

Risque thrombotique et AMP

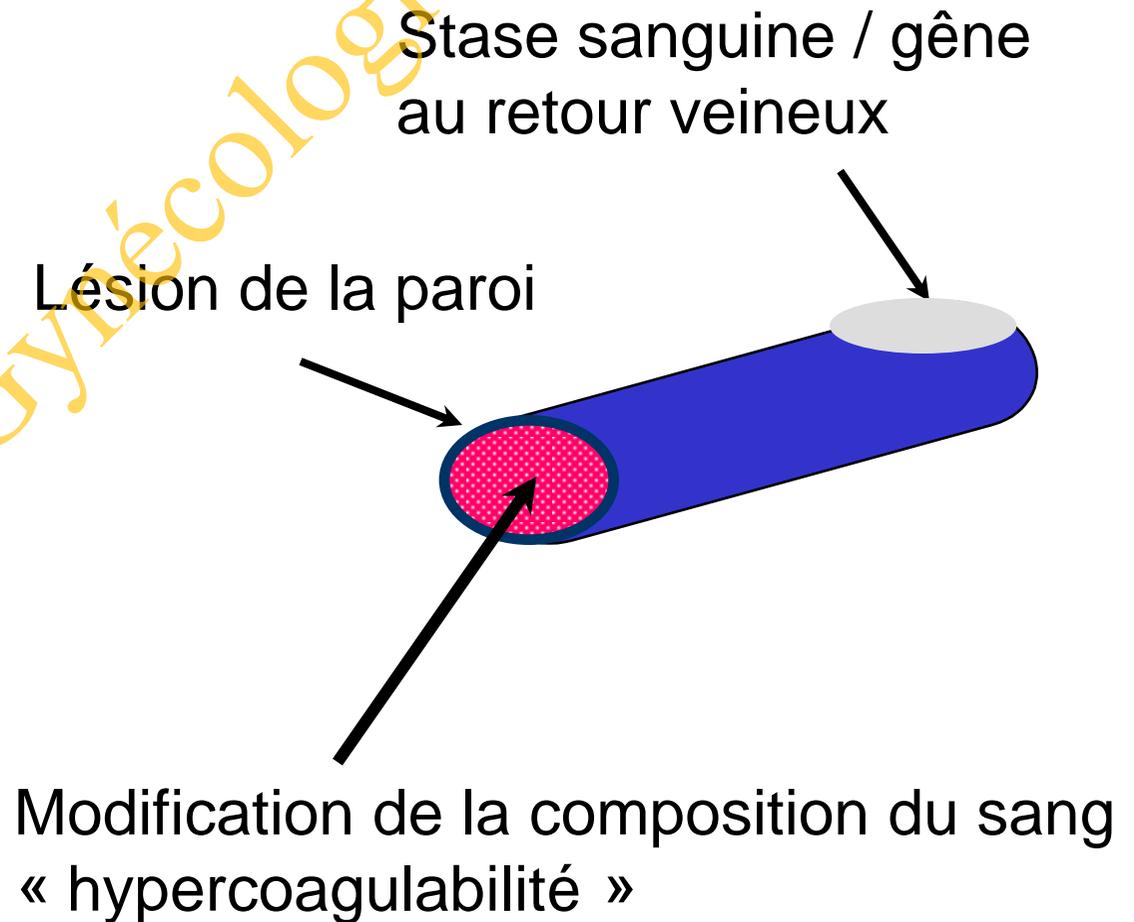
Implications pratiques



Jacqueline Conard

- Hématologie Biologique
Hôtel-Dieu
- Médecine Vasculaire,
Hôpital Saint Joseph
Paris

La Triade de Virchow (1856)



