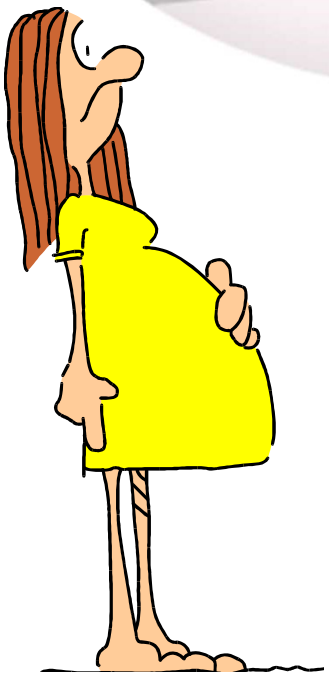
FAUSSES COUCHES OU CONTEXTE AMP: Quel risque thrombotique et quel traitement?

Dr Christine Biron-Andréani

CRC-MHC Département d'hématologie biologique- CHU Montpellier

2ère journée rhônalpine
FEMMES ET HEMOSTASE
16 Juin 2023

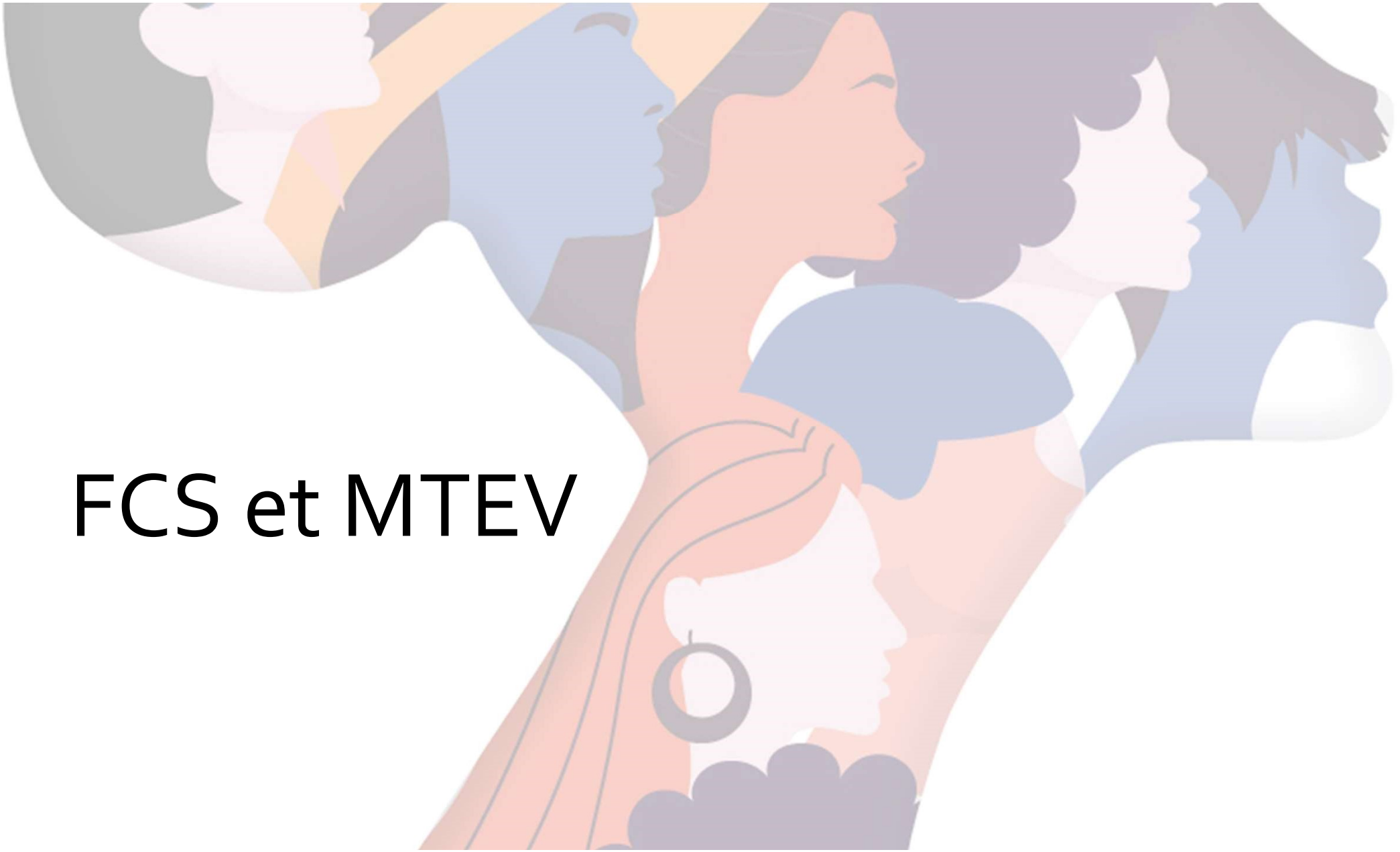
Plan



- FCS
  - Données de la littérature sur le risque de MTEV
  - Recommandations

- AMP
  - Données ABM
  - Epidémiologie MTEV
  - Caractéristiques de la MTEV
  - Facteurs de risque liés à l'AMP
  - Prévention et Recommandations
  - Thrombose artérielle
  - Implantation et aspirine

FCS et MTEV



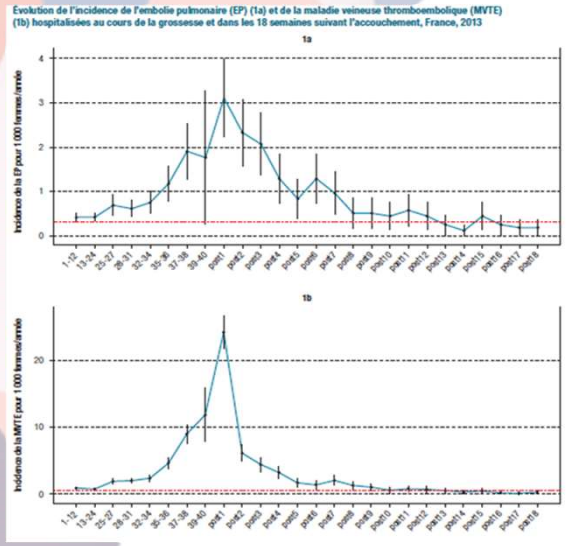
Risque MTEV – Grossesse et pp généralités

