



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



Pathologies vasculaire-placentaire et thrombophilie...

-

Pour qui? Quel bilan? Quel traitement?



Pr Florent FUCHS
30 septembre 2021

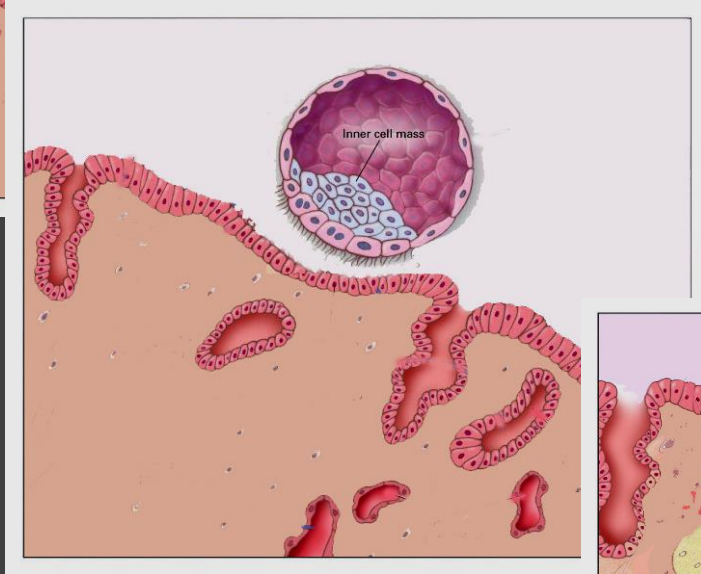
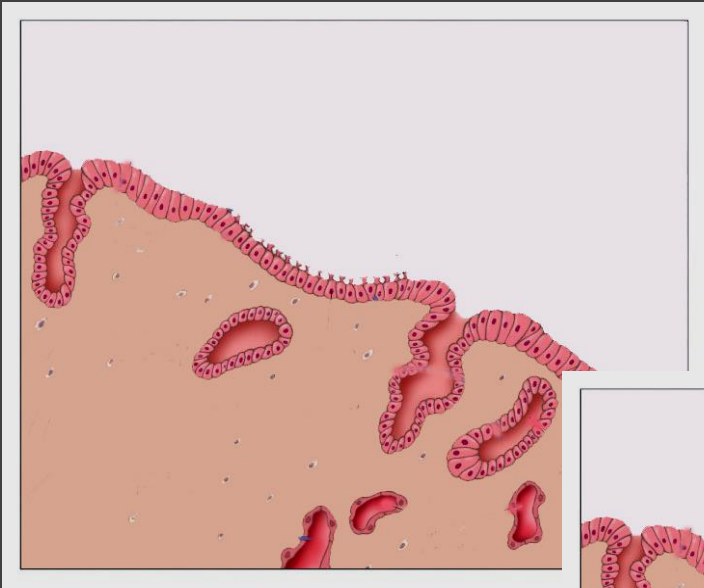
Soirée ADHET « Hematologie et grossesse »

Pathologies vasculaires placentaires

- **10ème cause de mort maternelle** (2,3% des morts maternelles) et de morbidité maternelle severe (ENCMM 2013-2015)
- **Baisse constante depuis 15 ans**
- **Évitabilité = 83%**
- Plusieurs formes cliniques
- Incidence : 8 à 10% des grossesses
- Mais la connaissance des mécanismes physiopathologiques reste incomplète

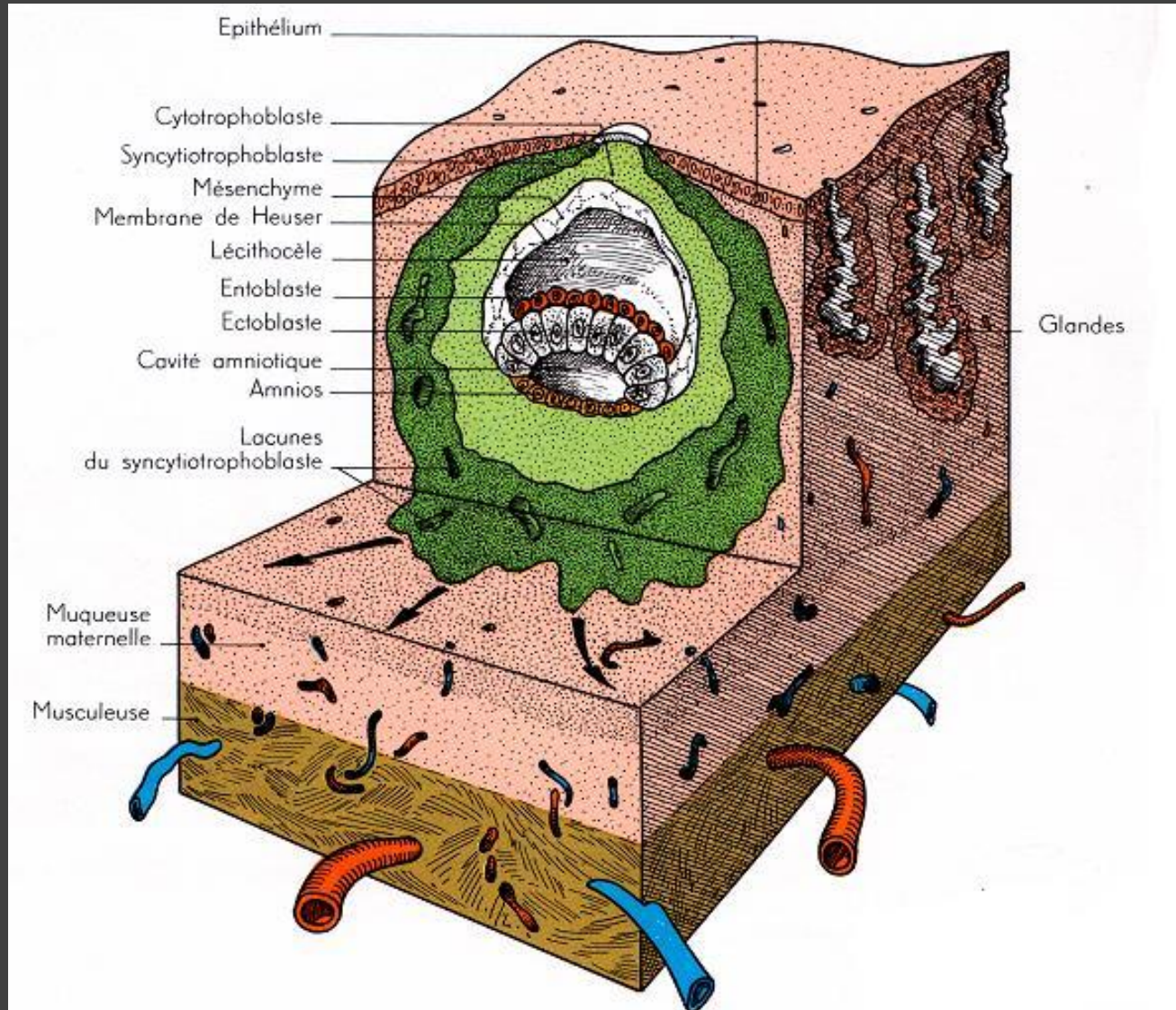
- **NB:**
 - **MTEV**: 4^{ème} cause MM - Pas de diminution-35% évitable
 - **Embolie Amniotique**: 3^{ème} Cause - Stable-52% évitable

Placentation normale



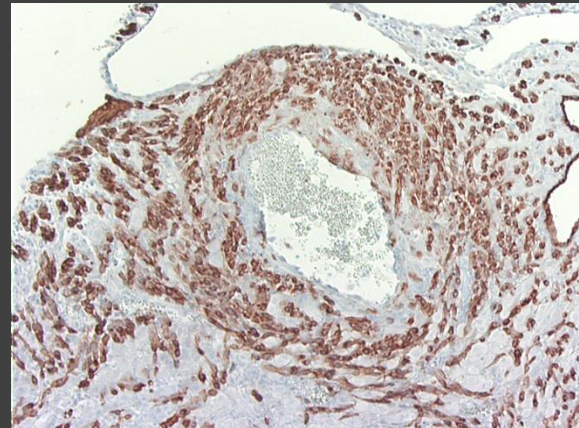
Stades précoces de la placentation humaine

J8-J9



Invasion trophoblastique

- Particulière à la placentation humaine
- Limitée en profondeur: s'arrête au tiers supérieur du myometre.
- Orientée vers les artères spiralées
- A lieu de façon progressive et continue dès 8 SA jusqu'à 16 SA



Diminution du débit utéro-placentaire + ischémie
placentaire =
point de départ de la maladie

- Défaut d'invasion trophoblastique
 - limitée à leur portion intradéciduale (endomètre)
 - l'invasion des AS est diminuée en nombre
- Persistance de la média des artères spiralées
- Augmentation des résistances car vx contractiles
- Bas débit utéroplacentaire

ISCHEMIE ET HYPOXIE

Les autres EDRF

Endothelial Derived Released Factors

- Augmentation des substances pro-agrégantes et vasoconstrictives : TXA2, endothéline 1-3, sérotonine
- Diminution des substances antiagrégantes et vasodilatatrices: PGI2 et NO
- Déséquilibre PGI2 / TXA II
- Déséquilibre en faveur de l' angiotensine II
- **Diminution de PIGF** (facteur de croissance placentaire)
- **Diminution VEGF** (facteur de croissance vasculaire)
- **Exces de Flt1s** (recepteur tyrosine kinase)

→ **Vasoconstriction et activation plaquettaire**

Un défaut d'invasion trophoblastique peut être responsable de...

