

Thrombose et reproduction : le point de vue du gynécologue

L. LARUE *
(Paris)

Résumé

Les thromboses font partie des accidents rares, mais graves, en médecine de la reproduction. 1/3 sont de localisation artérielle, 2/3 veineuse, et elles prédominent à la partie supérieure du corps. Les facteurs de risque sont les thrombophilies, les hyperstimulations ovariennes sévères, l'effet des traitements utilisés en infertilité est controversé. Le dépistage des patientes à risque par le gynécologue est fondamental, basé sur un interrogatoire spécifique et un bilan biologique ciblé. La prévention repose sur l'adaptation des protocoles de stimulation au cas par cas, le monitoring des stimulations, les traitements préventifs par les héparines de bas poids moléculaire dans les situations à risque et une collaboration étroite entre spécialistes en cas de terrain prédisposant ou en cas d'accident déclaré.

Mots clés : thromboses, infertilité, prévention, hyperstimulation, anticoagulants

* Groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint Simon - Centre de fertilité - 18 rue du
Sergent Bauchat - 75012 Paris

Correspondance : llarue@hopital-dcss.org

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Dr Larue Lionel, déclare avoir des intérêts avec des organismes industriels en relation avec le sujet présenté. Il s'agit des laboratoires pharmaceutiques fabriquant les gonadotrophines avec lesquels nous avons des collaborations scientifiques et financières. Laboratoires Organon, Merck Serono, Ferring et Genevrier pour les principaux.

INTRODUCTION

Une centaine de cas de thromboses en rapport avec la médecine de la reproduction sont décrits dans la littérature. La fréquence de ces accidents rapportée au nombre de patientes traitées pour infertilité dans le monde est faible, mais leur gravité potentielle chez des femmes jeunes justifie l'intérêt d'approfondir ce sujet.

En 2007, le décès par accident thromboembolique (ATE), en France, d'une patiente au cours d'une fécondation *in vitro* (FIV) est rapporté dans le système d'AMP vigilance mis en place par l'Agence de la biomédecine et réactualise la question des relations entre thromboses et fertilité. Un groupe de travail est mis en place et des recommandations sur ce sujet sont en cours d'élaboration.

Les accidents graves, a fortiori mortels, dont les accidents thromboemboliques font partie, sont fort heureusement rares en médecine de la reproduction (MR), mais ils sont d'autant plus marquants qu'il s'agit d'une population de femmes jeunes et en bonne santé. Il est souhaitable de rechercher les particularités des thromboses associées aux traitements des infertilités dans le but de définir une conduite à tenir préventive et curative spécifique chez les femmes traitées. Les données fondamentales sur l'hémostase et celles concernant thromboses et grossesses sont traitées par ailleurs. Nous nous intéresserons ci-après au point de vue du clinicien gynécologue.

I. FRÉQUENCE ET SPÉCIFICITÉS DES THROMBOSES EN MÉDECINE DE LA REPRODUCTION

I.1. Fréquence des thromboses en médecine de la reproduction

Plusieurs revues ont colligé des séries allant de 12 à 106 cas d'ATE en MR [1]. Il y a peu de données épidémiologiques permettant de connaître la fréquence réelle de ces ATE et la plupart de ces données concernent l'assistance médicale à la procréation (AMP), et plus spécifiquement la FIV. Les chiffres souvent retenus sont similaires à ceux des ATE pendant la grossesse, soit un risque d'1 ATE/1 000 cycles d'AMP. Ce risque serait 6 à 10 fois celui des femmes de même âge sans contraception hormonale ni grossesse. Il augmenterait de façon importante en cas d'hyperstimulation sévère (HSO) pour atteindre dans ce cas un risque d'environ 1/100 [2].