- 10% de la MTEV chez la femme
- Risque X 5 (vs femmes même âge non enceintes); 1 à 2/1000 femmes
- Risque absolu faible, dès le début du 1er T, risque max pp
  - Registre RIETE 1er T 40% / 2iemeT 20%/ 3ieme T 40%
- Retour « à la normale » 12 semaines
- Cause importante de morbi-mortalité chez la femme enceinte
  - 2 (4)ième cause de mortalité: 1/100 000 femmes/année
  - HTAP 0,5 à 4%
  - Syndrome post-thrombotique 40%, sévère 7%

Olié, BEH 2016

Incidence périnatale MTEV hospitalisée en France, données PMSI+Sniiram 2013

	Pendant la grossesse	Post partum
EP (pour 1000 femmes années)	0,49	1,06
MTEV (pour 1000 femmes années)	1,51	2,65



FCS précoces – risque de MTEV (1)

- Définition : 1er T (14 SA)
- Fréquence importante population générale : 12 à 15% des grossesses
- Prise en charge médicale parfois chirurgicale
- Evaluation du risque de MTEV systématiquement avant ou au début de la grossesse, réévaluation tout au long de la grossesse

SANTÉ PÉRINATALE ET PETITE ENFANCE

JANVIER 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

LES MORTS MATERNELLES EN FRANCE : MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX PRÉVENIR

6e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM) 2013-2015

Entre 2013 et 2015, 23 décès maternels ont été causés par une complication thromboembolique veineuse (TEV), soit un RMM de 1,0 pour 100 000 NV (IC 95% 0,6-1,4), sans changement par rapport à la période 2010-2012, où le RMM était également de 1,0 pour 100 000 NV.

Les décès par TEV représentent 8,8% de l'ensemble des décès maternels, et 21% des morts maternelles directes. Parmi ces 23 décès, 3 étaient en rapport avec une thrombophlébite cérébrale, les 20 autres étaient dus à une embolie pulmonaire. Concernant le moment du décès, 1 décès est survenu après une 1 IVG, 35% (8/23) pendant une grossesse évolutive (dont 4 avant 22 SA), et 61% (14/23) après un accouchement. Au sein de ce dernier groupe des décès du post-partum, la complication TEV est survenue avant l'accouchement dans 2 cas, en per-partum pour 1 cas, et après l'accouchement pour 11 cas (dont 3 après 42 jours post-partum) ; parmi ces derniers 4/11 ont suivi une césarienne, et 7/11 un accouchement par voie basse.

UK MBRRACE report 2018

35 décès sur 2 ans: 12 anté-natal dont 3 après « FC»……

FCS précoces – risque de MTEV (2)

- Augmentation du risque de MTEV lors de la grossesse
- Quel risque si grossesse arrêtée? Plus la grossesse est courte plus le risque est faible? Quel degré et durée de risque?
- Manque de données et manque de recommandations
- Hétérogénéité des données : FCS précoces, tardives, IVG, traitement médical ou chirurgical

Données de la littérature (1)

Received: 14 May 2021 | Accepted: 7 December 2021
DOI: 10.1111/jth.15621

jth

ORIGINAL ARTICLE

The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance – Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis

Anna Collins[1] | Maria Memtsa[2] | Emma Kirk[3] | Maha Othman[4] | Rezan Abdul Kadir[2,3,5]

4 études de cohorte/registre
FIV et IVG

TABLE 1 Study characteristics and quality based on the risk of bias assessment NOS

Author, Country	Year	Study Population	Aim	Method	Comments	Risk of Bias Assessment NOS: Selection ****	Comparability**	Outcome ***	Total/9	Risk of Bias (1–3: High, 4–6: Moderate, 7–9: Low)
Niinimäki, Finland	2009	42 619 patients after termination of pregnancy	Evaluate incidence and risk factors or adverse events	Nationwide registry-based cohort study	Thromboembolism occurred in 18 of 22 368 in the medical TOP cohort and 17 of 20 251 in the surgical TOP cohort	**	**	***	7	Low
Liu, Canada	2018	176 001 women after termination of pregnancy, 176 001 after live birth, 880 005 nonpregnant women	Assess risk of VTE within 42 days of induced abortion	Population-based, propensity-score matched cohort study from registry data	Women with previous VTE were excluded. No information regarding risk factors of the population was given	**	**	***	7	Low
Hansen, Denmark	2018	16 701 complete IVF pregnancies, 7567 IVF pregnancies with early pregnancy loss, 663 IVF pregnancies with termination after 10 weeks	Assess risk of VTE in the 12 weeks after early IVF pregnancy loss	Nationwide registry-based cohort study	No information about method of termination or VTE prophylaxis	***	**	***	8	Low
Petersen, Denmark	2014	Early termination of pregnancy: 212 552 person years Live births: 773 017 person years	Assess risk of VTE associated with hormonal contraception following live birth or early termination of pregnancy	Nationwide registry-based cohort study	No information about method of termination. Women with previous VTE were excluded	****	**	***	9	Low

Lancet Haematol. 2018 Jul;5(7):e279-e288. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30069-3. Epub 2018 Jun 18.

Venous thromboembolism after induced abortion: a population-based, propensity-score-matched cohort study in Canada

Ning Liu [1], Simone N Vigod [2], M Michèle Farrugia [3], Marcelo L Urquia [4], Joel G Ray [5]

bjh short report

Managing venous thromboembolic risk in women undergoing spontaneous or induced early pregnancy loss: a consensus statement from the British Society of Haematology Obstetric Haematology Special Interest Group

Catherine N. Bagot,[1] Sue Pavord,[2] Beverley J. Hunt[3] and on behalf of the British Society of Haematology Obstetric Haematology Special Interest Group

© 2020 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2020, **190**, 115–118

Données de la littérature (2)

- Etude danoise

STUDY QUESTION: What is the risk of venous thromboembolism (VTE) in the 12 weeks following early pregnancy loss in pregnancies conceived by IVF?

SUMMARY ANSWER: The VTE risk is low in the 12 weeks following early pregnancy loss in pregnancies conceived by IVF.