- HTA gravidique
- Pré-éclampsie
- Pré-éclampsie sévère
- RCIU vasculaire
- HELLP syndrome
- Eclampsie
- Hématome rétroplacentaire

Mais d'autres situations existent...

- FCS uniques ou à répétition
- MFIU
- SAPL

- ATCD MTEV
- Thrombophilie héréditaire

- Pathologie placentaire (malperfusion vasculaire foetale, villite, intervillite, dépôts massifs de fibrine...)

- Maladie inflammatoire maternelle (LEAD, PAR...)

HTA

HTA gravidique



DEC 2015 **CONSENSUS D'EXPERTS**

HTA ET GROSSESSE

Consensus d'Experts de la
Société Française d'Hypertension Artérielle* (SFHTA)
**SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie*

Avec le partenariat du Collège National des Gynécologues
et Obstétriciens Français



GRUPE DE TRAVAIL

Claire MOUNIER-VEHIER (Cardiologue),

Jacques AMAR (Cardiologue), Jean-Marc BOIVIN (Médecin Généraliste),
Thierry DENOLLE (Cardiologue), Jean-Pierre FAUVEL (Néphrologue),
Geneviève PLU-BUREAU (Gynécologue), Vassilis TSATSARIS (Gynécologue-Obstétricien),
Jacques BLACHER (Cardiologue)

GRUPE DE RELECTURE

Yara ANTAKLY-HANON, Jean-Philippe BAGUET, Michel BEAUFILS, Olivier BENAINOUS,
Mohamed BENGHANEM, Laurence BEQUET, Rémi BERANGER, Jean-Jacques BOFFA,
Marie-Pierre BONNET, Fanny BOUDGHENE, Fabienne BOULAY, Nouari BOULGAMH,
Pierre BOUTOUYRIE, Michel BURNIER, Bernard CHAMONTIN, Anne CHANTRY,
Pascal DELSART, Philippe DERUELLE, Paolo DI PATRIZIO, Gérard DOLL,
Michel DREYFUS, Anne-Sophie DUCLOY-BOUTHORS, Philippe DURANDET,
Elisabeth ELEFANT, Joseph EMMERICH, Jean-François FALQUIER, Patrick FAYOLLE,
Catherine FISHER, Pascale FLINOIS, Jean-Michel HALIMI, Pavel HAMET, Olivier HANON,
Daniel HERPIN, Alexandre HERTIG, Faïçal JARRAYA, Philippe JAURY, Serge KOWNATOR,
Natalia KPOGBEMABOU, Pierre LANTELME, Hélène LELONG, Cédric LEMOGNE,
Marilucy LOPEZ-SUBLET, Jean-Michel MALLION, Frédéric MERCIER, Isabelle MONIER,
Bruno MOULIN, Jean-Jacques MOURAD, Edgar NASR, Elisabeth PAGANELLI, Atul PATHAK,
Antoinette PECHERE, Alexandre PERSU, Xavier POURRAT, Thibaut RACKELBOOM,
Guillaume RIEUTORD, Mathilde SCARTON, Michèle SCHEFFLER, Marie-Victoire SENAT,
Loïc SENTILHES, Annie SOBASZEK, Brigitte STANDISH-CHESNEL, Elisabeth STEYER,
Mohamed TEMMAR, Véronique TESSIER, Bernard VAISSE, Anne VAMBERGUE,
Frédéric VILLENEUVE, Alexandra YANNOUSOS

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

Les signataires de ce document indiquent avoir des liens d'intérêt avec des industriels qui commercialisent des produits de santé. Ils déclarent avoir réalisé ces recommandations en toute indépendance.

REMERCIEMENT

Corinne DAVID pour le suivi opérationnel du projet consensus HTA et Grossesse.

HTA >20SA

Définitions de l'HTA au cours de la grossesse

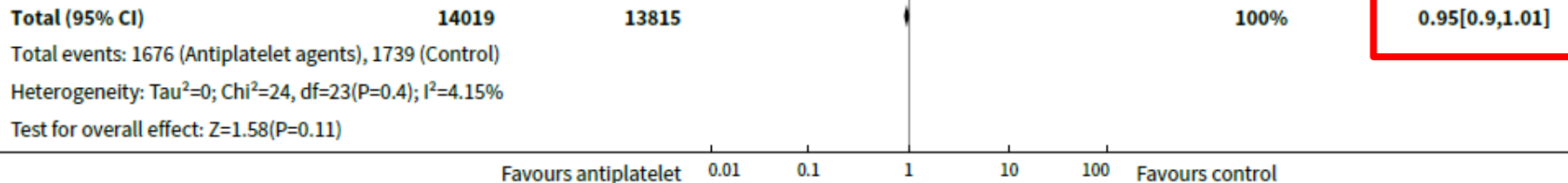
HTA lors de la grossesse	PAS \geq 140 mm Hg ou PAD \geq 90 mm Hg
HTA légère à modérée	PAS = 140-159 mm Hg ou PAD = 90-109 mm Hg
HTA sévère	PAS \geq 160 mm Hg ou PAD \geq 110 mm Hg

Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review)

Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD004659.

Analysis 5.8. Comparison 5 Antiplatelet agents versus placebo/no antiplatelet for primary prevention (secondary outcomes), Outcome 8 Gestational hypertension using best available definition - IPD only.



Pas de prévention secondaire si HTA gravidique isolée
Pas de bilan de thrombophilie

Pré éclampsie

Prééclampsie

- 3 à 7 % des primipares
- 1 à 3 % des multipares

Responsable d'un tiers des naissances de **grands prématurés** en France, ce syndrome est une cause majeure de **retard de croissance intra-utérin**. Il reste en outre la deuxième cause de **décès maternels** en France (environ 20 décès par an), après les hémorragies de la délivrance.



Des recommandations...

- **2009: SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN**
- 2013: NICE (GB)
- 2013: ACOG Task Force (hypertension)
- 2014: SOGC
- 2015: SF HTA
- Janvier 2019: ACOG
- Juin 2019: FIGO
- Juillet 2019: ISSHP (Intern société HTA)
- Octobre 2019: ISUOG
-**2020: SFAR/CNGOF** (mise à jour 2009 mais uniquement prééclampsie severe)

Problèmes de définitions

- HTA+ Uprot
- ACOG 2013, SOGC 2014....
 - PE: notion de protéinurie non obligatoire
 - PE sévère: disparition de la protéinurie > 300 mg et du RCIU

Box 3. Severe Features

- Systolic blood pressure of 160 mm Hg or more, or diastolic blood pressure of 110 mm Hg or more on two occasions at least 4 hours apart (unless antihypertensive therapy is initiated before this time)
- Thrombocytopenia (platelet count less than $100,000 \times 10^9/L$)
- Impaired liver function as indicated by abnormally elevated blood concentrations of liver enzymes (to twice the upper limit normal concentration), and severe persistent right upper quadrant or epigastric pain unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses
- Renal insufficiency (serum creatinine concentration more than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease)
- Pulmonary edema
- New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses
- Visual disturbances

Box 2. Diagnostic Criteria for Preeclampsia

Blood pressure

- Systolic blood pressure of 140 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 90 mm Hg or more on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure
- Systolic blood pressure of 160 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 110 mm Hg or more. (Severe hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy).

and

Proteinuria

- 300 mg or more per 24 hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection) or
- Protein/creatinine ratio of 0.3 mg/dL or more or
- Dipstick reading of 2+ (used only if other quantitative methods not available)

Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following:

- Thrombocytopenia: Platelet count less than $100,000 \times 10^9/L$
- Renal insufficiency: Serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease
- Impaired liver function: Elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration
- Pulmonary edema
 - New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses or visual symptoms

Définition Française



DEC 2015 **CONSENSUS D'EXPERTS**

HTA ET GROSSESSE
Consensus d'Experts de la
Société Française d'Hypertension Artérielle* (SFHTA)
**SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie*

Avec le partenariat du Collège National des Gynécologues
et Obstétriciens Français



C N O F
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

3) Pré-éclampsie définie par une HTA (contrôlée ou non) associée à une protéinurie pathologique découverte après la 20^e SA.

Prééclampsie sévère

PE sévère:

- **HTA sévère** (PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 110 mmHg) ou non contrôlée
- **Protéinurie $>$ 3g/24h**
- **Créatinémie \geq 90 μ mol/L**
- **Oligurie \leq 500 mL/24h ou \leq 25 mL/h**
- **Thrombopénie $<$ 100 000/mm³**
- **Cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT $>$ 2N**
- **Douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense**
- **Une douleur thoracique, une dyspnée, un OAP**
- **Signes neurologiques** : céphalées sévères ne répondant pas au traitement, troubles visuels ou auditifs persistants, ROT vifs, diffusés et polycinétiques.



