07)) contre 1,74 (0,85-3,58) pour la mère (53), les principaux facteurs de récurrence sont d'une part la gravité du premier RCIU (RR = 2,2 pour un poids entre les 2,5<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> percentiles et RR = 3,3 pour un poids < 2,5<sup>e</sup> percentile) (49), d'autre part les syndromes vasculo-rénaux (RR × 4) et les expositions prolongées au tabac et à la drogue (RR × 10) (33, 81).

La place des thrombophilies reste sujette à discussion: dans leur méta-analyse, Alfiveric et al. (3) retrouvent une fréquence accrue d'anticorps anti-cardiolipine IgG (4). La place des thrombophilies héréditaires serait inexistante lorsque l'hypotrophie est définie par un poids fœtal inférieur au 10<sup>e</sup> percentile (32, 40, 77) ou en cas de Doppler ombilical anormal (23, 76). Cependant des anomalies isolées des facteurs V Leiden ou du gène de la prothrombine ont été rapportées dans les retards de croissance asymétriques de bon pronostic ou pour des enfants de moins de 2500 g (27, 44, 76), alors que pour les thrombophilies multiples ou les défauts génétiques homozygotes on trouverait non seulement des enfants ayant le quartile de poids le plus faible (OR = 4,01 (1,48-10,84)) (78), mais encore des hypotrophies précoces et sévères détectées entre 22 et 26 SA (OR = 4,5 (2,3-9,0)), avec un risque de mort in utero majeur (36).

## CONCLUSIONS

À l'issue de cette consultation pré-conceptionnelle après un accident obstétrical d'origine vasculaire, quelques conseils peuvent être donnés soit à titre général, soit pour une circonstance particulière.

## I. Les conseils généraux

Ces recommandations relèvent de l'évidence : il apparaît qu'un certain nombre de complications pourraient être évitées par l'acceptation de grossesses à un âge plus précoce. Ce discours n'est malheureusement pas dans l'air du temps, parce que les femmes n'envisagent souvent les grossesses que lorsque leur carrière professionnelle est fondée sur de sérieuses

*Tableau V. Lésions des artères utérines en fonction de l'âge de la femme. D'après Naeye (48)*

Âge des défuntés	Lésions d'athérome des artères utérines
17 à 19 ans	11 %
20 à 29 ans	37 %
30 à 39 ans	61 %
> 39 ans	83 %

assises. Pourtant, comme l'a montré Naeye (48), au cours de 62 autopsies de jeunes femmes décédées de cause accidentelle, le rôle de l'âge est primordial dans la survenue des lésions d'athérosclérose des artères intra-myéométriales (Tableau V).

La constante augmentation de l'obésité et du tabagisme chez les femmes sont également des sujets de préoccupation. La prescription *systématique* de fer pendant la grossesse doit être abandonnée, en particulier chez les femmes ayant une hémoglobine élevée.

*Dans l'absolu, il faut donc conseiller les grossesses avant 30 ans, essayer d'obtenir un indice de masse corporelle (IMC) entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup> et supprimer la drogue et le tabagisme.*

## 2. Les conseils spécifiques

### *Les syndromes vasculo-rénaux*

Comme l'a montré la méta-analyse de Coomarasamy et al. (19), l'aspirine prescrite à partir de 12 à 20 SA, à la dose de 50 à 150 mg/jour, s'avère être efficace dans les cas suivants (Tableau VI) :

En effet, elle réduit la mortalité périnatale : OR = 0,79 (0,64-0,96), l'incidence des pré-éclampsies : OR = 0,86 (0,76-0,96), le taux de prématurité : OR = 0,86 (0,79-0,94) et elle augmente le poids de

*Tableau VI. Les indications de l'aspirine d'après la méta-analyse de Coomarasamy et al. (19)*

Pré-éclampsie au cours de la grossesse précédente
Hypertension artérielle chronique
Diabète
Néphropathie
Antécédent familial de pré-éclampsie

CONSULTATION PRÉCONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

l'enfant de 215 g (90-341), sans accroître les complications hémorragiques (HRP, hémorragies néonatales) (19). Plus la prescription est précoce, en particulier avant 14 SA, plus elle semble avoir un effet bénéfique supplémentaire (17). Le rôle favorable dans l'issue des grossesses d'une augmentation du temps de saignement d'au moins deux minutes, obtenue après dix jours de prise d'aspirine et mesurée par la méthode d'IVY, doit être confirmé (21).