WHAT IS KNOWN ALREADY: There is an excess VTE risk during first trimester in complete IVF pregnancies leading to delivery. It is unknown whether this excess VTE risk also is present in IVF pregnancies terminated by early pregnancy loss (implantation failure, missed abortion, or spontaneous or induced abortion before 10 completed gestational weeks).

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: A nationwide registry-based cohort study including all Danish IVF pregnancies registered in the Danish IVF Register between 1995 and 2005. Women who underwent frozen embryo replacement or oocyte donation were not included.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: We included all 24 931 IVF treatments leading to pregnancy among 19 260 women. We identified 16 701 complete IVF pregnancies, 7567 IVF pregnancies with early pregnancy loss, and 663 IVF pregnancies terminated by late abortion (≥gestational weeks 10). We followed women for 12 weeks after termination of pregnancy and calculated the absolute risk of VTE during follow-up with 95% CI. As a relative risk estimate, we calculated the risk ratio for VTE following IVF pregnancies with early loss compared to the VTE risk following complete IVF pregnancies.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: During the 12 weeks of follow-up, only one case of VTE occurred in the group of early pregnancy loss, none in the late abortion group, and 13 VTE cases occurred in complete IVF pregnancies. The VTE risk per 10 000 pregnancies was 1.3 [0.03–7.4] for IVF pregnancies with early loss and 7.8 [4.1–13.3] for complete pregnancies; the corresponding risk ratio was 0.17 [0.02–1.3]. Thus, we found a low absolute VTE risk in the 12 weeks following early pregnancy loss in IVF pregnancies. The relative VTE risk was low in comparison to the VTE risk in early gestation reported for complete IVF pregnancies and for Danish background pregnancies.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: Despite the use of complete nationwide data, only a few VTE events were available for the statistical analyses thereby limiting the precision of our estimates. We included both inpatient and outpatient VTE hospital diagnoses, but we cannot rule out the occurrence of VTE cases not diagnosed at hospital and hence not registered in the National Patient Registry. No information was available on the use of prophylactic low molecular weight heparin: access to such might have helped to explain our findings, but would not have changed our conclusions.

Risque faible < risque MTEV *1er T* de toutes les grossesses 5,7/10 000 grossesses < risque MTEV grossesses FIV 7,8

- Etude canadienne
  - 2003-2015, n=176001 primipares IVG appariées primipares enfant vivant (groupe pp) appariés 880005 femmes non enceintes,
  - Exclusion atcd MTEV, DFR non étudiés
  - MTEV 42 j post IVG chir ou pp
  - Résultats: **30,1/100 000 femmes**
    - vs 13,5/100 000 femmes non enceintes (HR **2,23** 95% 1,61-3,08)
      - < 15 semaines 27,1 vs 135,6
    - vs 184,7/100 000 groupe pp (HR **0,16** 95% 0,12-0,22)
    - vs 42j grossesse en cours (HR ns 1,29 95% 0,64-2,59)

Risque X 2 par rapport aux femmes non enceintes
Risque très diminué par rapport au pp
Risque idem à celui de la grossesse même terme: pas d'impact de la chirurgie?
Risque = celui de la grossesse?

Recommandations spécifiques au risque de MTEV si FC- Données de la littérature (1)

jth

ORIGINAL ARTICLE

The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance – Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis

Anna Collins[1] | Maria Memtsa[2] | Emma Kirk[3] | Maha Othman[4] | Rezan Abdul Kadir[2,3,5]

TABLE 2 Summary of guidelines

Country, Who Produced Guideline	Year of Guideline	Preexisting Risk Factors	Obstetric Risk Factors	Transient Risk Factors
UK, Royal College of O&G	2015	**Personal/family history VTE**, thrombophilia high risk (3) low risk (1), medical comorbidities (3), age > 35, BMI >/30, >/40 (2) Parity >/3, smoking, gross varicose veins, and paraplegia	Multiple pregnancy, current preeclampsia, cesarean section (2), labor >24 h, stillbirth, preterm birth, PPH and mid-cavity or rotational delivery	Hyperemesis/dehydration (3), admission or immobility >3 days, current systemic infection, long distance travel >4 h, any surgical procedure except perineal repair (3), ovarian hyper stimulation (4) and IVF
Australia, Queensland Clinical Guidelines	2014	Age >/35, BMI >/30, smoking >10 per day, **personal/family history VTE**, thrombophilia, **medical comorbidities**	Preeclampsia, GDM, parity >2, IUGR, multiple pregnancy, APH, **cesarean section**, labor >24 h, operative delivery, stillbirth, preterm birth, and PPH	Immobility, current systemic infection requiring hospitalization or antibiotics, hyperemesis and any surgical procedure in pregnancy or the puerperium
Ireland, Institute of O&G, Royal College of Physicians of Ireland, HSE Clinical Care Programme in O&G, Irish Haematology Society	2013	**Personal/ family history VTE**, medical co-morbidities, age >35, BMI >/30, Parity >/3, Smoking, IVDU, gross varicose veins and paraplegia	Preeclampsia, PPH or transfusion, multiple pregnancy, assisted reproduction and caesarean section	Hospital admission/ postpartum, surgery in pregnancy/puerperium, hyperemesis, dehydration, OHSS, immobility >4 days and postpartum wound infection
Sweden, Swedish Association of O&G	2011	Personal history VTE (4), family history, BMI >28, Age >40, IBD, hyperhomocysteinemia, heterozygous FV Leiden or FII, Protein S or C deficiency (2) Immobilization (2), Homozygous FV Leiden or FII (3) **mechanical heart valve, recurrent VTE, existing warfarin use, VTE plus antiphospholipid**	Preeclampsia, caesarean section, placental abruption	Immobilization
North America, American Society of Chest Physicians	2012	**Personal history unprovoked or estrogen related VTE**, FH, provoked VTE, thrombophilia, BMI >30, smoker >10/day, SLE, heart disease, sickle cell disease	PET, PPH, FGR, multiple pregnancy, cesarean section, blood transfusion	Immobility >1 week, postpartum infection, severe OHSS
Canada, Society of O&G of Canada (SOGC)	2014	**Personal/family history VTE, asymptomatic homozygous factor V Leiden, asymptomatic homozygous prothrombin gene mutation 20210A, asymptomatic combined thrombophilia, asymptomatic antithrombin deficiency, nonobstetrical surgery during pregnancy, strict antepartum bedrest for ≥ 7 days in a woman with a BMI >25 , BMI >30, age >35, parity>/2, cancer, maternal medical condition, smoking >10**	PET, PPH, IUGR, Placenta praevia, CS, ART, PROM, placental abruption, preterm delivery, multiple pregnancy	non-obstetrical surgery, antepartum bedrest >7 days