RFE SFAR – RPC CNGOF 2020
Prise en charge de la patiente avec
une prééclampsie sévère

PE Sévère avec signes de gravité

(1) SIGNES DE GRAVITÉ:

- Une PAS ≥ 180 mmHg et/ou une PAD ≥ 120 mmHg
- Une douleur épigastrique et/ou de l'hypochondre droit "en barre" persistante ou intense
- Des céphalées sévères ne répondant pas au traitement
- Des troubles visuels ou auditifs persistants
- Un déficit neurologique
- Des troubles de la conscience
- Des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques
- Une crise d'éclampsie
- Une détresse respiratoire
- Un œdème aigu du poumon
- Un HELLP syndrome (3)
- Une insuffisance rénale aiguë (4)

(2) EN CAS DE CRISE D'ÉCLAMPSIE LA PERFUSION DE SULFATE DE MAGNÉSIUM EST INDIQUÉE D'EMBLÉE

(3) HELLP SYNDROME*

- hémolyse (LDH > 600 UI/L)
- + ASAT/ALAT $> 2N$
- + plaquettes $< 100\ 000 / \text{mm}^3$

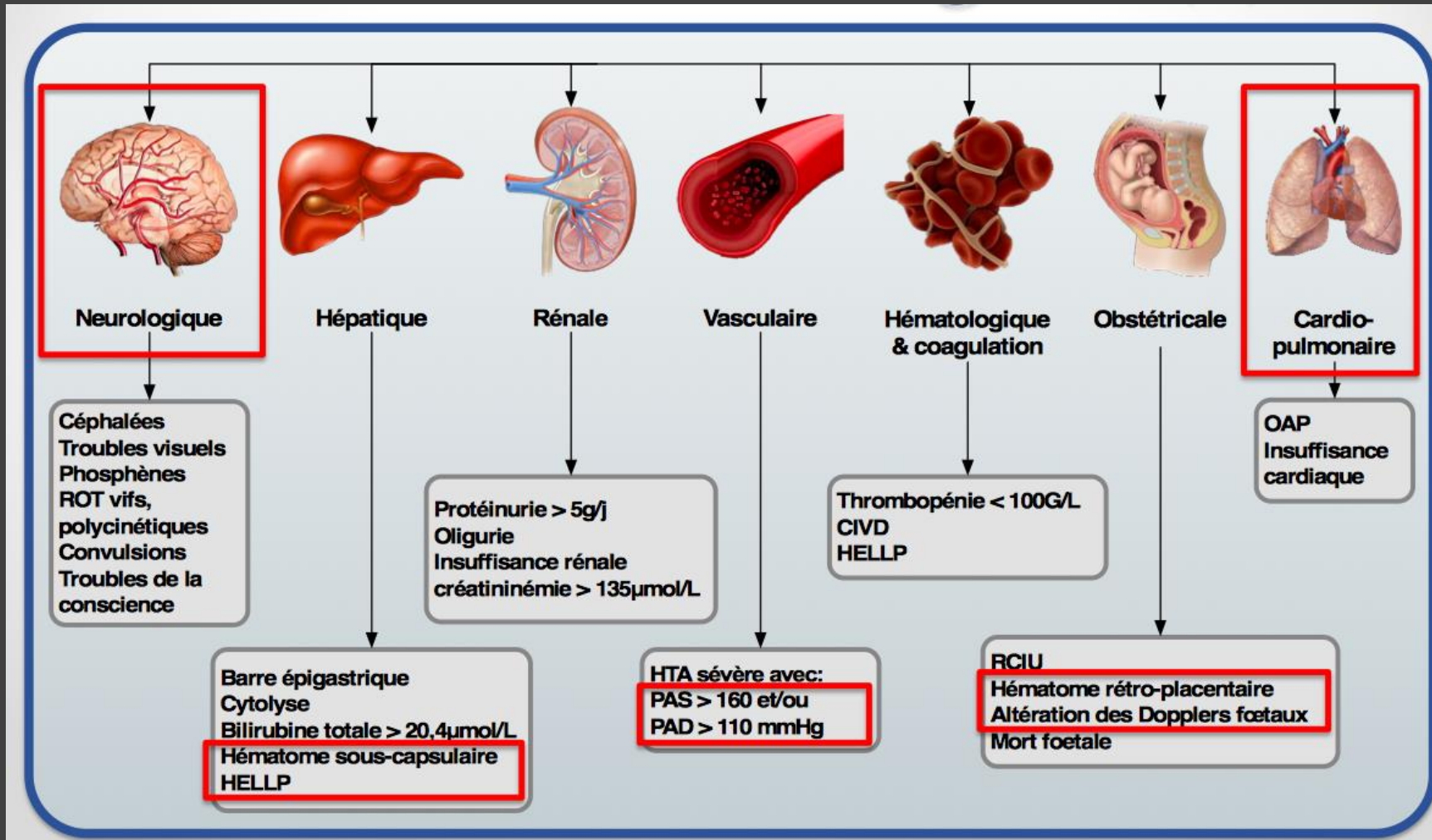
(4) INSUFFISANCE RÉNALE AIGUE*

- doublement des valeurs de créatininémie
- ou $> 96 \mu\text{mol/L}$ ($> 1.1 \text{ mg/dL}$)



RFE SFAR – RPC CNGOF 2020
Prise en charge de la patiente avec
une prééclampsie sévère

Une maladie endothéliale multi-organe



Prévention de la prééclampsie ?

- Peut-on prédire la survenue d'une prééclampsie ?
 - En début de grossesse ?
 - Au cours de la grossesse ?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie en cas de prediction?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie sur ATCD ?

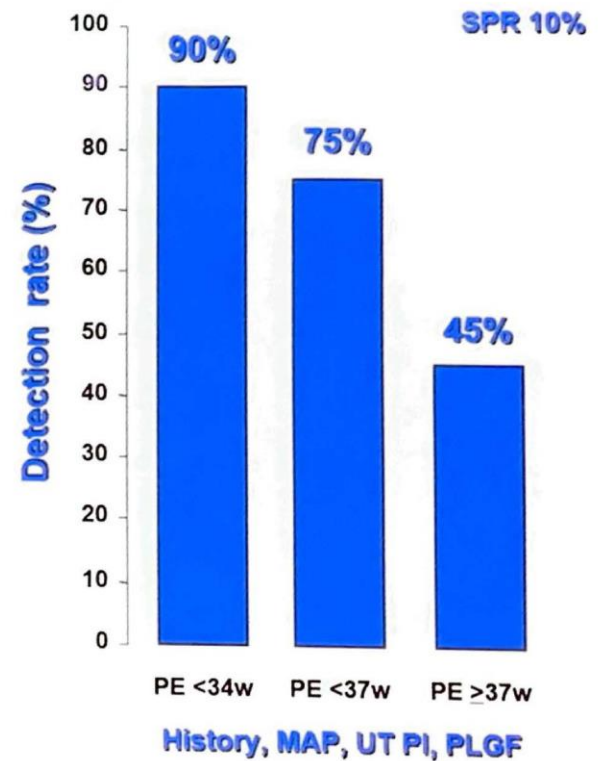
Prévention de la prééclampsie ?

- Peut-on prédire la survenue d'une prééclampsie ?
 - En début de grossesse ?
 - Au cours de la grossesse ?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie en cas de prediction?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie sur ATCD ?



Maternal risk factors

- Age: every 10 years > 30 y
- Weight every 10 kg > 70 kg
- Black and South Asian race
- Previous preeclampsia
- Mother had preeclampsia
- Conception by IVF
- Chronic hypertension
- Diabetes mellitus
- Autoimmune: SLE, APS



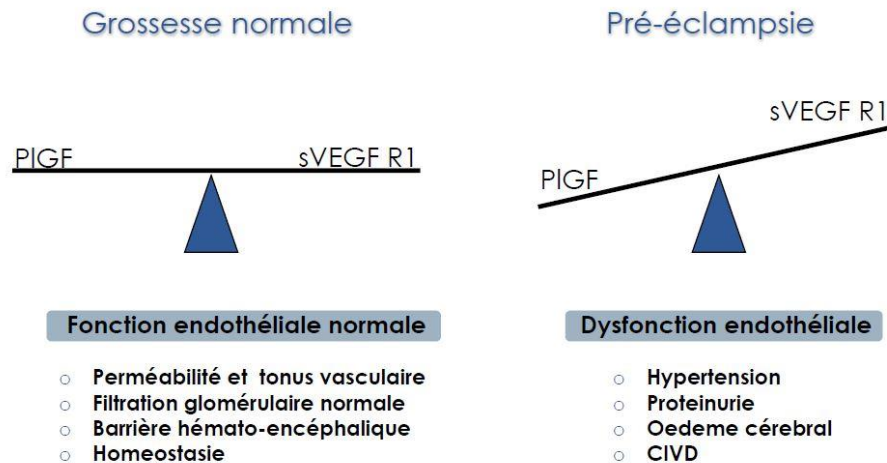
- Kaminopetros et al. **Uterine artery Doppler** at 11-13 vs. 20-24 weeks. Fetal Diagn Ther **1991**
- Martin et al. **Uterine artery Doppler** at 11-13 weeks predicts PE. UOG **2001**
- Plasencia et al. **Uterine artery Doppler** at 11-13 weeks predicts PE. UOG **2007**
- Akolekar et al. **Placental growth factor** at 11-13 weeks predicts PE. UOG **2008**
- Poon et al. **Mean arterial pressure** at 11-13 weeks predicts PE. Fetal Diagn Ther **2012**
- Akolekar et al. **Competing risks model** to predict PE. Fetal Diagn Ther **2013**
- O'Gorman et al. **Combined test** for early prediction of PE. Am J Obstet Gynecol **2016**

Prévention de la prééclampsie ?

