



Risque thrombotique sous procréation médicalement assistée

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 357-60

A. Alatri
B. Tribout
B. Gencer
L. Calanca
L. Mazzolai

Drs Adriano Alatri, Bruno Tribout, Baris Gencer et Luca Calanca
Pr Lucia Mazzolai
 Service d'angiologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 adriano.alatri@chuv.ch
 bruno.tribout@chuv.ch
 baris.gencer@hospvd.ch
 luca.calanca@chuv.ch
 lucia.mazzolai@chuv.ch

Thrombotic risk in assisted reproductive technology

Use of assisted reproductive technology (ART) is increasing in many developed countries. Arterial and venous thromboembolic complications are reported during ART with an incidence of 0.1%. The development of these events has been mainly ascribed to the presence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Precise mechanisms by which OHSS and exogenous hormonal stimulation used in ART induce thromboembolic events remain unclear. However, vascular endothelial growth factor secreted during OHSS, high estradiol concentrations, and blood hyperviscosity play a major role in inducing a prothrombotic state. Therefore, before planning an ART, individual thromboembolic risk should be assessed and thromboprophylaxis offered to high risk patients. Prophylaxis should be initiated in women who develop moderate-to-severe OHSS.

Le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) s'accroît dans les pays développés. Des complications thromboemboliques artérielles et veineuses sont rapportées avec une incidence de 0,1%. La survenue de ces événements est principalement imputée à la présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO). Les mécanismes exacts par lesquels le SHSO et la stimulation hormonale exogène utilisée dans la PMA induisent ces événements demeurent incertains. Cependant, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sécrété au cours du SHSO, l'hyperœstrogénie et l'hyperviscosité sanguine semblent jouer un rôle majeur. C'est pourquoi, avant de planifier une PMA, le risque thromboembolique doit être évalué et une prophylaxie antithrombotique proposée aux patientes à risque. Une prophylaxie doit être initiée chez les femmes qui développent un SHSO modéré ou sévère.

INTRODUCTION

Le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) s'accroît dans la plupart des pays développés. Aux Etats-Unis, plus de 138 000 procédures furent réalisées en 2006 avec 41 343 accouchements d'enfants vivants (soit environ 1% de toutes les naissances aux Etats-Unis pour 2006).¹

Des complications thromboemboliques artérielles et veineuses (TEAV) sont rapportées au cours de la PMA²⁻⁵ avec une incidence de 0,1%.³ La survenue de ces événements est principalement imputée à la présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) qui constitue une complication

reconnue de la PMA. Cependant, il existe aussi des cas rapportés de TEAV survenant en l'absence de SHOS symptomatique. Les mécanismes exacts par lesquels le SHSO induit un état prothrombotique demeurent incertains. De même, comment la stimulation hormonale exogène utilisée dans la PMA peut avoir pour conséquence des événements thromboemboliques n'a pas été complètement élucidé.

Le but de cet article est de faire la revue de tous les cas publiés de complications TEAV associées à la PMA. Les études sur la physiopathologie des thromboses survenant en association avec la PMA seront résumées, et des recommandations quant à la prise en charge de ces patientes seront exposées.

TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE

La terminologie PMA fait référence à tous les traitements ou procédures qui comprennent la manipulation in vitro des ovocytes, des spermatozoïdes ou des embryons humains dans le but d'instaurer une grossesse. Dans ce contexte, l'administration d'hormones afin d'induire l'ovulation (avec une fécondation se produisant naturellement par la suite) doit aussi être prise en considération.³

La procédure la plus courante est la fécondation in vitro avec transfert d'embryons (FIV-TE). Dans cette technique, l'ovocyte et les spermatozoïdes sont réunis



dans une boîte de culture avec la survenue *in vitro* de la fécondation et du développement embryonnaire à un stade très précoce. Par la suite, les embryons sont transférés dans l'utérus. Une variante de cette technique, généralement utilisée en cas d'infertilité masculine, est l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde où un seul spermatozoïde sélectionné est injecté directement dans l'œuf.