Revue des 6 guidelines spécifiques au risque de MTEV grossesse

Aucune mention spécifique à la FC sauf RCOG 2015 « tout acte chir HBPM 7 jours »

Curetage?

bjh short report

Managing venous thromboembolic risk in women undergoing spontaneous or induced early pregnancy loss: a consensus statement from the British Society of Haematology Obstetric Haematology Special Interest Group

Catherine N. Bagot,[1] Sue Pavord,[2] Beverley J. Hunt[3] and on behalf of the British Society of Haematology Obstetric Haematology Special Interest Group

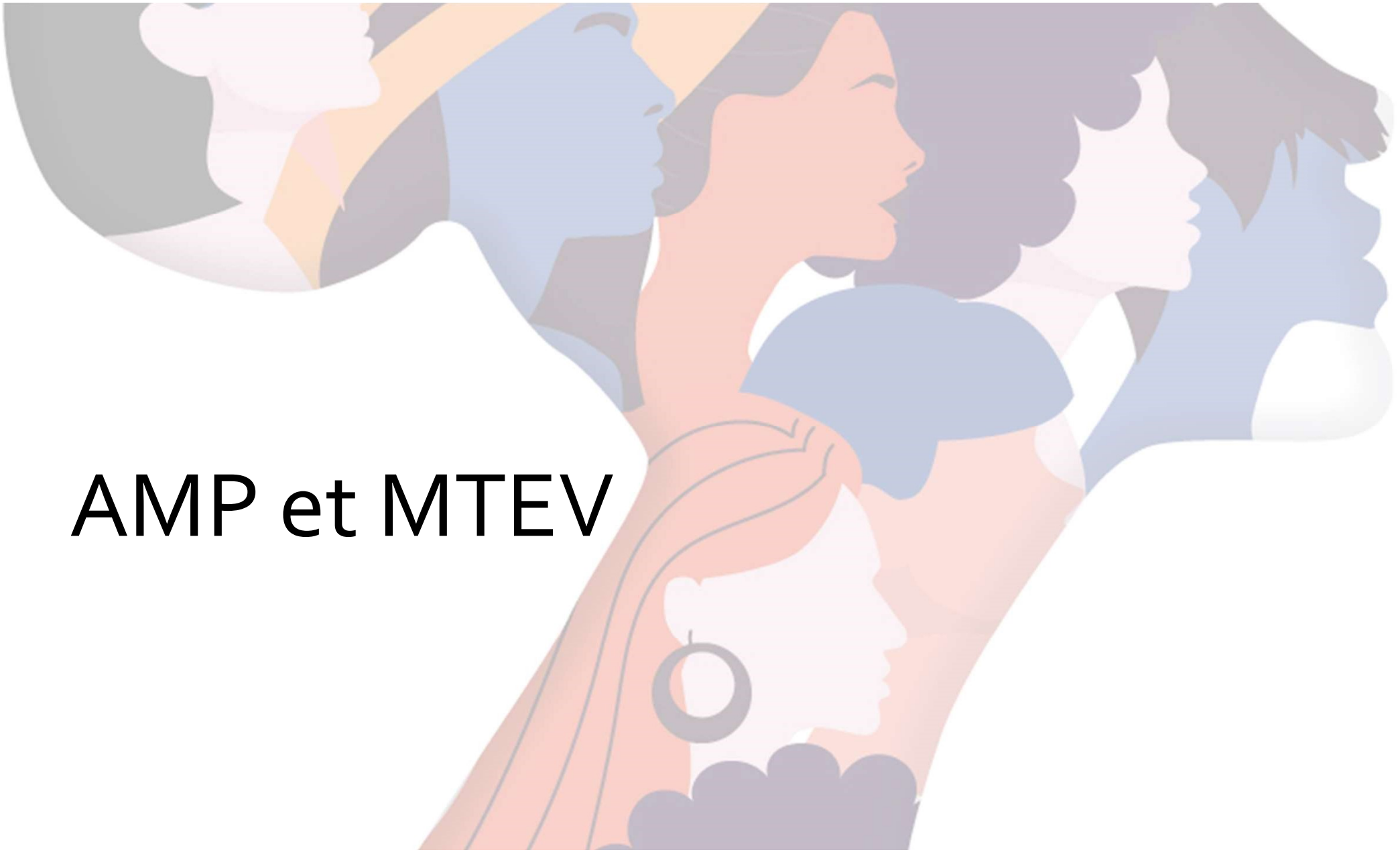
© 2020 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2020, **190**, 115–118

Suivre les reco du risque de MTEV de la grossesse RCOG 2015

Table I. Summary of recommendations for thromboprophylaxis in women experiencing spontaneous or induced pregnancy loss at less than 15 weeks gestation. Women should undergo VTE risk assessment as per RCOG guidelines.*

RCOG risk assessment score*	Action
0–3 points	No thromboprophylaxis†
≥4 points	Thromboprophylaxis to start as soon as healthcare services aware that woman is pregnant, continuing for seven days post-event; educated regarding the small risk of increased vaginal bleeding with the use of LMWH‡

AMP et MTEV

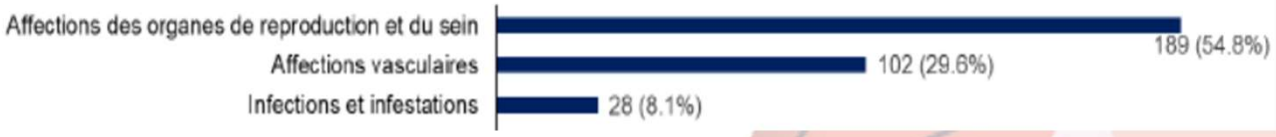


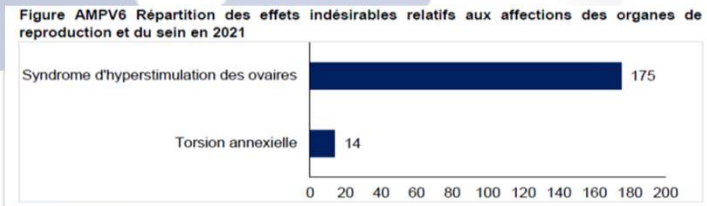
Données ABM - AMP en France

- Evolution et nombre total de tentatives entre 2017 et 2020

	2017	2018	2019	2020
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)	.	.	.	.
FIV hors ICSI	20805	20839	20961	15677
ICSI	43425	42665	43743	31777
Décongélation d'embryons	38285	42148	46277	40089
Nombre total de tentatives**	**151881**	**152839**	**158121**	**123174**