- Peut-on prédire la survenue d'une prééclampsie ?
 - En début de grossesse ? **OUI**
 - **Au cours de la grossesse ?**
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie en cas de prediction?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie sur ATCD ?

Prédiction tardive

Facteurs pro & anti-angiogéniques



Production par le trophoblaste

- D'un facteur angiogénique, **le PIGF**
- et anti-angiogénique: **le sFlt-1** (*fms-like tyrosine kinase 1, fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1*).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 7, 2016

VOL. 374 NO. 1

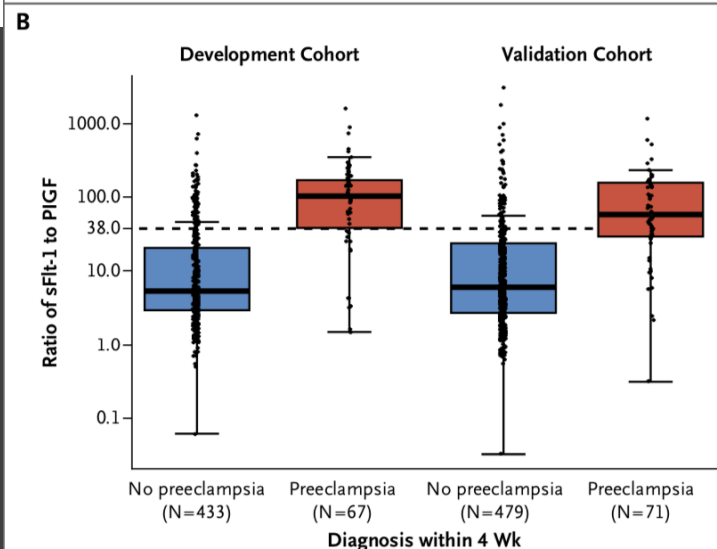
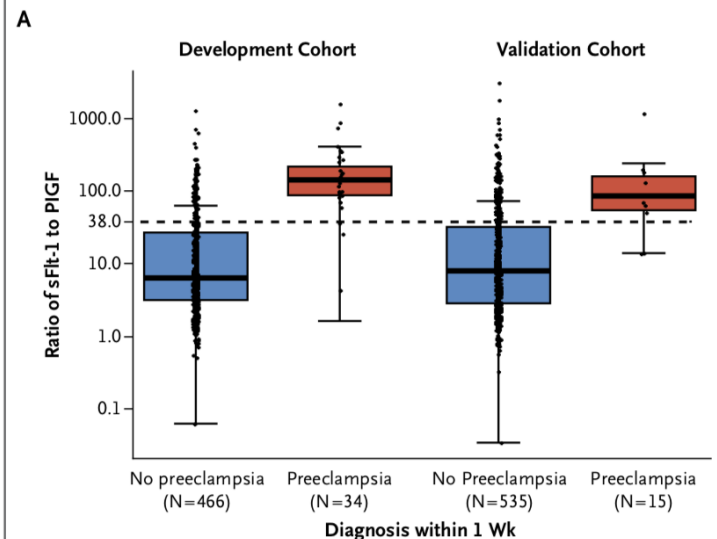
Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

Harald Zeisler, M.D., Elisa Llurba, M.D., Ph.D., Frederic Chantraine, M.D., Ph.D., Manu Vatish, M.B., Ch.B., D.Phil., Anne Cathrine Staff, M.D., Ph.D., Maria Sennström, M.D., Ph.D., Matts Olovsson, M.D., Ph.D., Shaun P. Brennecke, M.B., B.S., D.Phil., Holger Stepan, M.D., Deirdre Allegranza, B.A., Peter Dilba, M.Sc., Maria Schoedl, Ph.D., Martin Hund, Ph.D., and Stefan Verlohren, M.D., Ph.D.

24-36+6SA PROGNOSIS Study

Table 2. Validation of a Cutoff Point of 38 for the sFlt-1:PlGF Ratio in Predicting Preeclampsia.*

Preeclampsia	Development Cohort	Validation Cohort
	percent (95% CI)	
Within 1 wk		
Negative predictive value: rule out	98.9 (97.3–99.7)	99.3 (97.9–99.9)
Sensitivity	88.2 (72.5–96.7)	80.0 (51.9–95.7)
Specificity	80.0 (76.1–83.6)	78.3 (74.6–81.7)
Within 4 wk		
Positive predictive value: rule in	40.7 (31.9–49.9)	36.7 (28.4–45.7)
Sensitivity	74.6 (62.5–84.5)	66.2 (54.0–77.0)
Specificity	83.1 (79.3–86.5)	83.1 (79.4–86.3)



1S 2S 3S 4S
VP 99,3% 97,9% 95,7% 94,3%

Pas de supériorité des biomarqueurs seuls (essai PELICAN)

New Gestational Phase–Specific Cutoff Values for the Use of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor Ratio as a Diagnostic Test for Preeclampsia

Stefan Verlohren, Ignacio Herraiz, Olav Lapaire, Dietmar Schlembach, Harald Zeisler, Pavel Calda, Joan Sabria, Filiz Markfeld-Erol, Alberto Galindo, Katharina Schoofs, Barbara Denk, Holger Stepan

Table 2. Sensitivities and Specificities With 95% CIs for the Whole as Well as for Early and Late Gestational Phases

Whole Gestational Phase (Wk 20+0–Delivery)				Early Gestational Phase (Wk 20+0–33+6)				Late Gestational Phase (Wk 34+0–Delivery)			
Sens/Spec	Absolute	Relative	95% CI	Sens/Spec	Absolute	Relative	95% CI	Sens/Spec	Absolute	Relative	95% CI
Cutoff 85				Cutoff 33				Cutoff 33			
Sens	177/234	75.6%	70.6–100	Sens	95/100	95.0%	89.8–100	Sens	120/134	89.6%	84.2–100
Spec	447/468	95.5%	93.6–100	Spec	188/200	94.0%	90.5–100	Spec	196/268	73.1%	68.3–100
				Cutoff 85				Cutoff 110			
				Sens	88/100	88.0%	81.3–100	Sens	78/134	58.2%	50.7–100
				Spec	199/200	99.5%	97.7–100	Spec	256/268	95.5%	92.9–100

CI indicates confidence interval; Sens, sensitivities; and Spec, specificities. Bold values indicate the outer borders of the cut-off.

Après 34SA: si > 110 =>PE

Avant 34SA: Si > 85 =>PE

Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PIGF Ratio in Singleton Pregnancies

20 et 37 SA
 risque de PE + au moins un signe d'appel.
 Un ratio faible < à 38 permet de prédire l'absence de pré-éclampsie (et complications) à 1 semaine (VPN à 99,3 %).

Ignacio Herraiz^a Elisa Llorba^b Stefan Verlohren^c Alberto Galindo^a on behalf of the Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia

^aFetal Medicine Unit, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario 12 de Octubre and Gynecology, M University Hospital, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bDepartment of Obstetrics, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (SAMID-RD12/0026/0016), Institut de Obstetria i Ginecologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (SAMID-RD12/0026/0016), Sant Pau University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^cDepartment of Obstetrics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Fetal Diagn Ther 2018;43:81–89
 DOI: 10.1159/000477903

Table 1. Summary of the recommendations for the use of the sFlt-1/PIGF ratio in women with signs and symptoms of PE based on the opinion of experts in the use of angiogenic markers [43]

sFlt-1/PIGF result (EP/LP)	Interpretation	Time to delivery (EP)	What should be done?
<u>Low: <38</u>	<u>Rule out PE:</u> 1 week: NPV ≈99% 4 weeks: NPV ≈95%	Unmodified	<u>Reassuring the patient</u> No further determinations are needed unless new suspicion arises
Intermediate: 38–85/38–110	Rule in PE: 4 weeks: PPV ≈40%	20% remain pregnant after 1 month	Follow-up visit and retest in 1–2 weeks Maternal education about signs and symptoms of PE
<u>High: >85/>110</u>	<u>Diagnosis of PE (or PD-related disorder) is highly likely</u>	15% remain pregnant after 2 weeks	<u>Follow-up visit and retest in 2–4 days</u> EP: consider referral to higher-level center LP: consider lowering the threshold for labor induction
<u>Very high: >655/>201</u>	Short-term complications and need to deliver are highly likely	30% remain pregnant after 2 days	<u>Close surveillance</u> EP: corticoids to the mother for fetal maturation

NPV, negative predictive value; PD, placental dysfunction; PE, preeclampsia; PIGF, placental growth factor; PPV, positive predictive value; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1; EP, early phase (<34 weeks of gestation); LP, late phase (≥34⁺⁰ weeks of gestation).

Prévention de la prééclampsie ?

- Peut-on prédire la survenue d'une prééclampsie ?
 - En début de grossesse ? **OUI**
 - Au cours de la grossesse ? **OUI**
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie en cas de prédiction?
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie sur ATCD ?

Prévention de la PE étude ASPRE

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2017

VOL. 377 NO. 7

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D., Neil O’Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D., Catalina de Paco Matallana, M.D., Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D., Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D., Jacques C. Jani, M.D., Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D., Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D., Sveinbjorn Gizurarson, Ph.D., Kate Maclagan, Ph.D., and Kypros H. Nicolaides, M.D.