Facteurs de risque de thrombose artérielle

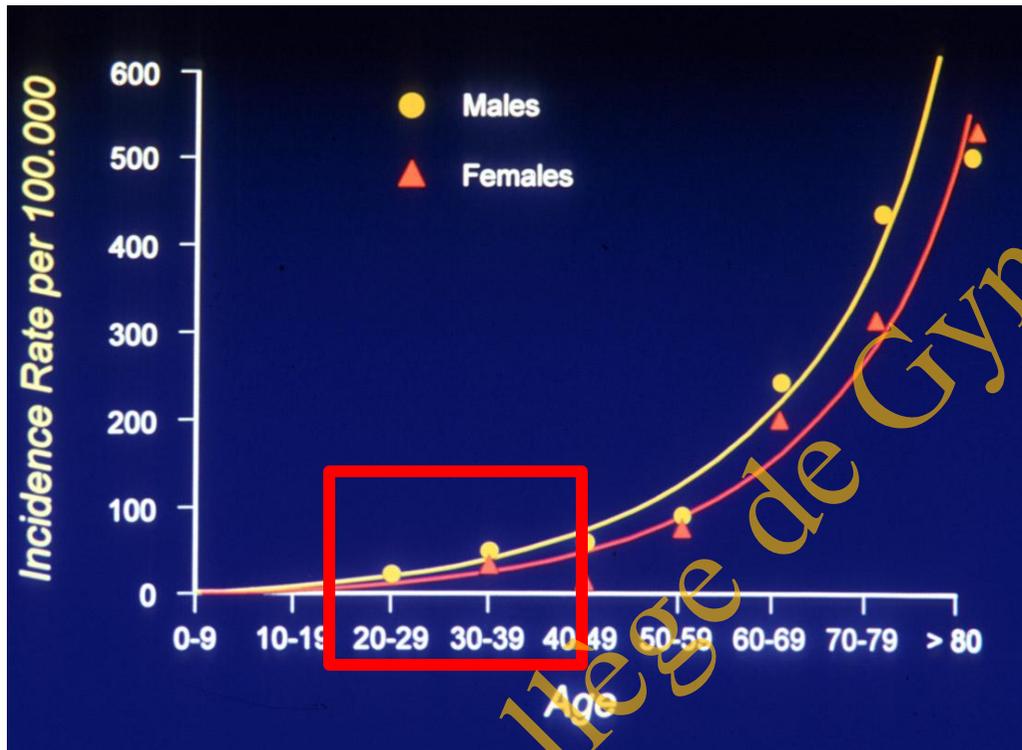
- Tabac
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Anomalies lipidiques
- Augmentation du fibrinogène

-----> altération des parois artérielles

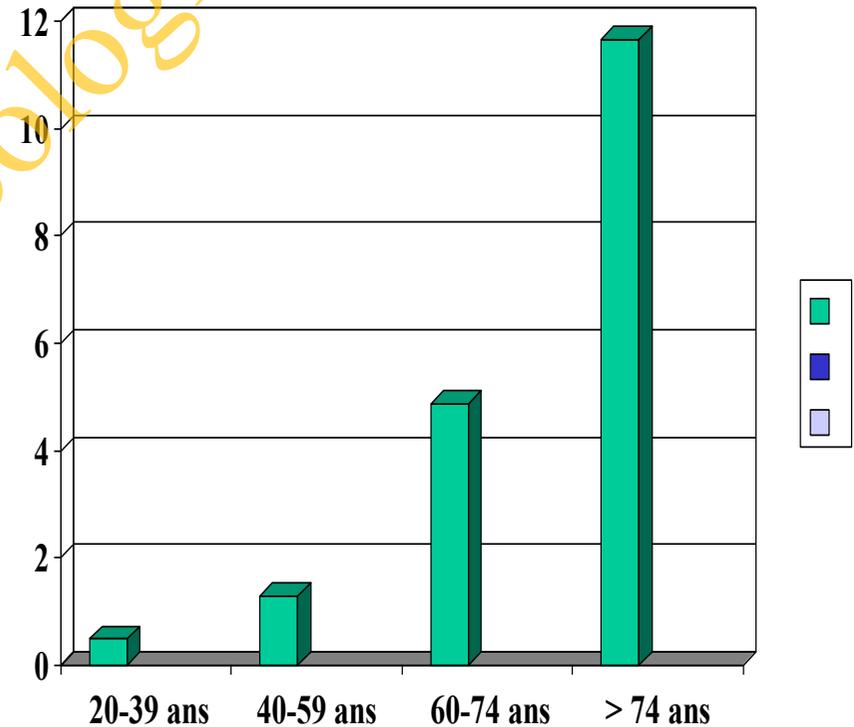
Facteurs de risque de thrombose **veineuse**