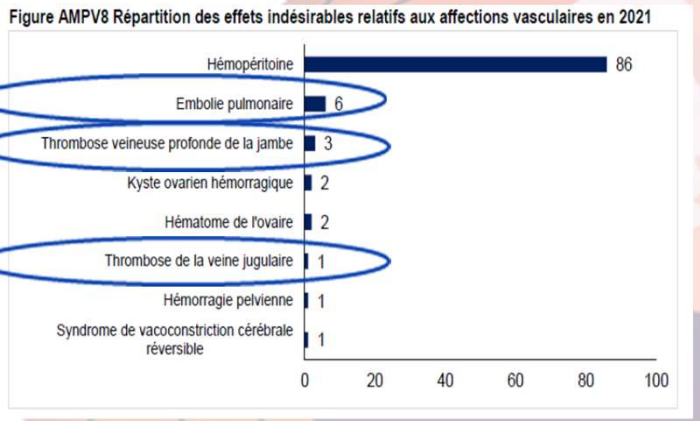
- 450 déclarations d'AMP vigilance dont 322 EI
- 102 (29.6%) affections vasculaires 2ième cause

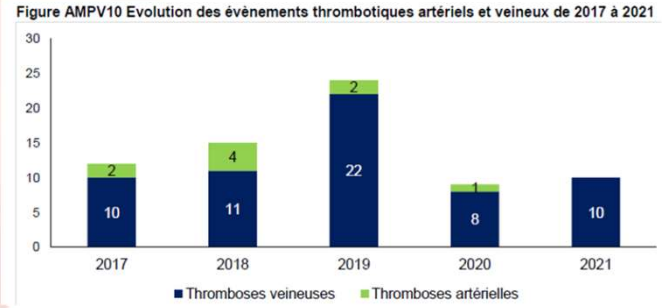




- 10 MTEV

(10/322) 2.9% des EI
~ 2‰ tentatives
MTEV +++
1 EP sur TEC
2 SHO





Rapport 2021

Données ABM - AMP en France (2)

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Embolie pulmonaire

La patiente bénéficie d'un protocole antagoniste, 5 ovocytes sont ponctionnés, deux embryons sont transférés à J3.
La patiente ne présente aucun antécédent personnel ou familial de maladie thromboembolique ; elle a fait 2 ans auparavant une fausse couche spontanée après un transfert d'embryon congelé.
Au décours de la tentative, elle ne présente pas d'HSO associée.
A J11 post-ponction, la patiente rentre à son domicile via un vol long-courrier.
A J14 post-ponction, elle est hospitalisée en urgence pour une embolie pulmonaire ; à noter qu'une grossesse a débuté dans les suites de cette AMP.
Il n'y a pas de thrombose des membres inférieurs associée.
L'évolution est favorable sous traitement.
A ce jour, les résultats du bilan de thrombophilie pratiqué dans les suites de la grossesse ne sont pas disponibles.

Embolie pulmonaire

Une patiente est hospitalisée en urgence pour une embolie pulmonaire bilatérale proximale associée à une thrombose veineuse jugulaire dans les suites d'une grossesse obtenue par FIV et pour laquelle une HSO est survenue. Un traitement par héparine avait été prescrit au décours immédiat de l'HSO mais la patiente qui n'a pas bien compris les modalités de son traitement préventif l'a arrêté prématurément. L'évolution sous traitement est favorable.

Une réunion de retour d'expérience se tient avec l'équipe médicale ; il est décidé de revoir les informations et les consignes transmises avec la prescription des anticoagulants dans ces situations à risque.

Rapport 2021

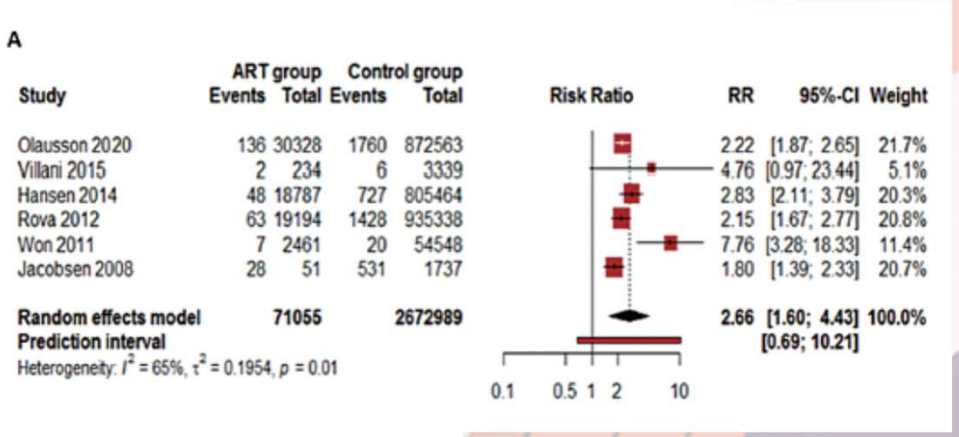
Epidémiologie - incidence

Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis

Goualou M et al T&H 2023

- Objectif principal: fréquence de la MTEV –AMP (1996-2019)
- Objectif secondaire : comparaison grossesses AMP vs grossesses spontanées

Fréquence globale MTEV AMP 0.23% (0.1% – 7.02%)
(349,276 pts, IC95% 0.07-0.46)



Risque MTEV AMP vs grossesse spontanée X 2-3

Sennstrom, meta-analyse, 2021
Recommandations ABM, 2013
Pessione et al, 2020 (tous les risques de morbidité↑)

Caractéristiques de la MTEV

- MTEV prédominante
  - TVP > EP (74% vs 22%, Goualou 2023)
  - Territoire supérieur fréquent?