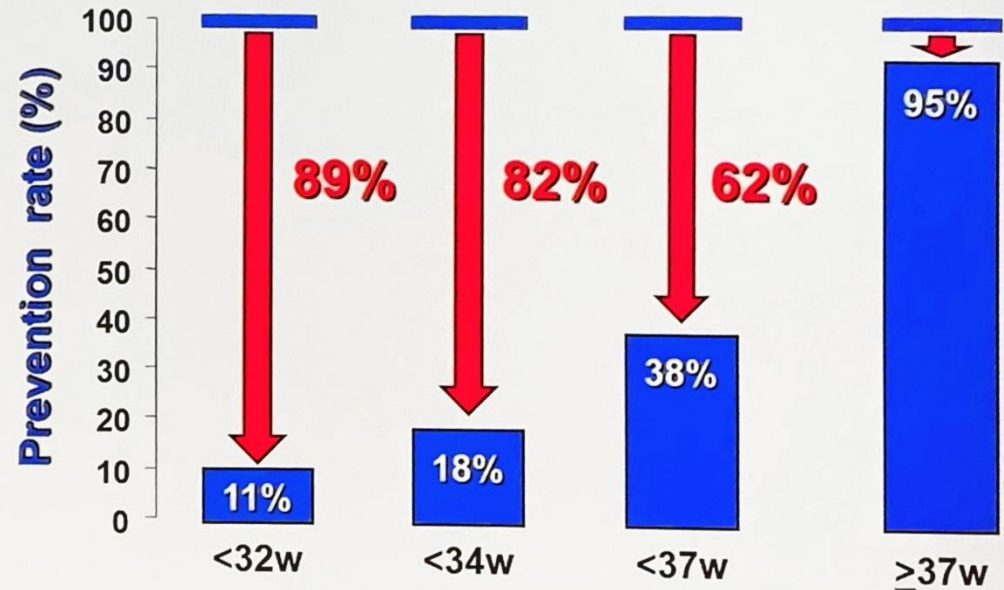
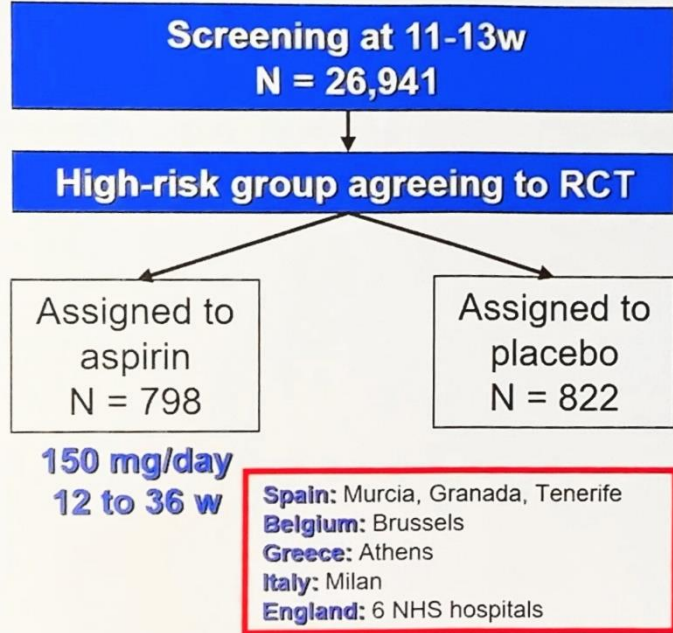
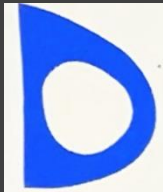


Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N = 798)	Placebo Group (N = 822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)

Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N=798)	Placebo Group (N=822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)
Secondary outcomes according to gestational age			
Adverse outcomes at <34 wk of gestation			
Any — no. (%)	32 (4.0)	53 (6.4)	0.62 (0.34–1.14)
Preeclampsia — no. (%)	3 (0.4)	15 (1.8)	0.18 (0.03–1.03)
Gestational hypertension — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.02 (0.08–13.49)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%)†	7/785 (0.9)	14/807 (1.7)	0.53 (0.16–1.77)
Miscarriage or stillbirth without preeclampsia — no. (%)	14 (1.8)	19 (2.3)	0.78 (0.31–1.95)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	1 (0.1)	3 (0.4)	0.36 (0.02–7.14)
Spontaneous delivery without preeclampsia — no. (%)	12 (1.5)	12 (1.5)	1.07 (0.37–3.10)
Adverse outcomes at <37 wk of gestation			
Any — no. (%)	79 (9.9)	116 (14.1)	0.69 (0.46–1.03)
Gestational hypertension — no. (%)	8 (1.0)	7 (0.9)	1.19 (0.31–4.56)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%)†	17/785 (2.2)	18/807 (2.2)	1.01 (0.42–2.46)
Miscarriage or stillbirth without preeclampsia — no. (%)	14 (1.8)	19 (2.3)	0.78 (0.31–1.95)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	4 (0.5)	0.52 (0.06–4.91)
Spontaneous delivery without preeclampsia — no. (%)	40 (5.0)	49 (6.0)	0.83 (0.47–1.47)
Adverse outcomes at ≥37 wk of gestation			
Any — no. (%)	178 (22.3)	171 (20.8)	1.12 (0.82–1.54)
Preeclampsia — no. (%)	53 (6.6)	59 (7.2)	0.95 (0.57–1.57)
Gestational hypertension — no. (%)	72 (9.0)	62 (7.5)	1.24 (0.78–1.98)
Small-for-gestational-age status without preeclampsia — no./total no. (%)†	54/785 (6.9)	56/807 (6.9)	1.00 (0.60–1.66)
Stillbirth without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.01 (0.08–13.40)
Abruption without preeclampsia — no. (%)	2 (0.3)	2 (0.2)	1.05 (0.08–13.92)

Conclusion ASPRE

- Dans une population à risque de PE identifiée par un calcul de risque combiné
- **L'aspirine diminue de 60% le taux de PE avant 37 SA**
- La réduction du taux de PE avant 34 SA n'est pas significative (tendance , probable manque de puissance)
- L'aspirine ne diminue pas
 - le risque de RCIU, MFIU, HRP
 - les indicateurs de morbidité périnatale

Prévention de la prééclampsie ?

- Peut-on prédire la survenue d'une prééclampsie ?
 - En début de grossesse ? **OUI**
 - Au cours de la grossesse ? **OUI**
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie en cas de prédiction? **OUI**
- Peut on prévenir la survenue d'une prééclampsie sur ATCD ?



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

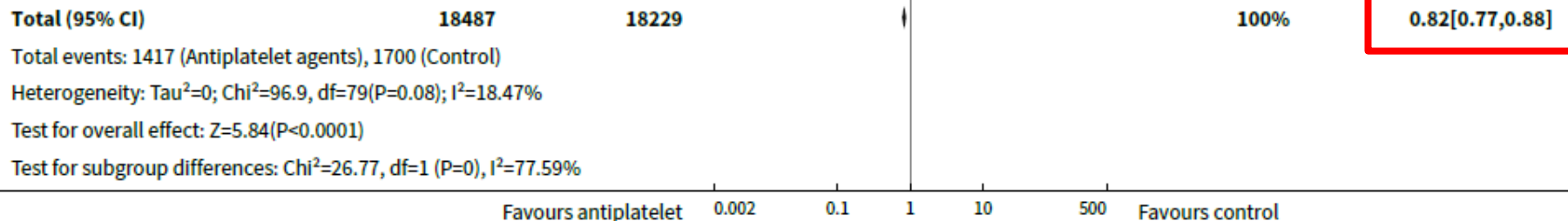
77 essais
42 000 patientes

Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review)

Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD004659.

Analysis 1.1. Comparison 1 Antiplatelet agents versus placebo/no antiplatelet for primary prevention (primary outcomes, subgroups by maternal risk), Outcome 1 Pre-eclampsia (IPD vs AD).



Analysis 2.1. Comparison 2 Antiplatelet agents versus placebo/no antiplatelet for primary prevention (primary outcomes, subgroups by gestation at entry), Outcome 1 Pre-eclampsia.

2.1.1 Entered into the study < 20 weeks (IPD)

Subtotal (95% CI)	9575	9375	46.54%	0.86[0.78,0.95]
Total events: 690 (Antiplatelet agents), 788 (Control)				
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =20.81, df=18(P=0.29); I ² =13.52%				
Test for overall effect: Z=3.08(P=0)				

<20SA

2.1.3 Entered into the study ≥ 20 weeks (IPD)

Subtotal (95% CI)	6603	6570	33.66%	0.93[0.84,1.04]
Total events: 537 (Antiplatelet agents), 571 (Control)				
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =27.05, df=20(P=0.13); I ² =26.07%				
Test for overall effect: Z=1.22(P=0.22)				

Analysis 4.1. Comparison 4 Antiplatelet agents versus placebo/no treatment for primary prevention (primary outcomes, subgroups by dose), Outcome 1 Pre-eclampsia.