- **Age**, groupe sanguin
- **Facteurs de risque acquis ou transitoires** :
 - Immobilisation (plâtre, longs voyages, ordinateur)
 - Chirurgie (orthopédique : risque ++)
 - Cancer
 - Insuffisance cardiaque, respiratoire, infection
 - Syndromes myéloprolifératifs (JAK2)
 - **Grossesse**
 - Syndrome des antiphospholipides
 - Antécédent de thrombose veineuse
 - Traitements hormonaux : **contraception**, THM, cancer du sein
- **Thrombophilies congénitales**

La thrombose veineuse est rare avant 40 ans



Anderson et al, Arch Intern Med, 1991



↑ 0.5/1000/an

Oger et al, Thromb Haemost 2000

Facteurs de risque de thrombose veineuse

- ATCD de thrombose veineuse OR= 16-35
- Traumatisme 13
- Chirurgie 6-22
- **Grossesse** 6
- Cancer 6
- Voyage 2-4
- Obésité 2-4
- **CO** **est**ro-progestative (Risque + élevé les 1ers mois) 3-4
- THM estrogène voie orale 2-3
- Groupe sanguin non-O < 2
- **Thrombophilies** 2-50

Différence de risque et de fréquence des thrombophilies

Risque

Fréquence

si ATCD MTE

x 20-50

Déficit en AT (hors type II HBS)

1-2%

Déficit en PC ou PS

FV Leiden ou FII 20210A homozygote

Anomalies combinées

x 7-2

FV Leiden ou FII 20210A hétérozygote

20-7%

Modifications de l'hémostase prédisposant aux thromboses veineuses

Grossesse ou contraception hormonale combinée

Acquises

Anticoagulant circulant

TCA court

Facteurs de coagulation élevés
fibrinogène, fact II, VIII, IX, XI

Déficit inhibiteur de coagulation
AT, PC, PS

Résistance à la PC activée

Congenitales

Prothrombine (FII) G20210A
(Facteur IX Padua)

Déficits héréditaires en AT, PC, PS

Facteur V Leiden

Thrombose et AMP

- 1989 : *Boulieu D et al* *tronc veineux inominé*
- 1991 : *Fournet N et al* *veine jugulaire interne*
- 1994 : *Benifla JL, Conard J et al.* 25 cases
J Gynecol Obstet Biol Reprod
- 1997 : *Stewart JA et al. Human Reprod* 54 cases
- 2003 : *Ou YC et al. Human Reprod* 65 cases
- 2005 : *Rao AK et al. Human Reprod* 97 cases
- 2008 : *Chan WS & Dixon Thromb Res* 71 cases

Revue de CHAN, 2009

	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle
n	61	35
Localisation	60% : v. jugulaires, ss clav.	60% : AIC 17% : M Inf 11% : IM
Hyperstimulation	78%	90%
Délai	2 jrs à 11 semaines après l'hyperstimulation	Au moment de l'hyperstimulation
Grossesse	97%	46%
Décès	0	3 (9%)

Thrombose et hyperstimulation ovarienne

- Modification de la perméabilité capillaire
- Hémococoncentration, hyperviscosité
- Modifications de l'hémostase (type grossesse)
- Expression du facteur tissulaire par les monocytes activés
- Activation du système des kinines avec taux bas de PK

Hémostase à J 10 après injection d'hCG

Kodama, 1996

	Contrôles avec		Hyperstimul. sévere n = 13
	E2 bas n = 11	E2 haut n = 17	
Ovocytes (n)	5.1 ± 0.5	6.8 ± 0.8	21.9 ± 2.1
E2 jr hCG (pg/ml)	695 ± 70	2 482 ± 232	5 660 ± 556
Fgène (g/l)	2,7	3,4	4,9
TCA (sec)	30,3	30,4	27,3
AT (%)	94	90	82
T-AT (ng/ml)	2,1	5,6	10,5
D-dimères	40	124	277