- Associée fréquemment au syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)
  - 77%
  - possible après résolution du SHO

- MTEV majoritairement 1er T (35 à 51%)
  - Possible en pp (19-32%)
  - avec grossesse évolutive (85%) (OR 13.94, Goualou, 2023)

Facteurs de risque liés à l'AMP

Facteurs de risque (FR)	Thrombose veineuse
Facteurs de risque de thrombose liés à l'AMP	SHO sévère
	Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles
	Œstrogènes par voie orale
	FR de SHO : - IMC faible, âge inférieur à 30 ans - Œstradiolémie élevée - SOPK - ATCD personnel de SHO - hormone antimüllérienne élevée, nombre élevé du compte des follicules antraux

ABM 2013

Mécanismes procoagulants induits par les hormones endogènes et/ou exogènes, estradiol et estrogènes

Estradiol > 20000 pmol stop stimulation

FDR liés à l'AMP -Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne

***Classification des hyperstimulations ovariennes sur la base d'une échelle de sévérité, proposée par le Comité d'Experts de l'Agence de la biomédecine**

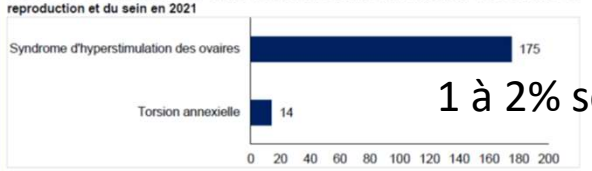
Hyperstimulation ovarienne modérée
- Inconfort, douleurs, nausées, distension
- Profil biologique normal ou modérément perturbé
- À l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien

Hyperstimulation ovarienne sévère
- **Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère :**
  - 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
  - Anomalies biologiques non sévères
- **Grade B : signes cliniques majorés + anomalies biologiques sévères :**
  - Prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h)
  - Dyspnée sévère et oligurie marquée
  - Hématocrite augmenté (> 50%)
  - Créatinine élevée (> 100 µmol/l) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)
- **Grade C : défaillance organique :**
  - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
  - Insuffisance rénale aiguë

Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne
- Thrombose
- Torsion d'annexe

SHO critique si MTEV, RCOG

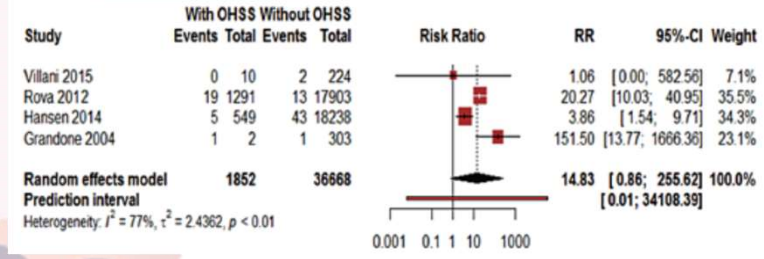
Figure AMPV6 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2021



En 2021, environ 55% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (189/345). Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 92,6% (175/189) et 7,4% (14/189) des effets indésirables déclarés.

1 à 2% sévères

Risque thrombose si SHO X 100 (vs X5) Rova, 2012



X 15 ns, mais biais, Goualou 2023

Physiopathologie SHO (1)

- Stimulation = inflammation contrôlée

- SHO
  - Taux très élevés d'estrogènes: état procoagulant (TGT et TEG, microparticules) avec modifications des paramètres coag et fibrinolyse; anomalies persistantes 3 semaines après le SHO, taux de pdf corrélé au pic d'estrogène (Li, Thromb res 2020)
  - Sécrétion ovarienne de substances vasoactives qui augmente la perméabilité vasculaire: VEGF, produite par granulosa ovaire, cytokine du SHO
    - Activation plaquettaire, ↑ relargage rapide VWF
    - ↑ Expression de FT, de la TM
  - Système rénine angiotensine ovarien
    - Modificateur de fibrinolyse, perméabilité vasculaire
  - IL6

Dekel N, Am J Reprod Immunol 2010

Physiopathologie SHO

- Hémoconcentration
- Alitement
- Rôle de l'HcG
  - Chronologie des accidents: après injection HcG
  - HcG associée à ↓ AT et PC
  - Majoration de l'état procoagulant

Chan WS, JTH 2006 & Curr Opin Obstet Gynecol 2009

FDR liés à l'AMP – techniques
FIV embryons frais vs congelés

- Pas ou peu de stimulation
- Pas d'augmentation du risque de MTEV si TEC (Rova et al, 2012, Goualou et al, 2023)
- Autres études
  - diminution du risque SHO

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction (Review)

Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women

Facteurs de risque liés à la femme

Facteurs de risque de thrombose liés à la femme	âge supérieur à 35 ans	Ou 40 ans, OR 14.4 Goualou, 2023
	ATCD personnel d'ETEV - idiopathique (non provoqué) ou provoqué - récidivant	
	Tabagisme (controversé)	
	Chirurgie, plâtre, immobilisation	
	Grossesse ou prise d'éthinyl œstradiol quelle que soit la voie ou d'œstradiol par voie orale	BMI > 30, OR 1,23, Tabac ns Goualou, 2023
	Long voyage en avion ou voiture, obésité, tabac, varices	
	Thrombophilie héréditaire - déficit en AT, PC, PS, FVL, FII G20210A	Thrombophilie ns Goualou, 2023
	Syndrome des antiphospholipides	Hyperhomocystéinémie, OR 15.2 Goualou, 2023
	ATCD familial sévère d'ETEV chez apparenté(e) de 1e degré avant l'âge de 50 ans	ATCD fam aucune donnée

Reco ABM 2013

« Recommandations » pour la prévention Intérêt

- Morbi-mortalité de la maladie thrombotique
  - EP 2ième cause de mortalité maternelle
- Possible évitabilité des évènements
- Analyse du niveau de risque, détection des femmes à risque, indications des mesures préventives
- Littérature: niveau de preuve faible
  - Consensus d'experts

Nelson et Greer, JTH 2006

agence de la biomédecine

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - 15 JUILLET 2013

THROMBOSES ARTÉRIELLES ET VEINEUSES dans le cadre de l'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP) : PRÉVENTION ET PRISE EN

Actualisation en cours

...sus formalisé »

Cette recommandation de bonne pratique a reçu le label de la Haute Autorité de santé (HAS). Ce label signifie que la recommandation a été élaborée selon les procédures et règles méthodologiques préconisées par la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur, l'Agence de biomédecine.