I.2. Spécificité des thromboses en médecine de la reproduction

Chan et Dixon [3] ont publié en 2008 une revue de 58 articles concernant 71 ATE survenus en AMP. 75 % étaient des ATE veineux (ATEV) et 25 % des ATE artériels (ATEA). 80 % de ces accidents concernent la FIV, dans 80 % des cas une HSO est présente et dans la moitié des cas une grossesse est en cours. Dans 40 % des cas une thrombophilie est retrouvée. Il faut noter 2 spécificités à la MR : la localisation prédominante inhabituelle des thromboses à la partie supérieure du corps et la fréquence augmentée des ATEA (1/3 des ATE) par rapport à la fréquence observée chez les femmes sous traitements hormonaux (1/10 des ATE sont artériels) [4].

Les particularités des ATE en fonction de leur localisation veineuse ou artérielle sont décrites dans le tableau 1. Il faut noter pour les ATEA, leur survenue précoce, la moindre fréquence des thrombophilies associées et surtout leur gravité. Les causes des décès sont majoritairement des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus (myocarde et mésentérique), les séquelles sont dans les autres cas fréquentes et graves, 1 seule évolution sans séquelles sur 6 ATEA dans la série de Hocke [5]. Aucune issue fatale ni séquelles ne sont décrites dans les ATEV dans la série de Chan et Dixon, où seules 2 embolies pulmonaires sont recensées.

Tableau 1 - Particularités des ATE en fonction de leur localisation artérielle ou veineuse. Série de Chan et Dixon, 2008

Type	ATE artériels	ATE veineux
Répartition	25 %	75 %
Localisation	Cérébrale 54 % Périphérique 46 %	Partie sup. du corps 78 %
Délai post-ovulatoire (moyenne)	10 j	40 j
Terrain Thrombophilie HSO sévère	19 % 95 %	41 % 70 %
Gravité	2 DC	4/1 000 embolies pulmonaires Pas de séquelles notées

II. ÉTIOLOGIES DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES EN MÉDECINE DE LA REPRODUCTION

Nous retiendrons en pratique les 3 notions suivantes :

- les thrombophilies sont retrouvées dans 20 % des ATEA et 40 % des ATEV alors que leur fréquence dans la population générale est de 2 à 4 %. Nous reverrons les autres facteurs de risques des ATE dans le chapitre de la prévention ;
- l'HSO sévère [6] est retrouvée dans 80 % des cas des ATE. Elle associe une hyperpression thoracoabdominale, une hypercoagulabilité et une hémococoncentration liée à une augmentation de perméabilité vasculaire responsable d'un 3^e secteur vasculaire ;
- les rôles des traitements et de la stimulation hormonale sont controversés dans la survenue des ATE. L'hyperestrogénie induite par la stimulation pourrait avoir un effet vasculaire direct par diminution des tonus veineux et artériel, un effet plaquettaire et un effet sur les facteurs de coagulation. L'HCG pourrait avoir un effet direct sur l'hémostase. La progestérone pourrait agir en diminuant le tonus veineux [1].

III. PRÉVENTION ET TRAITEMENTS DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES EN MÉDECINE DE LA REPRODUCTION

III.1. Prévention

Le gynécologue au contact des patientes est en première ligne pour le dépistage et la prévention des ATE. Il doit connaître les populations à risques et les facteurs favorisants afin d'orienter son bilan clinique et ses prescriptions. L'interrogatoire dirigé des patientes est certainement la clé du dépistage des risques d'ATE, il est actuellement souvent absent des dossiers d'infertilité. Une information spécifique, si possible écrite, doit être délivrée aux couples.