(Valeurs moyennes)

Hémostase

4 semaines après injection d'hCG

Kodama, 1996

- Etude dans 9 des 13 hyperstimulations sévères.
- En cas de grossesse (n = 7) :
 - Persistance des taux élevés de complexes T-AT pendant 3 semaines
- En l'absence de grossesse (n = 2) :
 - Normalisation du taux de complexes T-AT une semaine après hyperstimulation

Facteurs de risque ante-partum

Jacobsen AF, AJOG, 2008

	OR	IC 95%
Age > 35	1.5	1.1-2.2
BMI \geq 25	1.8	1.3-2.4
Grossesses multiples	2.7	1.6-4.5
Tabac 10-30 cig/jour	2.1	1.3-3.4
Diabète gestationnel	4.1	2.0-8.9
AMP*	4.4	2.6-7.5
Immobilisation	7.7	3.2-19.0

*hyperstimulation ovarienne sévère

MTEV et grossesse ± FIV

Rova et al, 2012

	FIV		Pas de FIV		OR (95% CI)
	Gross	incid*	Gross	Incid*	
n	19.194		935.338		
MTEV antepartum	51	2.66	910	0.97	2.7 (2.1-3.6)
1er trimestre	32	1.67	160	0.17	9.8 (6.7-14.3)

* Incidence/1000

Incidence des thromboses associées à l'AMP

- Risque de thrombose veineuse en cas d'AMP

(Jacobsen 2008, Rova 2012, Henriksson 2012)

- Grossesse **unique** + AMP vs grossesse sans AMP **x 4,3**
- Grossesse **gémellaire** + AMP **x 6,6**
- Risque après FIV pendant **1^{er} trimestre grossesse** **x 9,8**
risque **plus élevé** si SHO sévère
- Risque **plus élevé** si transfert d'embryon frais vs congelé

Recommandations disponibles pour l'AMP

- Nouvelle section des Recommandations ACCP 2012

2 recommandations

- Pour les femmes qui ont recours à l'AMP, il est **déconseillé de faire une prévention des thromboses en routine** (grade 1 B)
- Pour les femmes qui ont un **SHO sévère** il est suggéré de faire une prévention des thromboses par HBPM pendant les **3 mois** suivant la guérison clinique du SHO (grade 2 C)

Groupe de travail réunion GITA 2012 avait constaté l'absence de détection des femmes à risque de thrombose veineuse

En France

- **Rapport de l'Agence de la biomédecine 2012**
Nombre de tentatives de Fécondation in vitro par an :
environ 100 000
- **Des cas de thromboses veineuses et artérielles**
survenus en cours d'AMP ont été publiés
- **AMP vigilance de l'Agence de la biomédecine**
 - 17 cas rapportés entre Février 2007 et Septembre 2010
 - 11 thromboses veineuses
 - 6 thromboses artérielles
 - 41 cas rapportés au 10 Juin 2013
- **Probabilité de cas non transmis**

Assistance Médicale à la Procréation et thrombose

Recommandations de l'Agence de la biomédecine.

Méthode « Recommandations par consensus formalisé »

Label HAS 15 Juillet 2013

Jacqueline Conard

Présidente du Groupe de Pilotage :

Belaisch-Allart J, Biron-Andréani C, Galanaud JP, Lamy C,
Laporte S, Larue L, Mottier D, Plu-Bureau G,
Pariente-Khayat A, Merlet F, Creusvaux H

Objectif des recommandations

- Améliorer la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses chez les patientes ayant une AMP.
- Améliorer l'analyse du niveau de risque de thrombose, l'harmonisation des examens, les conditions de prescription des traitements anticoagulants préventifs ou curatifs.
- Réduire la morbi-mortalité

Recommandations de bonne pratique HAS

- **Groupe de Pilotage** : 9 professionnels, 3 membres de l'Agence de la biomédecine, un chef de projet de la HAS.

Rôle : délimiter le thème, synthétiser et analyser les données bibliographiques de manière critique, rédiger les propositions de recommandations et coordonner l'ensemble du travail.