4.1.1 < 75 mg aspirin (IPD)

Subtotal (95% CI)	11345	11273	61.49%	0.92[0.85,1]
Total events: 957 (Favours antiplatelet), 1040 (Control)				
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =15.26, df=8(P=0.05); I ² =47.58%				

4.1.3 ≥ 75 mg aspirin (IPD)

Subtotal (95% CI)	4570	4537	18.05%	0.78[0.66,0.92]
Total events: 241 (Favours antiplatelet), 305 (Control)				
Heterogeneity: Tau ² =0; Chi ² =18.41, df=15(P=0.24); I ² =18.51%				
Test for overall effect: Z=3.03(P=0)				

>75 mg



DEC 2015 CONSENSUS D'EXPERTS

HTA ET GROSSESSE

Consensus d'Experts de la
Société Française d'Hypertension Artérielle* (SFHTA)
**SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie*

Avec le partenariat du Collège National des Gynécologues
et Obstétriciens Français



RECOMMANDATION 15

Pour prévenir la survenue d'une pré-éclampsie, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose (75-160 mg) uniquement chez les patientes ayant un antécédent de pré-éclampsie. Ce traitement doit être débuté avant 20 SA, idéalement à la fin du premier trimestre. **(Grade A - Classe 1)**

Il est suggéré de poursuivre le traitement par aspirine au moins jusqu'à 35 SA. **(Grade C - Classe 2)**

Et l'héparine?

Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia

The pilot randomised controlled NOH-PE trial

Jean-Christophe Gris^{1,2,3}; Céline Chauleur^{1,4}; Nicolas Molinari⁵; Pierre Marès⁶; Pascale Fabbro-Peray⁵; Isabelle Quéré⁷; Jean-Yves Lefrant⁸; Bassam Haddad⁹; Michel Dautat¹⁰

	LDA (N = 112)	LDA+Enoxaparin (N = 112)	p#
Severe PE, first pregnancy			
Onset			0.83
≥37 WG	23 (20.5)	20 (17.9)	
≥34 WG, < 37 WG	45 (40.2)	47 (41.9)	
≥29 WG, < 34 WG	16 (14.3)	20 (17.9)	
< 29 WG	28 (25)	25 (22.3)	
HELLP syndrome	18 (16.1)	20 (17.9)	0.72
Thrombophilia			
Any	18 (16.1)	14 (12.5)	0.44

	Reference (N = 112)	Enoxaparin (N = 112)	HR** [95% CI]	P
Primary composite outcome	28 (25.0)	10 (8.9)	0.32 [0.16–0.66]	0.002
Pre-eclampsia	17 (16.7)	6 (5.8)	0.31 [0.12–0.79]	0.014
Placental abruption	2 (1.9)	1 (0.9)	0.46 [0.04–5.3]	0.53
Birthweight ≤5 th percentile	9 (8.6)	3 (2.9)	0.30 [0.08–1.12]	0.072
Foetal loss after 20 weeks	6 (5.9)	3 (2.9)	0.48 [0.12–1.92]	0.29
Secondary outcomes				
Severe pre-eclampsia	8 (7.1)	1 (0.9)	0.12 [0.02–0.92]	0.041
HELLP syndrome	3 (2.9)	1 (0.9)	0.31 [0.03–3.03]	0.31
Birthweight 6 th –10 th percentile	6 (5.9)	3 (2.9)	0.48 [0.12–1.92]	0.29
Primary postpartum haemorrhage	5 (4.5)	4 (3.6)	0.79 [0.21–3.03]	0.73

Delivery (weeks)	37 (3) [25.4–40.7]	39 (3) [26–40.7]	0.002
Delivery < 37 weeks	45 (44.1)	30 (28.8)	0.034
Delivery < 34 weeks	32 (31.4)	14 (13.5)	0.003
Delivery < 30 weeks	17 (16.7)	14 (13.5)	0.56
Caesarean section	48 (67.1)	23 (22.1)	0.001

Analyse placentaire?

Unicentrique, pas d'aveugle, pas de placebo

Non recommandée actuellement

Thrombophilie et prééclampsie ?

	Pertes foetales OR (95%CI)	Preeclampsie	RCIU	DPPNI
Facteur V Leiden	1.5 (1.06-2.1)	1.2 (0.9-1.7)	1.0 (0.8-1.2)	1.8 (0.9-3.7)
Mutation prothrombine	1.13 (0.64-2.0)	1.2 (0.8-2)	1.2 (0.9-1.7)	2.01 (0.8-5)

*Rodgers, Plos Med 2010
Bates, ASH Book 2010*



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

ACOG 2013

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS

NUMBER 138, SEPTEMBER 2013

(Replaces Practice Bulletin Number 124, September 2011)

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

. There is insufficient evidence to conclude that inherited thrombophilias are associated with an increased occurrence of preeclampsia.

CAT => Pas de bilan de thrombophilie hereditaire
=> Pas de prevention par HBPM

Retard de croissance intra utérin

RCIU

- $EPF < 3ep = PAG$ sévère = RCIU
- RCIU = PAG avec arguments pour défaut de croissance pathologique :
 - Arrêt ou infléchissement de la croissance longitudinale
 - Altération du bien-être foetal (anomalies du Doppler, oligoamnios)



Bilan



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

ACOG 2013

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS

NUMBER 138, SEPTEMBER 2013

(Replaces Practice Bulletin Number 124, September 2011)

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

Multiple case–control, cohort, and systematic review studies have failed to detect a significant association between

factor V Leiden and fetal growth restriction less than the 10th percentile or less than the 5th percentile (39, 43, 49). A similar lack of association was noted between prothrombin *G20210A* mutation and fetal growth restriction (38, 50, 51). A case–control study among 493 newborns with fetal growth restriction and 472 matched controls found no association between fetal growth restriction and factor V Leiden, prothrombin *G20210A* mutation, or *MTHFR* mutations (52).



RPC RCIU



RPC Le Retard de Croissance Intra-Uterin mercredi 11 décembre 2013

Il n'y a pas d'argument pour rechercher d'autres thrombophilies en cas d'antécédent de RCIU (accord professionnel).

Il est recommandé de faire une recherche d'antiphospholipides (anti-cardiolipines, anticoagulant circulant, anti-bêta2-GP1) en cas de retard de croissance intra-utérin sévère (< 3^e percentile) ayant entraîné une naissance avant 34 SA (accord professionnel).

Prévention?



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine
High-risk pregnancy experts

JULY 2018

ACOG COMMITTEE OPINION

Number 743

**Committee on Obstetric Practice
Society for Maternal-Fetal Medicine**

This Committee Opinion was developed by the Committee on Obstetric Practice in collaboration with the Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with members Cynthia Gyamfi-Bannerman,

Low-dose aspirin prophylaxis is not recommended for prevention of fetal growth restriction, in the absence of risk factors for preeclampsia.

Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy



Il est recommandé de prescrire de l'aspirine chez les femmes ayant des antécédents de prééclampsie < 34 SA et/ou RCIU < 5^e percentile dont l'origine vasculaire est probable (accord professionnel).

HELLP syndrome

- Microangiopathie associant une hémolyse, une thrombopénie, et une cytolyse hépatique.
- Incidence: 2% à 12% des patientes présentant une prééclampsie.
- Survient entre 27 et 36SA (50%) mais des cas très précoces ont été décrits entre 17 et 20SA et d'autres seulement dans le post-partum (30%).
- Pas de données spécifiques de prévention
- Souvent associé à prééclampsie sévère + RCIU
- Recherche APL

Eclampsie

- Crise convulsive généralisée survenant dans un contexte de prééclampsie.
- 1 à 5% des prééclampsies.
- Mortalité maternelle entre 0-14% (hémorragie intra-cérébrale, œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale aiguë anurique).
- Mortalité périnatale : 10-28% des cas, secondaire à la prématurité ou à une asphyxie périnatale.

- Pas de données spécifiques de prévention
- Souvent associé à prééclampsie sévère + RCIU
- Recherche APL

Hématome retro placentaire



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 138, SEPTEMBER 2013

(Replaces Practice Bulletin Number 124, September 2011)

Inherited Thrombophilias in Pregnancy

Overall, there is insufficient evidence to establish a link between thrombophilias and placental abruption.

Prospective cohort analyses of factor V Leiden, prothrombin *G20210A*, and pregnancy outcome found no association with placental abruption (37, 38). However, a meta-analysis of case-control studies reported an association between placental abruption and both homozygosity and heterozygosity for the factor V Leiden mutation and a link between prothrombin *G20210A* mutation heterozygosity and placental abruption (48). The Hordaland Homocysteine Study found an association between placental abruption and hyperhomocysteinemia greater than 15 micromol/L (53), but minimal association between homozygosity for the MTHFR C677T polymorphism and placental abruption (54).

=> Pas de bilan si strictement isolé

=> Bilan APL

Prévention secondaire HRP?

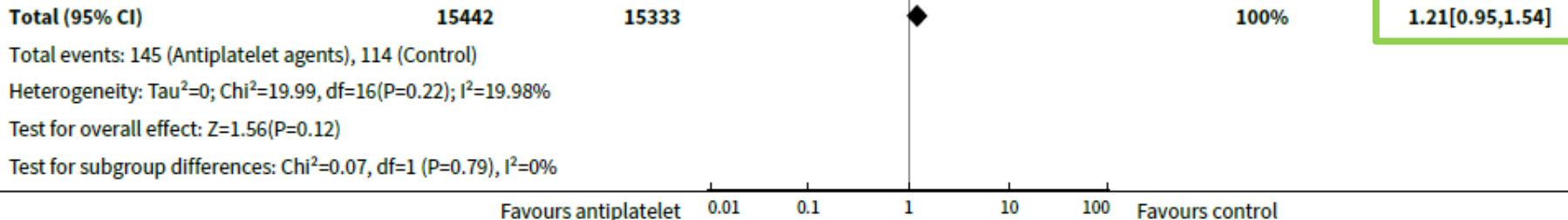


Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 10. Art. No.: CD004659.

Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM

Analysis 5.26. Comparison 5 Antiplatelet agents versus placebo/no antiplatelet for primary prevention (secondary outcomes), Outcome 26 Placental abruption.



Prévention secondaire HRP?

Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

© Schattauer 2010

Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae

The pilot randomised controlled NOH-AP trial

Jean-Christophe Gris^{1,2,3}; Céline Chauleur^{1,4}; Jean-Luc Faillie⁵; Guillaume Baer⁵; Pierre Marès⁶; Pascale Fabbro-Peray⁵; Isabelle Quéré⁷; Jean-Yves Lefrant⁸; Bassam Haddad⁹; Michel Dauzat¹⁰

160 patientes
ATCd HRP
LOV vs rien
Asp à discretion

	Reference N=80	Enoxaparin N=80	HR** [95% CI]	P
Primary composite outcome	25 (31.3)	10 (12.5)	0.36 [0.17–0.76]	0.007
Abruptio placentae	3 (3.8)	1 (1.3)	0.32 [0.03–3.07]	0.34
Pre-eclampsia	18 (22.5)	6 (7.5)	0.30 [0.12–0.76]	0.009
Birthweight < 5 th percentile	6 (7.5)	2 (2.5)	0.30 [0.06–1.51]	0.17
Foetal loss after 20 weeks	5 (6.3)	2 (2.5)	0.39 [0.08–2.02]	0.27
Secondary outcomes				
Severe pre-eclampsia	12 (15)	2 (2.5)	0.15 [0.03–0.65]	0.02
Birthweight 5th-10th percentile	14 (17.5)	4 (5)	0.25 [0.08–0.79]	0.018
Primary postpartum haemorrhage	6 (7.5)	2 (2.5)	0.30 [0.06–1.51]	0.17
Other major bleeding events	0	0	NA***	
Deep-vein thrombosis*	0	0	NA***	
Pulmonary embolism*	0	0	NA***	
Superficial vein thrombosis* ⁺	2 (2.5)	0	NA***	

* Symptomatic ones. ** Non adjusted analysis. + All during the postpartum period. *** Not available

	Reference N=76	Enoxaparin N=77	P [#]
Delivery (weeks)	36 (3) [23–40]	37 (4) [25–40]	0.11
< 37 weeks	39 (51.3)	34 (44.2)	0.38
< 34 weeks	5 (6.6)	2 (2.6)	0.28
< 30 weeks	2 (2.6)	1 (1.3)	0.99
Caesarean section	51 (67.1)	44 (57.1)	0.20

Analyse placentaire ?
Intérêt Lovenox à discuter

FCS à répétition < 10-12SA

- 3FCS. 1-5% des couples fertiles

- Bilan:

- Diabète
- **SAPL**
- hypoT4 (Ac)
- Vit B9, B12
- Hyperhomocystéinémie
- Hyper PRL
- Echo CFA ou AMH (J3 cycle)
- Echo pelvienne
- Caryotype parentaux
- **PAS DE BILAN DE THROMBOPHILIE HEREDITAIRE**

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2014) 43, 918–928



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

PERTES DE GROSSESSE

Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court

Pregnancy losses: Guidelines for clinical practice. Short text



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN–GYNECOLOGISTS

NUMBER 138, SEPTEMBER 2013

(Replaces Practice Bulletin Number 124, September 2011)

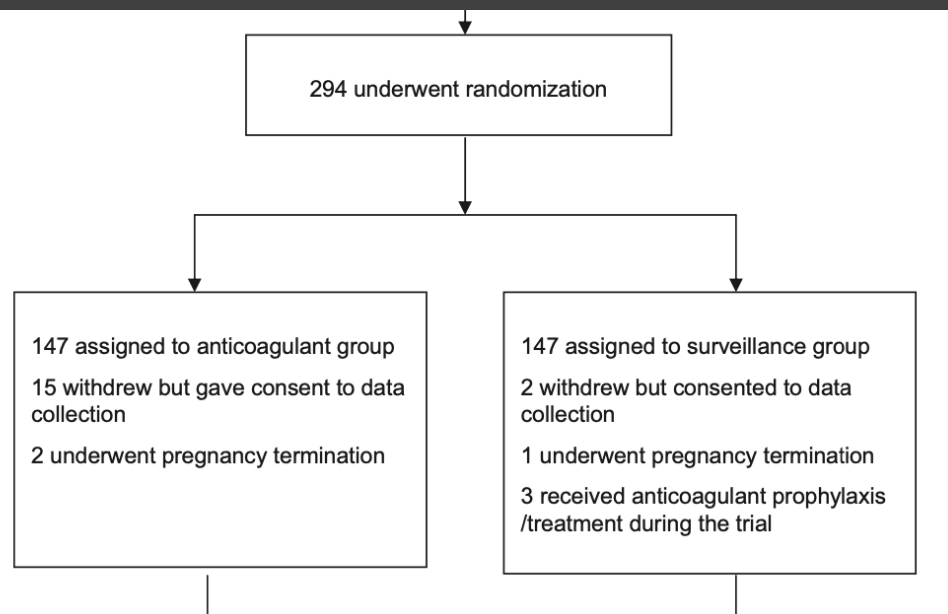
Inherited Thrombophilias in Pregnancy

Prévention? ASP+HBPM vs surv

SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage

(*Blood*. 2010;115(21):

Peter Clark,¹ Isobel D. Walker,² Peter Langhorne,³ Lena Crichton,⁴ Andrew Thomson,⁵ Mike Greaves,⁶ Sonia Whyte,⁷ and Ian A. Greer,⁸ on behalf of the Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators



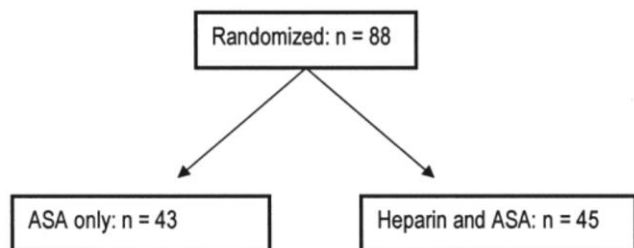
	ASP+HBPM (n=147)	Surv (n=147)	
FCS	32 (22%)	29 (20%)	0,91[0,52-1,59]

Prévention? ASP+HBPM vs ASP

Low Molecular Weight Heparin and Aspirin for Recurrent Pregnancy Loss: Results from the Randomized, Controlled HepASA Trial

J Rheumatol 2009;36;279-287

CARL A. LASKIN, KAREN A. SPITZER, CHRISTINE A. CLARK, MARK R. CROWTHER, JEFF S. GINSBERG, GILLIAN A. HAWKER, JOHN C. KINGDOM, JON BARRETT, and MICHAEL GENT



Pregnancy Outcome, n	LMWH/ASA, n = 45	ASA Only, n = 43
Loss, ≤ 14 wks gestation	7 (15.6)	8 (18.6)
Loss, 14 to 20 wks gestation	0 (0)	0 (0)
Ectopic pregnancy	2 (4.4)	0 (0)
Still birth (20–32 wks)	1 (2.2)	1* (2.3)
Live birth	35 (77.8)	34* (79.1)

Conclusion. LMWH/ASA did not confer incremental benefit compared to ASA alone for this population. Regardless of treatment regimen, number of prior losses, or aPL positivity, almost 80% of women in our RPL cohort had a successful pregnancy outcome. These findings contribute to a growing body of literature that contests the emerging standard of care comprising LMWH/ASA for this population. (First Release Feb 1 2009; J Rheumatol 2009;36:279–87; doi:10.3899/jrheum.080763)

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage

Stef P. Kaandorp, M.D., Mariëtte Goddijn, M.D., Ph.D.,
 Joris A.M. van der Post, M.D., Ph.D., Barbara A. Hutten, Ph.D.,
 Harold R. Verhoeve, M.D., Karly Hamulyák, M.D., Ph.D.,
 Ben Willem Mol, M.D., Ph.D., Nienke Folkeringa, M.D., Ph.D.,
 Marleen Nahuis, M.D., Dimitri N.M. Papatsonis, M.D., Ph.D.,
 Harry R. Büller, M.D., Ph.D., Fulco van der Veen, I
 and Saskia Middeldorp, M.D., Ph.D.

Prévention?

364 patientes randomisées:
 -123 ASP + HBPM
 -120 ASP
 -121 Placebo

Table 2. Live-Birth Rate (Primary Outcome).*

Variable	Aspirin plus Nadroparin	Aspirin Only	Placebo	P Value
Intention-to-treat population				
No. of patients	123	120	121	
Live birth — no. (%)	67 (54.5)	61 (50.8)	69 (57.0)	0.63
Relative risk (95% CI)	0.96 (0.76 to 1.19)	0.89 (0.71 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	-2.6 (-15.0 to 9.9)	-6.2 (-18.8 to 6.4)	—	
Women who became pregnant				
No. of patients	97	99	103	
Live birth — no. (%)	67 (69.1)	61 (61.6)	69 (67.0)	0.52
Relative risk (95% CI)	1.03 (0.85 to 1.25)	0.92 (0.75 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	2.1 (-10.8 to 15.0)	-5.4 (-18.6 to 7.8)	—	

CONCLUSIONS

Neither aspirin combined with nadroparin nor aspirin alone improved the live-birth rate, as compared with placebo, among women with unexplained recurrent miscarriage. (Current Controlled Trials number, ISRCTN58496168.)