III.1.a. Les populations à risques d'ATE

- Les thrombophilies peuvent être congénitales, en règle à transmission autosomique dominante ou acquises (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipines). Les antécédents familiaux ou personnels de thromboses, en particulier sans cause et chez des patients de moins de 50 ans, les fausses couches à répétition sont évocateurs du diagnostic. Un bilan spécifique est alors indiqué : T quick, TCA, recherche d'anticoagulant circulant, dosages de fibrinogène, antithrombine III, protéine C, protéine S, test de résistance à la protéine C activée, recherche de mutation G20210A, recherche d'anticorps anticardiolipines, anti B2GP1, dosage de l'homocystéine [1]. Un avis spécialisé est nécessaire en cas d'anomalies du bilan ou de maladies particulières comme le lupus ou des maladies hématologiques. Une recherche systématique de thrombophilie avant prise en charge d'une infertilité n'est pas indiquée [1].
- Les patientes candidates aux hyperstimulations sévères doivent être dépistées : antécédent d'hyperstimulation ou d'hyperréponse lors de traitements antérieurs, syndrome des ovaires micropolykystiques, une réserve ovarienne très active avec AMH et compte folliculaire antral élevés peut être prédictive d'une HSO. La recherche d'anomalies associées de l'hémostase est à discuter et il est indiqué d'adapter le traitement : doses faibles de gonadotrophines, stimulation modérée ou cycle naturel, pas de soutien de la phase lutéale par de l'HCG, transfert monoembryonnaire, voire technique de maturation *in vitro* et de renforcer le monitoring en cours de stimulation. Les réponses

excessives en cours de stimulation (> 20 follicules, œstradiol > 3 000 pg/ml en fin de stimulation) doivent être dépistées et la conduite à tenir discutée : diminution de doses des gonadotrophines, arrêt du traitement, coasting, congélation embryonnaire avec transfert différé.

III.1.b. Les facteurs favorisant les ATE [1]

Les facteurs de risques veineux sont l'âge, les immobilisations, l'obésité, la grossesse, l'œstradiol par voie orale, les longs voyages en avion ou voiture, peut-être le tabac, les groupes sanguins non O.

Les facteurs de risques artériels sont l'âge, le tabac, l'HTA, les dyslipémies, le diabète, les contraceptifs hormonaux.

La recherche et la correction de ces facteurs de risques sont souhaitables avant de prendre en charge ces patientes.

III.2. Traitements préventifs et curatifs

Le gynécologue doit connaître les modalités du traitement préventif des thromboses en cas de facteurs de risques nets, en particulier en cas d'HSO sévère sans thrombose. L'administration d'un traitement anticoagulant circulant à dose préventive (Lovenox 40 mg ou Fragmine 5 000 UI/j par exemple) doit être instaurée et poursuivie pendant 1 mois et plus longtemps en cas de grossesse [1].

Pour les autres traitements préventifs, en cas de terrain à risques, de thrombophilies ou pour les traitements curatifs des thromboses, le recours à des médecins plus spécialisés est conseillé (hématologiste, interniste, réanimateur...). Dans ces cas, une conduite à tenir détaillée et écrite avant de débiter les traitements de l'infertilité ou une éventuelle grossesse est souhaitable lorsque cela est possible.

CONCLUSION

Les accidents thromboemboliques, surtout artériels, font partie des très rares accidents graves, potentiellement mortels et responsables de graves séquelles, observés en médecine de la reproduction. Ils surviennent chez des femmes jeunes et en bonne santé. Ils doivent pour ces raisons faire l'objet d'une information spécifique chez les couples pris en charge pour infertilité. La fréquence réelle de survenue de ces ATE

est mal connue et probablement sous-estimée. Les gynécologues sont en première ligne pour assurer la prévention de ces accidents en dépistant les terrains prédisposants, en adressant les patients à risques aux spécialistes avant traitement, en tenant compte des facteurs de risques artérioveineux pour la prescription et la surveillance des traitements.

Bibliographie

- [1] Connard J. Implications des pathologies hématologiques sur l'assistance médicale à la procréation. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Springer Paris 2011;54:609-616.
- [2] Delvigne A *et al.* The ovarian hyperstimulation syndrome in IVF. A Belgian multicentric study. *Hum Reprod* 1993;8:1353-60.
- [3] Chan WS, Dixon ME *et al.* The ART of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713-26.
- [4] Girolami A *et al.* Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:169-74.
- [5] Hocke C *et al.* Accidents thromboemboliques et hyperstimulation ovarienne. *J Gyn Obstet Reprod* 1995;24:691-696.
- [6] Risk B, Aboulgar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1991;6(8):1082-87.