### Les thrombophilies

Les recommandations concernant le traitement des thrombophilies ont été résumées de la façon suivante par l'ANAES (6) :

- « un traitement préventif par *l'aspirine à faible dose* (100 à 160 mg par jour) prescrit entre 12 et 35 SA est recommandé chez les patientes ayant un antécédent de *pathologie vasculaire placentaire* (pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, mort fœtale in utero et retard de croissance intra-utérin lorsqu'une origine vasculaire placentaire est retenue après enquête étiologique). Aucun test biologique ne permet actuellement de préjuger de l'efficacité du traitement ou d'estimer un éventuel risque hémorragique ;
- « un traitement par *l'héparine de bas poids moléculaire* peut être associé au traitement par l'aspirine si un risque de *maladie thrombo-embolique est associé à la pathologie vasculaire placentaire*. Au cours d'un tel traitement préventif par l'énoxaparine 4000 UI anti-Xa/24 heures ou la dalteparine 5000 UI anti-Xa/24 heures, en une injection, la surveillance de l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa n'est recommandée qu'en cas de poids inhabituel, d'insuffisance rénale ou d'hémorragie. La surveillance des plaquettes est recommandée 2 fois par semaine pendant le 1<sup>er</sup> mois de traitement, puis 1 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. Dans la littérature, aucune complication maternelle ou fœtale n'a été observée dans ce groupe de traitement prophylactique (9, 14, 62, 68) ;
- « l'association *aspirine-héparine de bas poids moléculaire* prescrite dès le début de la grossesse a montré une efficacité dans la prévention du risque de pertes fœtales précoces à répétition associées à un *syndrome anti-phospholipides* (niveau de preuve grade B) (8, 10, 52). La corticothérapie complémentaire n'est pas conseillée car elle accroît le risque de prématurité (38).
- « les données actuelles ne permettent pas de recommander un traitement préventif de la pathologie vasculaire placentaire en

## BOOG

- présence d'un facteur biologique *mineur* de thrombophilie isolé, sans antécédent de pathologie vasculaire placentaire ;
- « en cas de facteurs *biologiques mineurs* de thrombophilie associés à un antécédent de *pathologie vasculaire placentaire* ou de facteurs *biologiques majeurs isolés*, le niveau de preuve de l'efficacité des thérapeutiques publiées, aspirine et/ou héparine de bas poids moléculaire, est actuellement insuffisant pour que des recommandations puissent être formulées sur ce sujet ».

De fait, les bons résultats obtenus avec l'aspirine associée ou non à l'héparine de bas poids moléculaire ou à l'acide folique à forte dose (5 mg/jour) demandent à être confirmés (15, 26, 28, 35, 61).

## Résumé

*Pour que la consultation pré-conceptionnelle soit utile, il faut disposer d'un dossier bien documenté de l'accident vasculaire initial, avec notamment les données concernant l'enfant et le placenta, et le bilan post-natal, avec l'exploration de l'hypertension artérielle chronique éventuelle et l'évaluation de la fonction rénale. La place du bilan de thrombophilie est controversée, parce que la signification d'une anomalie isolée reste incertaine et qu'il n'existe pas de correspondance entre les anomalies thrombophiliques et l'histologie placentaire.*

*Les récurrences de l'hypertension artérielle gravidique et de la pré-éclampsie sont de l'ordre de 15 %, avec des variations en fonction de la gravité de la maladie initiale et de la survenue sur un terrain d'hypertension artérielle chronique. Le risque de récurrence du HELLP syndrome varie entre 2 % et 19 % : il dépend surtout de la précocité de la 1<sup>re</sup> atteinte. La prévention d'une récurrence par l'aspirine à faible dose a fait la preuve de son efficacité.*