Le processus de formation d'ovocytes et leur récupération débutent avec l'administration d'analogues de la gonadolibérine (GnRH) ou de contraceptifs oraux afin de supprimer la production endogène d'hormones de la reproduction. Du septième au douzième jour du cycle stimulé, des hormones, comprenant les gonadotrophines (LH et FSH), l'hMG (*human menopausal gonadotropin*), l'hCG (*human chorionic gonadotropin*) ou le citrate de clomiphène, sont administrées afin de stimuler la formation de follicules dans l'ovaire. Lorsque la taille des follicules et des taux sériques d'œstradiol idéaux sont atteints, l'hCG est administrée afin d'induire l'ovulation. L'extraction des ovocytes est effectuée 34 à 36 heures après. Finalement, une fois que la fécondation *in vitro* est accomplie, la procédure de transfert d'embryons est réalisée.

Le taux global de réussite d'un cycle de FIV entraînant la naissance d'un enfant vivant est d'environ 30 à 40%, cependant ce taux varie d'un centre à l'autre et dépend des caractéristiques des patients et des stratégies thérapeutiques utilisées.⁶

SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Le SHSO constitue probablement la plus importante complication à court terme de la PMA. Il s'agit d'une pathologie iatrogène, qui survient typiquement lorsque les ovaires sont stimulés avec des gonadotrophines exogènes.⁷ Le SHOS est caractérisé par de gros ovaires kystiques, une angiogenèse ovarienne accrue, une sécrétion ovarienne augmentée de substances vasoactives provoquant une augmentation de la perméabilité capillaire, avec pour conséquence une fuite aiguë de liquide du secteur intravasculaire avec le développement d'un troisième secteur.⁷ Ceci peut conduire à une ascite, des épanchements pleuraux ou péricardiques ou à un syndrome œdémateux diffus. Une leucocytose, une hémococoncentration, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une insuffisance rénale, des désordres hydro-électrolytiques constituent les marqueurs biologiques observés lors de l'extravasation du liquide plasmatique. Fréquemment, un état d'hypercoagulabilité est associé.³

Les prévalences de SHOS après PMA varient entre 3 et 6% pour le SHOS modéré et entre 0,1 à 2% pour le SHOS sévère. Une forme légère de SHOS a été rapportée lors de 20 à 23% des cycles de FIV.⁸

PATHOPHYSIOLOGIE DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

Un certain nombre de médiateurs inflammatoires sont activés au cours du SHOS. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), produit par les cellules de la granulosa de l'ovaire, est un facteur émergent qui semble

jouer un rôle essentiel.⁷ Le VEGF est une cytokine pro-angiogénique, fait partie des protéines susceptibles de se lier à l'héparine et constitue un puissant stimulateur de l'endothélium vasculaire. Les effets du VEGF semblent être dépendants de la dose. Aux faibles concentrations, le VEGF est un facteur de survie et d'entretien pour l'endothélium alors qu'aux fortes concentrations, il stimule la coagulation et la perméabilité vasculaire.⁹ Les taux circulants de VEGF sont corrélés avec la sévérité du SHOS. L'hCG augmente l'expression du VEGF par les cellules de la granulosa de l'ovaire et l'administration d'hCG augmente les taux circulants de VEGF.

Les autres médiateurs activés au cours du SHOS incluent le système rénine-angiotensine ovarien et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL-6). L'IL-6 intervient dans la réponse inflammatoire aiguë à une agression, qui est caractérisée par une leucocytose, une perméabilité vasculaire accrue et une augmentation de la production des protéines de l'inflammation par le foie.

COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES ARTÉRIELLES ET VEINEUSES

Un total de 120 cas rapportés de complications TEAV, se produisant dans un contexte de PMA, ont été publiés dans 92 articles de la littérature. Parmi ceux-ci, 79 étaient veineux et 39 étaient des événements artériels. Sur les 79 cas veineux, 66 (soit 83,5%) étaient localisés au niveau des veines du cou et des membres supérieurs: veine jugulaire interne, veine sous-clavière. Sur les 39 cas artériels, 22 (soit 56%) étaient des événements cérébrovasculaires. Par conséquent, la proportion des événements artériels par rapport aux veineux survenant après PMA, en particulier compliquée de SHOS, est d'environ 1 pour 3. Ceci contraste avec ce qui est observé au cours de la grossesse ou lors d'un traitement hormonal, où la proportion de complications entre artérielles et veineuses varie entre 1 pour 10 à 1 pour 20.