- **Groupe de Cotation** : 11 professionnels directement impliqués, en veillant à respecter une représentation équilibrée des différents modes d'exercice, courants d'opinion et origine géographique.

Rôle : identifier les points d'accord et de divergence ou d'indécision, concernant le caractère approprié des propositions soumises.

- **Groupe de Lecture** : propositions soumises à 56 personnes concernées par le thème, en y associant des représentants des différentes spécialités médicales, des sages-femmes, des professions non médicales, des représentants des usagers.

GROUPE DE PILOTAGE	Conard J, présidente Belaisch-Allart J Biron-Andréani C Galanaud JP Lamy L	Laporte S Larue L Mottier D Plu-Bureau G	Pariente-Khayat A Merlet F Creusvaux H André-Vert J (HAS)
GROUPE DE COTATION	Bonhomme S Brunet D De Vienne C Hezard N	Lévy R Parent F Rongières C Ronssin B	Sevestre MA Toubas F Varenne O
GROUPE DE LECTURE	Antoine JM Ayel JP Bousser MG Cedrin-Durnerin I Couturaud F Delépine-Panisset B Devaux A De Maistre E	Eléfant E Emmerich J Girard P Grandjean H Gris JC Horellou MH Lenfant D Lesourd F	Nicollet B Peda-Gagliano L Pernod G Pirello O Sage JC Schubert B Shenfield F Taar JP

Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO)

Agence de la biomédecine, Novembre 2010

- Hyperstimulation ovarienne modérée recherchée
- Hyperstimulation ovarienne sévère
 - Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique :**
 - vomissements, diarrhée, oligurie, signes respiratoires (dyspnée)
 - ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu, hydrothorax
 - à l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie
 - Grade B : signes cliniques majorés + anomalies biologiques sévères :**
 - prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h), dyspnée sévère et oligurie marquée
 - hématokrite augmenté (> 50%) créatinine élevée et dysfonction hépatique
 - Grade C : défaillance organique :**
 - syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë
- Autres complications : thrombose, torsion d'annexe**

	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle
Nombre de cas	91	46
Localisation	Jugulaire, axillaire, ss clavière : 76%	Infarctus cérébraux : 65 %
Age moyen (ans)	31,3 [22-42]	31,5 [21-41]
Présence d'un SHO	77 %	78 %
Thrombophilie	34 % des cas recherchés	?
Délai de survenue	2 jours à 22 SA	2 semaines ap hCG
AMP suivie de grossesse	85 %	5 grossesses, 8 ITG, 3 FCS
Evolution	Aucun cas de décès rapporté	3 cas de décès Handicap résiduel non renseigné

Incidence des thromboses associées à l'AMP

- Manque d'information → avis d'experts
- Incidence pondérée de thrombose veineuse
(évaluée par le Groupe de Pilotage)
 - AMP suivie de grossesse : 0,26 % (IC 95% 0,20-0,32)
 - En cas de SHO : 1,78 % (IC 95% 1,13-2,43)

Recommandations AMP et thrombose

Prévention des thromboses

Collège de Gynécologie CVL

FACTEURS DE RISQUE (FR)	THROMBOSE VEINEUSE	THROMBOSE ARTERIELLE
<p>FR de thrombose liés à l'AMP</p>	<p>SHO sévère Prise œstroprogestatif pour la programmation des cycles Œstrogènes par voie orale FR de SHO</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC faible, âge < 30 ans - Œstradiolémie élevée - SOPK - ATCD personnel de SHO - taux élevé d'hormone antimüllérienne ou nombre élevé compte follicules antraux 	<p>SHO sévère Prise œstroprogestatif pour la programmation des cycles Œstrogènes par voie orale FR de SHO</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMC faible - Œstradiolémie élevée - SOPK - ATCD personnel de SHO - taux élevé d'hormone antimüllérienne ou nombre élevé compte follicules antraux
<p>FR de thrombose liés à la femme</p>	<p>Age > 35 ans ATCD personnel d'EVEV</p> <ul style="list-style-type: none"> - idiopathique (non provoqué) ou provoqué - récidivant <p>Chirurgie, plâtre, immobilisation Grossesse ou prise d'éthinyl-œstradiol quelle que soit la voie, ou d'œstradiol par voie orale Long voyage en avion ou voiture, obésité, tabac, varices Thrombophilie héréditaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - déficit en AT, PC, PS, FVL, FII G20210A <p>Syndrome des antiphospholipides ATCD familial sévère d'EVEV chez apparenté(e) 1er degré avant 50 ans</p>	<p>Age > 35 ans ATCD personnel d'AVC ou IM Tabac Hypertension artérielle Migraine avec aura</p> <p>Diabète, obésité Dyslipidémie Consommation élevée d'alcool Utilisation de drogues illicites Syndrome des antiphospholipides ATCD familial sévère d'AVC ou IM chez apparenté(e) 1er degré avant 50 ans Population noire</p>