L'argumentaire scientifique et la synthèse des recommandations sont téléchargeables sur **www.agence-biomedecine.fr** (site des professionnels > AMP > AMP Vigilance) *et via*

Méthode de travail

La méthode retenue est celle du consensus formalisé, décrite par la HAS[2]. Ce travail est conduit par l'Agence de la biomédecine avec l'appui méthodologique d'un chef de projet de la HAS.
Ces recommandations reposent toutes sur un avis d'experts en l'absence d'études d'efficacité sur la prévention et le traitement des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre spécifique de l'AMP.

« Recommandations et consensus d'experts »

- Recommandations françaises ABM – HAS 2013
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – 2016 -2015
- ACCP 9th -2012
- ASH 2015 (S. Bates)
- Autres experts…..

Prévention

- Identifier les femmes à risque de SHO

- Identifier les femmes à risque de MTEV (indpt du SHO)
  - Avant et pendant
  - Systématiquement dès le début du parcours, concertation pluridisciplinaire, information des patientes
  - Recommandations sociétés savantes

- Choix de la technique, traitements hormonaux
  - Bénéfice risque d'un estroprogestatif (programmation des cycles) évalué individuellement
  - Congelés vs frais

- Prévention de la MTEV par HBPM
  - SHO
  - FDR autre que SHO

- Consensus sur l'absence de dépistage systématique des fdr biologiques – thrombophilie
- « Consensus » sur la recherche d'atcds cliniques perso et familiaux < 50 ans
- Bilan de thrombophilie si atcds?

SHO et prévention MTEV
Type et durée

- Sévère
  - Modéré: évaluer les autres fdr

Green-top Guideline No. 5
February 2016

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

- Dose 4000 à 5000 UI/j

- Durée
  - ABM 2013: 3 sem post-résolution, 3 mois si grossesse, + si autres fdr
  - RCOG 2015: 1er trimestre
  - Bates 2017: 3 mois post-résolution
  - Suède 2017: 1er trimestre

I. En cas de SHO sévère

- En cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère sans antécédent personnel ni familial d'ETEV, un traitement anticoagulant par HBPM à dose préventive (4 000 à 5 000 U par jour) est conseillé pendant la période d'hyperstimulation ovarienne. Ce traitement anticoagulant doit être poursuivi pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, plus longtemps s'il existe d'autres facteurs de risque associés.

FDR MTEV et prévention

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'ETEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anti-coagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par œstrogènes	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	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) **
		Présence d'une autre thrombophilie ou non	
	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'ETEV		HBPM à dose préventive poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 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 ATCD familial sévère (ex EP associée à grossesse ou à traitement par œstrogènes)
	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

Recommandations ABM 2013

FDR et prévention

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists

First trimester risk factors

What are the first trimester risk factors for VTE and how should they be managed?

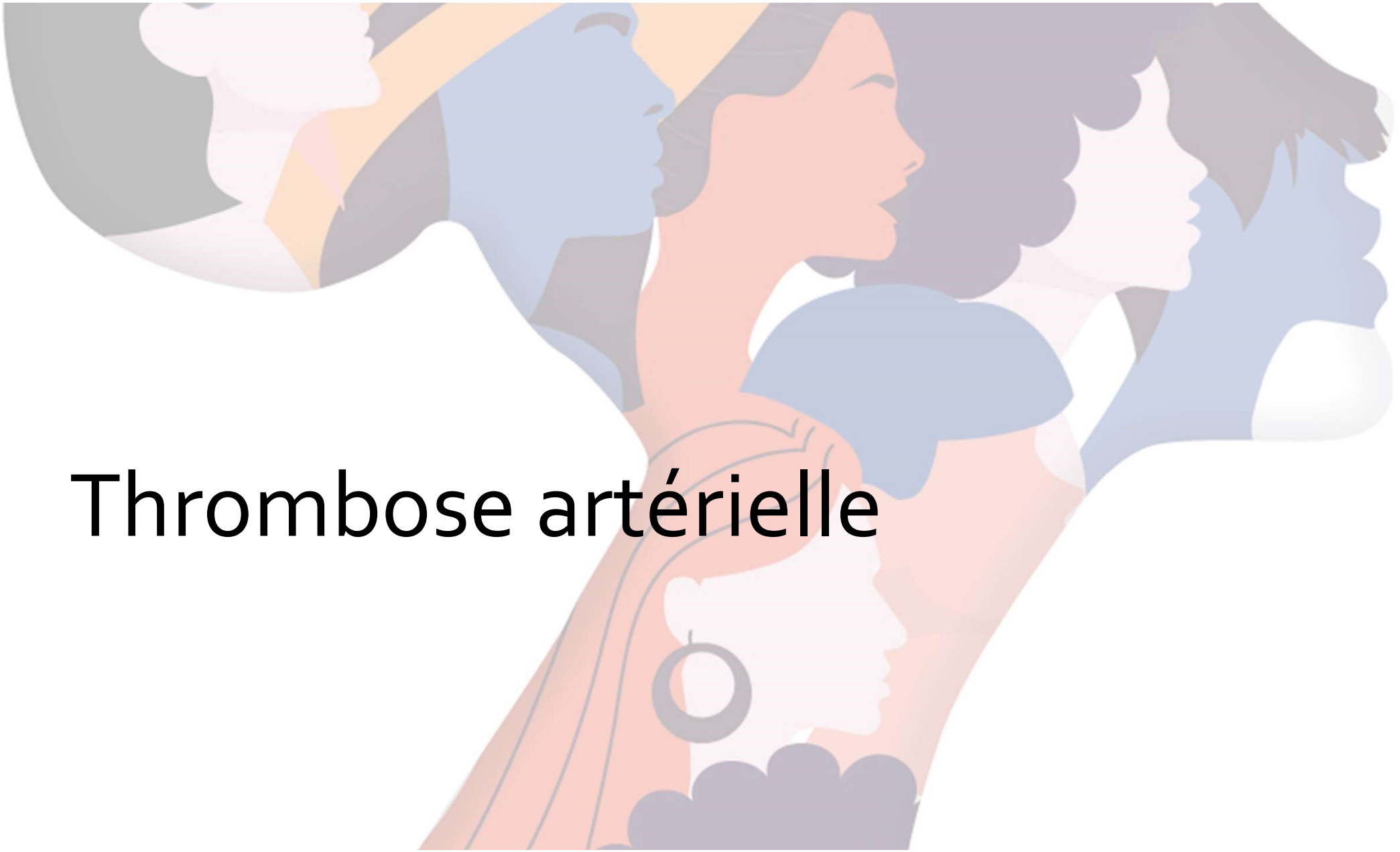
Women admitted with hyperemesis should be considered for thromboprophylaxis with LMWH and can discontinue thromboprophylaxis when the hyperemesis resolves. [*New 2015*] C