LOCALISATION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

Les événements thromboemboliques veineux compliquant la PMA surviennent préférentiellement au cou et aux membres supérieurs en atteignant particulièrement les veines jugulaires internes et sous-clavières. Partant de l'observation que la patiente atteinte de SHOS a typiquement des taux très élevés d'œstrogènes à la fois dans le sérum et particulièrement dans le liquide péritonéal, Bauersachs et coll.¹⁰ ont émis l'hypothèse que le liquide lymphatique enrichi en œstrogènes, lors du drainage de l'ascite vers le canal thoracique, débouche ensuite dans la veine sous-clavière gauche, avec pour résultat des concentrations locales très élevées en œstrogènes déclenchant les thromboses à ce niveau. Salomon et coll.^{11,12} ont rapporté huit cas de thrombose veineuse jugulaire interne et/ou sous-clavière au cours d'un SHOS qui étaient associés à la présence de kystes brachiaux rudimentaires remplis de liquide. Ils supposent que la création des thrombi pouvait être secondaire à un obstacle mécanique veineux.



PATHOPHYSIOLOGIE DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

La pathophysiologie des complications TEAV demeure incertaine. Celle-ci est probablement multifactorielle et différente pour les événements artériels ou veineux.

Dans les études sur les contraceptifs oraux ou sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, les taux élevés d'œstrogènes sont associés avec un risque accru de thrombose artérielle ou veineuse. Au cours de la stimulation ovarienne, on obtient une augmentation marquée des taux d'œstradiol. En effet, après l'administration de gonadotrophines, les taux d'œstradiol augmentent de 20 à 50 fois le taux basal circulant et ceci peut favoriser la création d'un état prothrombotique. A la suite d'une stimulation ovarienne, les facteurs de coagulation sont augmentés (facteur von Willebrand, facteurs V et VIII, fibrinogène) tandis que l'activité des inhibiteurs de la coagulation diminue (antithrombine, protéine C, protéine S) et qu'apparaît une résistance acquise à la protéine C activée. De plus, les marqueurs de la fibrinolyse comme l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (*plasminogen activator inhibitor type 1*) déclinent. Ces modifications suggèrent qu'un état prothrombotique peut être présent au cours de la stimulation ovarienne.

Le SHOS s'associe à une hyperviscosité sanguine par déshydratation intravasculaire avec hémococoncentration, favorisant ainsi les thromboses des petites artères. L'hyperstimulation ovarienne est associée aussi à des sécrétions excessives de cytokines spécifiques comme le VEGF qui peuvent augmenter le risque thrombotique. Le VEGF à forte concentration active la cascade de la coagulation en induisant l'expression de facteur tissulaire (TF) sur les cellules endothéliales. Le TF à son tour induit la génération de thrombine qui active les plaquettes et transforme le fibrinogène en fibrine favorisant ainsi la formation de thrombus. Par conséquent, les cellules endothéliales stimulées par le VEGF à fortes concentrations acquièrent un phénotype prothrombotique.⁹

QUELLE PRISE EN CHARGE?

Chez les patientes en PMA, surtout si celle-ci est compliquée de SHSO, qui présentent des symptômes inhabituels (œdème et/ou douleur) des membres supérieurs ou du cou, l'hypothèse d'une thrombose artérielle ou veineuse doit être envisagée. Des investigations appropriées permettant de confirmer ou d'infirmer ces diagnostics doivent être réalisées. Si une thrombose est diagnostiquée, un traitement approprié doit être initié.