Recommandations AMP et thrombose

- Avant l'AMP
 - Identification des femmes à risque de SHO sévère
 - Femme jeune, IMC faible, SOPK, ATCD de SHO
 - Dosage de l'AMH ou compte des follicules antraux
 - Identification des femmes à risque veineux
 - ATCD personnels ou familiaux (apparenté 1^{er} degré avant 50 ans)
 - Recherche de thrombophilie biologique non systématique
AT, PC, PS, FVL, FII 20210A, SAPL
 - Autres facteurs de risque : âge > 35 ans, obésité, immobilisation
 - Identification des femmes à risque artériel
 - ATCD personnels ou familiaux
 - Facteurs de risque : âge, tabac, diabète, dyslipémie, migraines
 - Syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Recommandations AMP et thrombose

- Avant l'AMP
 - En cas d'ATCD personnel de thrombose veineuse avec thrombophilie majeure et/ou traitement anticoagulant au long cours, le **risque** de thrombose veineuse en cours d'AMP et de grossesse est **très élevé**
 - En cas d'ATCD personnel de thrombose artérielle
 - Facteurs de risque mal définis
 - **AMP fortement déconseillée**
 - Importance de la réunion de concertation pluridisciplinaire
 - pour **décision d'AMP**
 - pour **définir les modalités** de la stimulation ovarienne et des mesures de prévention
 - **Information des femmes**

Recommandations AMP et thrombose

- **Pendant l'AMP**

- **Gestion de l'hyperstimulation ovarienne**

- Stimulation personnalisée en cas de facteurs de risque de SHO.

- **Gestion du risque veineux et artériel**

- **Niveaux de risque déterminés avant AMP :**

- Risque clinique ou biologique : très élevé, élevé, modéré

- **Prévention du risque veineux**

- Evaluation individuelle du rapport bénéfice-risque de l'administration d'estroprogestatif (programmation des cycles, don ovocytes, transfert EC)
- Compression veineuse en cas d'ATCD personnel de TVP
- Traitement anticoagulant en cas de SHO sévère ou femmes à risque
- Anticoagulant : HBPM

pas d'AVK ni de nouveaux anticoagulants oraux

Fondaparinux ou danaparoïde sodique → cas particuliers

Recommandations pour l'AMP de l'Agence de la biomédecine-HAS 2013

RISQUE ETEV	RISQUE CLINIQUE	RISQUE BIOLOGIQUE	PRÉVENTION
TRÈS ÉLEVÉ	ATCD personnel d'EVEV récidivants, ou avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants oraux directs	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM dose curative pendant stimulation ovarienne et grossesse HBPM dose préventive 4 à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
ÉLEVÉ	ATCD personnel idiopathique, ou associé à grossesse ou traitement par oestrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post partum (6 semaines) *
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	
MODÉRÉ	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie ou non	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie 3 semaines en l'absence de grossesse, 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) **
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie (non majeure)	
	SHO sévère pas d'ATCD personnel ni familial d'EVEV		HBPM à dose préventive poursuivie 3 semaines en l'absence de grossesse, 3 mois en cas de grossesse **
NON DÉFINI	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas : - surveillance clinique - ou HBPM dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou si ATCD familial sévère (ex EP associée à une grossesse ou à un traitement par estrogènes)
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie	Pas de prévention par HBPM sauf si SHO sévère