*Les risques d'un nouveau décollement prématuré du placenta sont multipliés par 7 à 10 après un HRP et par 36,5 après deux HRP, mais la date de survenue de cette récurrence est imprévisible. Le contexte de complications au cours de la 1<sup>re</sup> grossesse (accouchement prématuré, RCIU, mort périnatale) et la présence d'infarctus du placenta ont une grande valeur dans le conseil prodigué. Après un 1<sup>er</sup> accouchement compliqué de RCIU, le risque de récurrence est multiplié par 7 à 8. En dehors du facteur génétique significatif lié au poids de naissance du père, les principaux facteurs de récurrence sont d'une part la gravité du premier RCIU, d'autre part les syndromes vasculo-rénaux et les expositions prolongées au tabac et à la drogue. Quant au risque de récurrence de mort in utero, il est globalement faible en l'absence de pathologie maternelle ou fœtale : de 0 à 3 pour mille, mais peut être multiplié par 10 lorsqu'il existe une maladie chronique, comme le diabète ou l'HTA.*

## CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

*Les conseils pré-conceptionnels doivent insister sur la nécessité de procréer avant 30 ans, sur le rôle néfaste de l'excès pondéral et des diverses intoxications. En cas de thrombophilie avérée, l'utilisation préventive de l'aspirine et/ou de l'héparine de bas poids moléculaire doit respecter les recommandations de l'ANAES.*

## Bibliographie

1. Aardenburg R, Spaanderman ME, Ekhart TH, van Eijndhoven HW, van der Heijden OW, Peeters LL. Low plasma volume following pregnancy complicated by pre-eclampsia predisposes for hypertensive disease in a next pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 1001-1006.
2. Agorastos T, Karavida A, Lambropoulos A, Constantinidis T, Tzitzimikas S, Chrisafi S, Saravelos H, Vavilis D, Kotsis A, Bontis J, Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in pregnancies with adverse outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 267-273.
3. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 753-759.
4. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14.
5. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1337-1342.
6. ANAES: Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Institut Pasteur, Paris, 14 mars 2003. Texte des recommandations, 21 pages.
7. Ariel I, Antby E, Hamani Y, Redline RW. Placental pathology in fetal thrombophilia. *Hum Pathol* 2004; 35: 729-733.
8. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 102-107.
9. Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M, Blickstein D, Lahav J, Merlob P. Low- molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 209-213.
10. Bats AS, Lejeune V, Cynober E, Safar E, Gonzales M, Milliez J, Carbonne B. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death : follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 125-129 .
11. Baumann P, Blackwell SC, Schild C, Berry SM, Friedrich HJ. Mathematic modeling to predict abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 815-822.
12. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-1344.
13. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, Lindheimer MD, Klebanoff M, MacPherson C, Van Dorsten JP, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antiphospholipid antibodies in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825-832.
14. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-700.
15. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women

## BOOG

- with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 433-438.
16. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1504-1507.
  17. Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L, Facchinetti F, Del Giudice A. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 142-144.
  18. Cnattingius S, Stephansson O. The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26: 25-30.
  19. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1319-1332.
  20. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001. 97: 29-34.
  21. Dumont A, Flahault A, Beaufile M, Verdy E, Uzan S. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 180: 135-140.
  22. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* 2003; 88: 785-788.
  23. Franchi F, Cetin I, Todros T, Antonazzo P, Nobile De Santis MS, Cardaropoli S, Bucciarelli P, Biguzzi E. Intrauterine restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica* 2004; 89: 444-449.
  24. Freeman RK, Dorchester W, Anderson G, Garite TJ. The significance of a previous stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 7-13.
  25. Furuhashi M, Kurauchi O, Suganuma N. Pregnancy following placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 11-13.
  26. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, Scianname N, Pavone G, Di Minno G, Margaglione M. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002; 78: 371-375.
  27. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, Martinelli P, Di Minno G. Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica* 2002; 87: 177-181.
  28. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-3699.
  29. Gris JC, Quere I, Pompeyrou F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Hoffet M, Berlan J, Daures JP, Mares P. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent- the Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81: 891-899.
  30. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome after previous stillbirth resulting from causes other than maternal conditions and fetal abnormalities. *Birth* 2000; 27: 33-37.
  31. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-138.
  32. Infante-Rivard V, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.
  33. Isaksen CV, Laurini RN, Jacobsen G. Pre-pregnancy risk factors of small-for-gestational-age births and perinatal mortality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76, Suppl. 165: 44-49.
  34. Karegard M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 523-528.
  35. Kupfermink MJ, Fait G, Many A, Lessing JS, Yair D, Bar-Am A, Eldor A. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 35-44.
  36. Kupfermink MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1373-1376.
  37. Kupfermink MJ, Rimon E, Ascher-Landsberg J, Lessing JB, Many A. Perinatal out-

## CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE APRÈS ACCIDENT OBSTÉTRICAL VASCULAIRE

- come in women with severe pregnancy complications and multiple thrombophilias. *J Perinat Med* 2004; 32: 225-227.
38. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148-153.
39. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 153-157.
40. McCowan LME, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 981-985.
41. Magnus P, Bakketeig LS, Hoffman H. Birth weight of relatives by maternal tendency to repeat small-for-gestational-age (SGA) births in successive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76, Suppl. 165: 35-38.
42. Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 173-181.
43. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684-687.
44. Martinelli F, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannone N, Margaglione M, Di Minno G. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 87: 428-431.
45. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, El Medjadji M, Latrous H, Hammani M, Paniel BJ. The prevalence of autoantibodies during third trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 51-56.
46. Morssink LP, Santema JG, Willemsse F. Thrombophilia is not associated with an increase in placental abnormalities in women with intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 348-350.
47. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15: 1830-1833.
48. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 210-216.
49. Patterson RM, Gibbs CE, Wood RC. Birth weight percentile and perinatal outcome: recurrence of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 464-468.
50. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer EJ. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-916.
51. Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V in pregnancies complicated by placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 462-466.
52. 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: 253-257.
53. Raine T, Powell S, Krohn MA. The risk of repeating low birth weight and the role of prenatal care. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 485-489.
54. Rasmussen S, Albrechtsen S, Dalaker K. Obstetric history and the risk of placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 502-507.
55. Rasmussen S, Irgens LM, Albrechtsen S, Dalaker K. Predicting preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 696-700.
56. Rasmussen S, Irgens LM, Albrechtsen S, Dalaker K. Women with a history of placental abruption: when in a subsequent pregnancy should special surveillance for a recurrent placental abruption be initiated? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 708-712.
57. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. The effect on the likelihood of further pregnancy of placental abruption and the rate of its recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1292-1295.
58. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 496-501.
59. Raymond E, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 301-306.



60. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
61. 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.
62. Rowan JA, McLintock C, Taylor RS, North RA. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: indications, outcomes and monitoring. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 123-128.
63. Samueloff A, Xenakis EM, Berkus MD, Huff RW, Langer O. Recurrent stillbirth. Significance and characteristics. *J Reprod Med* 1993; 38: 883-886.
64. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) : subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-129.
65. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346: 33-38.
66. Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, Ostensen M. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1196-1202.
67. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Caesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1779-1784.
68. Sorensen HT, Johnsen SP, Larsen H, Pedersen L, Nielsen GL, Moller M. Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 655-659.
69. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 101-108.
70. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940-943.
71. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-785.
72. Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, Magnus P, Nesheim BI, Eskild A. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 41-45.
73. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol* 1999; 45: 81-88.
74. Van Pampus MG, Wolf H, Koopman MM, van den Ende A, Buller HR, Reitsma PH. Prothrombin 20210 G-A mutation and factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 291-298.
75. Van Pampus MG, Wolf H, Mayruhu G, Treffers PE, Bleker OP. Long-term follow-up in patients with a history of (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 15-23.
76. Verspick E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degré S, Fournet P, Marpeau L. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 36-40.
77. Verspick E, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 28-33.
78. Von Kries R, Junker R, Oberle D, Kosch A, Nowak-Göttl U. Foetal growth restriction in children with prothrombotic risk factors. *Haemostasis* 2001; 86: 1012-1016.
79. Weeks JW, Asrat T, Morgan MA, Nageotte M, Thomas SJ, Freeman RK. Antepartum surveillance for a history of stillbirth: when to begin? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 486-492.
80. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1565-1567.
81. Yang P, Beaty TH, Khoury MJ, Liang KY, Connolly MA. Predicting intrauterine growth retardation in sibships while considering maternal and infant covariates. *Genet Epidemiol* 1989; 6: 525-535.
82. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 226-231.