En cas de *thrombose veineuse*, les options thérapeutiques incluent les héparines de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée (HBPM) ou l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse (HNF). Cependant, les HBPM doivent

être préférées du fait de leur utilisation plus facile. La durée minimale du traitement anticoagulant est de trois à six mois.¹³ Si une grossesse survenait, ces patientes resteraient sous HBPM à doses thérapeutiques durant toute la grossesse ainsi qu'après la délivrance durant les six semaines de post-partum.¹³

Concernant les *événements artériels*, les options thérapeutiques sont les mêmes que celles de la population générale. L'utilisation de l'aspirine, des HBPM et de l'HNF doit être considérée même si une grossesse survient.¹³ Comme décrit précédemment, les thromboses artérielles surviennent le plus souvent au cours d'un SHOS. Par conséquent, la prise en charge de ces patientes doit inclure les modalités permettant de traiter simultanément le SHOS sous-jacent.

Il y a peu de données quant à la *thromboprophylaxie* au cours de la PMA. Cependant, avant de planifier une PMA chez une patiente, le risque individuel thromboembolique doit être évalué (antécédents thromboemboliques veineux (TEV) personnels et familiaux, thrombophilie connue, obésité). Une prophylaxie doit être envisagée chez les patientes ayant présenté auparavant une TEV au cours d'un traitement hormonal, une TEV idiopathique ou atteintes d'une thrombophilie connue. L'obésité (définie par un IMC ≥ 30) constitue un facteur de risque thrombotique reconnu chez les femmes sous contraception orale¹⁴ ou sous traitement hormonal substitutif.¹⁵ En conséquence, même en l'absence de données spécifiques, le recours à la prophylaxie chez les femmes obèses sous PMA semble raisonnable. Lorsque la grossesse est obtenue, la prophylaxie sera poursuivie pendant toute la grossesse et jusqu'à six semaines de post-partum. La thromboprophylaxie doit être initiée chez les patientes qui développent un SHOS d'intensité modérée à sévère. Comme les événements veineux peuvent survenir plusieurs semaines après la régression du SHOS clinique, la thromboprophylaxie doit être poursuivie pendant une durée minimale de quatre à huit semaines après la résolution des symptômes. ■

Implications pratiques

- > Chez les patientes en procréation médicalement assistée (PMA) qui présentent des symptômes des membres supérieurs, l'hypothèse d'une thrombose doit être envisagée
- > Avant de planifier une PMA chez une patiente, le risque thrombotique individuel doit être évalué
- > Une prophylaxie doit être envisagée chez les patientes avec antécédents thromboemboliques veineux (TEV) idiopathiques ou au cours d'un traitement hormonal

Bibliographie

- 1 Sunderam S, Chang J, Flowers L, et al. Assisted reproductive technology surveillance in United States, 2006. *MMWR* 2009;58:1-25.
- 2 Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: Unmasking the «ART» behind the clot. *J Thromb Haemost* 2006;4:1673-7.
- 3 Chan WS, Dixon ME. The «ART» of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713-26.
- 4 ** Chan WS. The «ART» of thrombosis: A review



of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21:207-18.

5 Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management. 6th Edition. Riverport Lane: WB Saunders Co, 2009.

6 ** Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: A meta-analysis of randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17:2287-99.

7 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S188-93.

8 Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23: 691-709.

9 Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular me-

chanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475-85.

10 * Bauersachs RM, Manolopoulos K, Hoppe I, Arin MJ, Schleussner E. More on: The «ART» behind the clot: Solving the mystery. *J Thromb Haemost* 2007;5: 438-9.

11 * Salomon O, Kleinbaum Y, Heiman Z, Itzhak Y. Targeted ultrasound is the procedure of choice for detecting rudimentary branchial cysts causing jugular and subclavian vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:726-8.

12 Salomon O, Schiby G, Heiman Z, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology – new observation. *Fertil Steril* 2009;92:620-5.

13 * Bates SM, Greer IM, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrom-

botic therapy, and pregnancy. *Chest* 2008;133:844S-86.

14 Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: Obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.

15 Canonico M, Oger E, Conard J, et al. On behalf of the Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) study group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: Differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259-65.

* à lire

** à lire absolument