EVEV : Événement thromboembolique veineux; EVEV : TVP proximale ou distale, EP, TV cérébrale ou autres localisations en dehors des thromboses superficielles

ATCD : antécédent; ATCD familial : 1^e degré avant l'âge de 50 ans; FR : facteur de risque

FR transitoire : intervention chirurgicale, immobilisation plâtrée, long voyage en avion

Thrombophilie majeure : déficit en AT hors type II HBS, mutation FV Leiden ou FII G20210A homozygote, anomalie combinée

FR associés âge > 35 ans, obésité, immobilisation, grossesse gémellaire, multiparité, varices, long voyage

HBPM dose préventive : 4 000 UI à 5 000 UI une fois par jour; dose curative : énoxaparine ou daltéparine 100 UI/kg 2 fois par jour, tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour

* dose préventive plus élevée (environ 6 000 UI une fois par jour) si déficit en AT, poids > 90 kg, plus de 2 FR associés

** dose préventive pendant les 2^e et/ou 3^e trimestres si plus de 2 FR associés

Compression veineuse médicale en cas d'antécédent personnel de TVP des membres inférieurs

Recommandations AMP et thrombose

- Pendant l'AMP (suite)
 - Prévention du risque artériel
 - Arrêt du tabac, amphétamines, drogues illicites
 - Evaluation individuelle du rapport bénéfice-risque de l'administration d'estroprogestatif, surtout après 35 ans et/ou facteurs de risque
 - Bénéfice de l'aspirine non évalué pour la prévention primaire pendant AMP

En pratique

- Interrogatoire orienté

- ATCD personnel

- Sans cause retrouvée ou associé à grossesse ou CHC
- Avec cause majeure : chirurgie, plâtre

- ATCD familial : apparenté(e)s 1^{er} degré

- Facteurs de risque :

- Veineux : traitement AVK au long cours, SAPL, thrombophilie majeure : AT, FVL ou FII homozyg, combinée, autre thrombophilie
- Artériels : tabac, HTA, migraine avec aura, diabète, dyslipidémie

- Recherche de thrombophilie biologique si indication

- Concertation multidisciplinaire pour les femmes à risque

Faut-il rechercher une thrombophilie avant FIV ?