Prevention FCSx

- TTT carence vit
- TTT dysthyroidie
- TTT hyperPRL

- Pas d'ASA
- Pas d'HBPM

MFIU

- 0,7% des grossesses
- Bilan
 - Examen placentaire
 - Autopsie, caryotype
 - Kleihauer, RAI
 - Serologies PB19, Toxo
 - PV et bacterio placentaire
 - **SAPL**
 - Recherche diabete
 - Recherche lupus (FAN)
 - Bilan thyroïdien
 - **PAS DE BILAN DE THROMBOPHILIE HEREDITAIRE**

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2014) 43, 918–928



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

PERTES DE GROSSESSE

Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court

Pregnancy losses: Guidelines for clinical practice. Short text



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine

MARCH 2020

**OBSTETRIC CARE
CONSENSUS**

Management of Stillbirth

Prévention?

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2014) 43, 918–928



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

PERTES DE GROSSESSE

Pertes de grossesse : recommandations pour la pratique clinique – Texte court

Pregnancy losses: Guidelines for clinical practice. Short text

Il n'existe pas actuellement d'actions permettant de prévenir la MFIU dans une population à bas risque, que ces actions concernent des suppléments vitaminiques ou un éventuel parcours de soin particulier (NP1).

Il n'existe pas d'études évaluant une prise en charge particulière en cas d'antécédent de MFIU inexplicquée.



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine
High-risk pregnancy experts

JULY 2018

ACOG COMMITTEE OPINION

Number 743


**Committee on Obstetric Practice
Society for Maternal-Fetal Medicine**

This Committee Opinion was developed by the Committee on Obstetric Practice in collaboration with committee member T. Flint Porter, MD, and the Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with members Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MS, and Tracy Manuck, MD.

Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy

Low-dose aspirin prophylaxis is not recommended solely for the indication of prior unexplained stillbirth, in the absence of risk factors for preeclampsia.

SAPL



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 132, DECEMBER 2012 (Replaces Practice Bulletin Number 118, January 2011)

Antiphospholipid Syndrome

- APL: AL, ACL, beta2
- SAPL: Ac + évènement:
 - Obstétrical: MFIU, PES<34SA, RCIU, 3 FCS, HRP
 - Thrombotique: artériel, veineux

	TTT grossesse	TTT en PP
APL seul	ASA	ASA +/-HBPM prev 6S (sur FDR)
SAPL FCS	ASA + HBPM prev	ASA + HBPM prev 6S
SAPL obst	ASA + HBPM intermed	ASA + HBPM interm 6S
SAPL thrombose	ASA + HBPM curatif	ASA + HBPM curatif 3 mois

Thrombophilie héréditaire

	Prevalence in General Population (%)	VTE Risk per Pregnancy (No History) (%)	VTE Risk per Pregnancy (Previous VTE) (%)
Factor V Leiden heterozygote	1–15	0.5–1.2	10
Factor V Leiden homozygote	<1	4	17
Prothrombin gene heterozygote	2–5	<0.5	>10
Prothrombin gene homozygote	<1	2–4	>17
Factor V Leiden/prothrombin double heterozygote	0.01	4–5	>20
Antithrombin III activity (<60%)	0.02	3–7	40
Protein C activity (<50%)	0.2–0.4	0.1–0.8	4–17
Protein S free antigen (<55%)	0.03–0.13	0.1	0–22

Thrombophilie asymptomatique – pas d'ATCD de MTEV ni obstétricaux

<i>Thrombophilia</i>	<i>Ante partum</i>	<i>Postpartum x 6 weeks</i>
	<i>CHEST 2012</i>	<i>CHEST 2012</i>
V Leiden HZ II 20210A HZ	Px-Inter if family Hx	Px-Inter HBPM / Tx AVK
Antithrombin	None	Px-Inter HBPM / Tx AVK if family Hx
Protein C Protein S	None	Px-Inter HBPM (no AVK) if family Hx
V Leiden hZ II 20210A hZ	None	Px-Inter HBPM / Tx AVK if family Hx

Px= prophylactique
Inter= intermediaire
Tx= therapeutique

Hx= histoire

Thromboprophylaxie antepartum si ≥ 3 FCS

CHEST 2012

APS	SH Px-Inter or LMWH Px + ASA
V Leiden HZ II 20210A HZ	None (*Px-Inter if family history)
Antithrombin	None (*None)
Protein C Protein S	None (*None)
V Leiden hZ II 20210A hZ	None (*None)
No thrombophilia	None

*= Recommendation for asymptomatic thrombophilia

Thromboprophylaxie antepartum si ≥ 1 MFIU

CHEST 2012

APS	No recommendation
V Leiden +/+ II 20210A +/+	None (*Px-Inter if family history)
Antithrombin	None (*None)
Protein C Protein S	None (*None)
V Leiden +/- II 20210A +/-	None (*None)
No thrombophilia	None

*= Recommendation for asymptomatic thrombophilia

ATCD MTEV

<i>Thrombophilia/ Risk factor</i>	<i>Antepartum</i>	<i>Postpartum x 6 weeks</i>
	<i>CHEST 2012</i>	<i>CHEST 2012</i>
APS	Px selon contexte clinique	Px-Inter HBPM / Tx AVK
V Leiden HZ II 20210A HZ	Px selon contexte clinique	Px-Inter HBPM / Tx AVK
Antithrombin	Px selon contexte clinique	Px-Inter HBPM / Tx AVK
Protein C Protein S	Px selon contexte clinique	Px-Inter HBPM / Tx AVK
V Leiden hZ II 20210A hZ	Px selon contexte clinique	Px-Inter HBPM / Tx AVK

Px= prophylactique
Inter= intermediaire
Tx= therapeutique

Pathologies placentaire

- Malperfusion vasculaire foetale
- Villite
- Intervillite
- Dépôts massifs de fibrine

Malperfusion vasculaire foetale

- 6,4% des placentas
- Clinique:
 - Dim MAF, ARCF, RCIU, MFIU, oligoamnios,, HTA, coagulopathies neonatales,
- Etiologie
 - Diabete, malf uterine, Gx, HTA, MAI, anomalie cordon, malf foetale
- Restriction non aigue dans la circulation foetale
- Bas grade/haut grade
- Segmentaire/Globale
- Niveau maternel/cordon/foetale

- **Risque recurrence: faible (sauf SAPL)**
- **Si pas de cause clinique: BT mere, père, diabete, DG si G**
- **TTT selon etiologie**

Villite

- 2-30% des placentas
- Clinique:
 - RCIU T3, MFIU
- Etiologie
 - CMV, Toxo, Rubeole, HSV
 - MAI, virale, grossesse precedente
- Non gradable/Bas grade/haut grade

- Risque récurrence: 10-15%
- TTT si haut grade: ASA 100mg+CTC 20mg/j

Intervillite chronique

- 0,6% des placentas
- Clinique:
 - FCS_x, RCIU, MFIU
- Etiologie
 - Malaria, CMV
 - MAI, virale, PE
- Bilan: CH50, C3,C4, AAN, ENA, DNA, APL, SAPL, Ac anti-phospholipid, Ac anti-phosphatidylethanolamine, Ac anti-annexine V, Ac anti-prothrombine/phosphatidylserine (PS/PT) antibodies, anti-CML, anti-mitochondrial, ANCA, anti-LKM, anti-TG and anti-TPO, anti-gastric parietal cell and anti-transglutaminase antibodies

- Augmentation des AFP et PAL
- Aggravation au fur des grossesses
- Grade I, III, III +/- dépôts de fibrine

- **Risque récurrence: 70-100% sans TTT**
- **TTT : ASA160mg+CTC 20mg/j (+/- HBPM et Plaquenil)**

Dépôts massif de fibrine

- <1% des placentas
- Clinique:
 - RCIU, MFIU, Prématurité
- Bilan
 - BThrombophilie, deficit LCHAD, LEAD, SAPL
- Augmentation des AFP
-
- **Risque récurrence: 80%**
- **TTT : ASA+HBPM**

Synthèse

	Bilan	Traitement preventif
HTA gravidique	-	-
Pré éclampsie	(SAPL)	ASA 160mg soir <20SA
RCIU	SAPL	ASA 160mg soir <20SA (si vasculaire et sévère)
HELLP	SAPL	? (cf PES/RCIU)
Eclampsie	SAPL	? (cf PES/RCIU)
HRP	(SAPL)	HBPM à discuter
FCS x	SAPL	-
MFIU	SAPL, FAN	-
SAPL	-	ASP+HBPM
Thrombophilie héréditaire	(si MTEV)	Cf contexte
ATCD MTEV	-	HBPM Preventif
Villite	SAPL	ASA 100mg + CTC 20mg
Intervilite chronique	SAPL et MAI	ASA+CTC+HBPM+Plaq
Depots massif de fibrine	BT, SAPL	ASA+HBPM