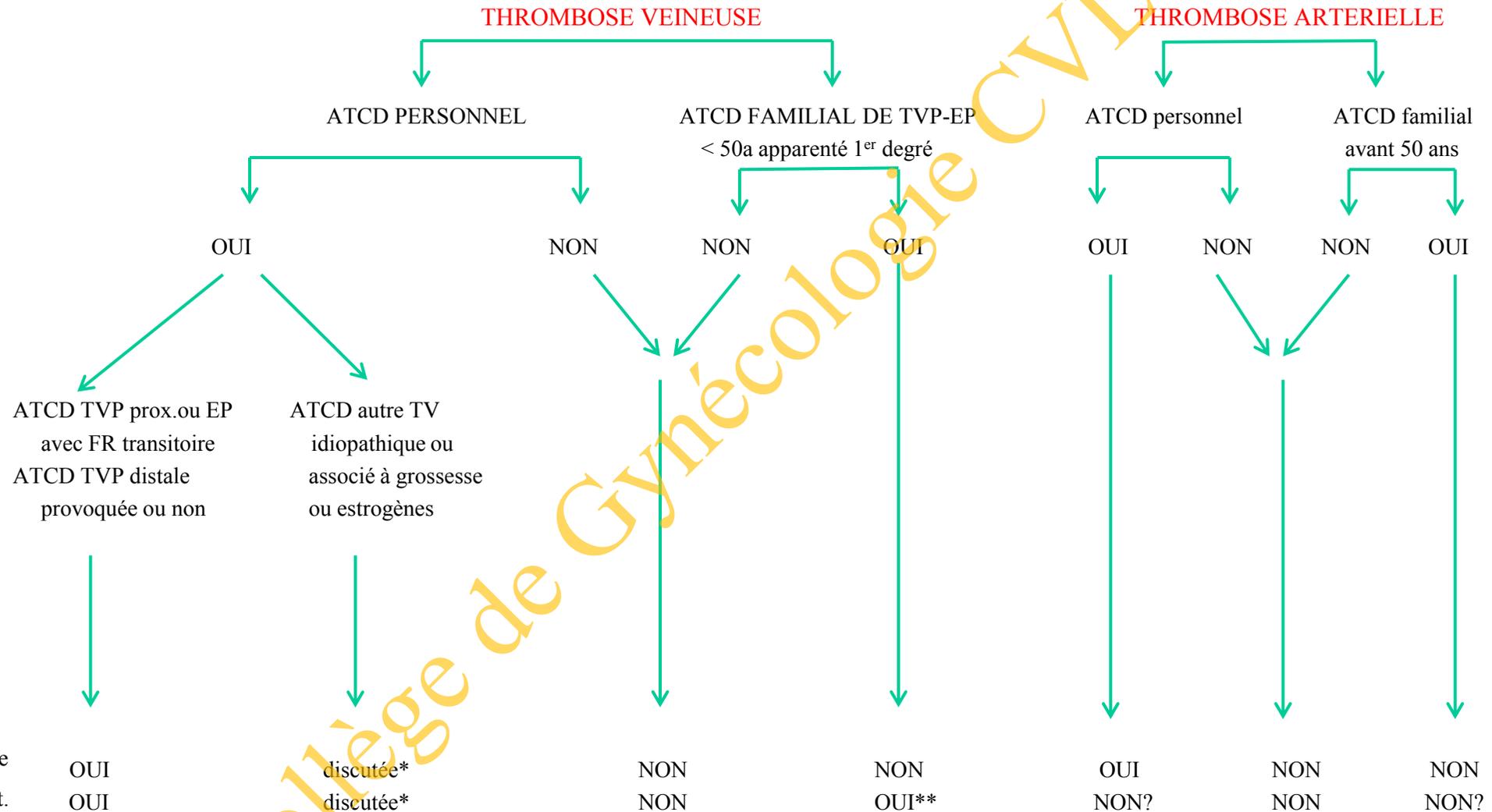
- *Dulitzsky, 2002, Nelson et Greer, 2006*

En cas d'antécédent personnel ou familial de MTEV
une étude de l'hémostase est justifiée

- *Recommandations AMP Agence de Biomédecine 2013.*

- Dans la majorité des cas, la recherche de thrombophilie biologique n'est pas recommandée.
- Algorithme de recherche de thrombophilie biologique en vue d'une AMP

RECHERCHE DE THROMBOPHILIE BIOLOGIQUE EN VUE D'UNE AMP



*Discutée car l'existence de tels ATCD implique en soi une thromboprophylaxie, mais une recherche positive peut avoir un impact pour d'autres membres de la famille

**Si déficit en AT hétérozygote ou FVL ou FII G20210A homozygote ou anomalie combinée chez cas index, discutée si thrombophilie autre ou non recherchée chez le cas index.

Recherche de thrombophilie

- La recherche de thrombophilie biologique héréditaire comporte :
 - les dosages d'AT, protéine C, protéine S
 - la recherche de la mutation FV Leiden et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine (FII).
- En cas d'antécédent personnel de MTEV datant de moins de 5 ans, surtout avec ATCD de fausses-couches :
 - NFS, TCA avec recherche ACC
 - temps de venin de vipère Russell Drvvt
 - recherche des anticorps anticardiolipine et anti β 2 GP1.

Conclusion

- Recommandations de faible niveau de preuve
Essentiellement avis d'experts
- Ont permis de faire le point sur l'état des connaissances
- Des mesures pourraient éviter certaines thromboses
- Importance
de l'interrogatoire avant AMP et
de la concertation pluridisciplinaire si FR identifiés
- Espoir de susciter la réalisation d'études pour mieux évaluer
le risque de thrombose lié à l'AMP et les préventions les
plus appropriées.