Women with ovarian hyperstimulation syndrome should be considered for thromboprophylaxis with LMWH in the first trimester. [*New 2015*] C

Women with an IVF pregnancy and three other risk factors should be considered for thromboprophylaxis with LMWH starting in the first trimester. [*New 2015*] C

Prévention en cas de fdr

- Choix de l'anticoagulant
- Moment d'initiation?
  - Dès le début de la stimulation avec fenêtre pour la ponction? (12-24h avant, 6-12h après?)
  - Après la ponction?
- Durée?



Thrombose artérielle

Thrombose artérielle - grossesse

- Chez la femme jeune (hors AMP)
  - Mortalité cardiopathie ischémique: 0,8/100000
  - Mortalité AVC: 1,6/100000 (handicap sévère 10-20%)
  - ↑ après 30-35 ans
- Rare au cours de la grossesse, péri et postpartum période la plus à risque d'AVC
- Facteurs de risque au cours de la grossesse: HTA, population noire, > 35 ans, migraine avec aura, tabac
- Eclampsie = principal f. de risque

Chan WS, JTH 2006 & Curr Opin Obstet Gyn 2009

Incidence Thrombose artérielle - AMP

- Cas rapportés (n=46), incidence inconnue
  - IDM 13%, AVC 65%
- Etude récente française

Filipovic-Pierucci et al, Eur J obstet Gyn Reprod Bio 2019	**Cohorte prospective France**	**82821 acc 2013-2015**	**OR 1,74 (1,3-2,34) stimulation uniquement 1er T 2,63 (1,06-6,51)**

Chan WS et al, JTH 2006 & Curr Opin Obstet Gyn 2009
Filipovic-Pierucci et al, Europ J Obst Gyn Repro Bio 2019

Caractéristiques TA AMP

- TA < MTEV
- Associée au syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- Plus précoce, ~ 10 j (3-28) post transfert

Identification des femmes à risque artériel

- Risque de SHO
- Facteurs de risque artériels: âge, tabac, diabète, dyslipidémie, alcool, drogues, migraine aura, SAPL
- Antécédents personnels
  - Décision d'AMP concertation multidisciplinaire
- Antécédents familiaux avant 50 ans, absence de données précises:
  - Consultation spécialisée
  - Recherche diabète, HTA, dyslipidémiE
- Aspirine……

Implantation et aspirine

ESHRE guideline 2020 « use of aspirin before and/or during OS is not recommended in general IVF or poor responders
Sinstatidis, Cochrane2016

Take home message

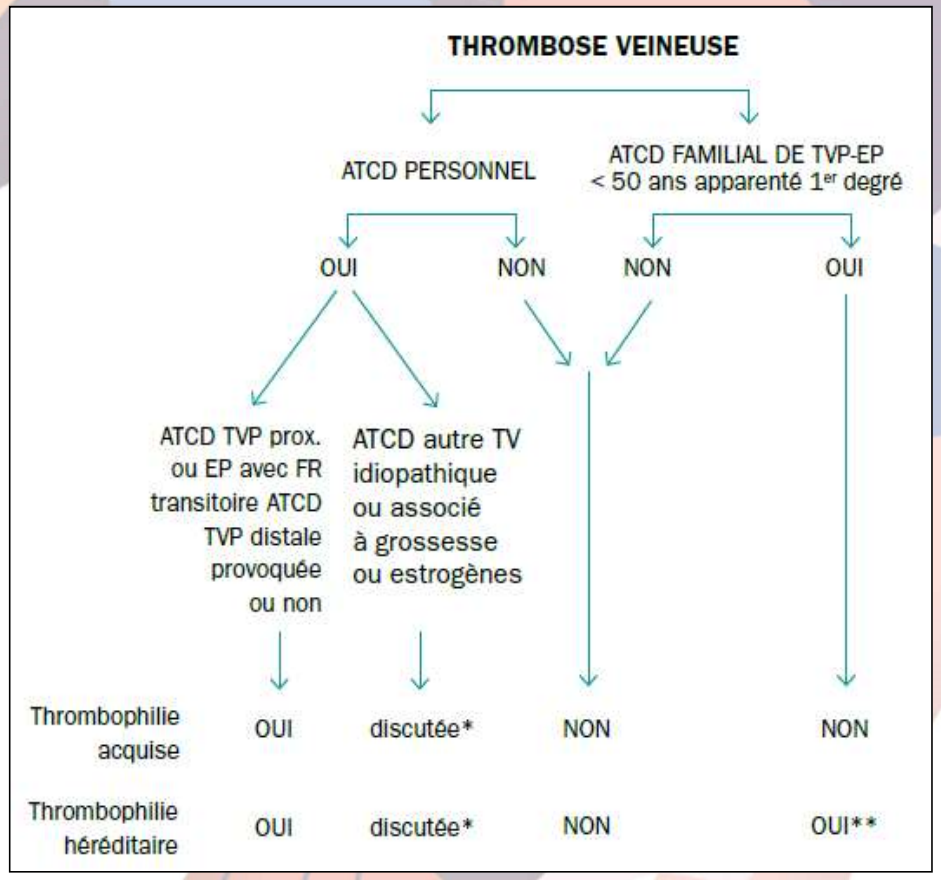
- Evaluation du risque de MTEV avant la grossesse ou au début puis pendant, y compris lors d'une FC
- FCS 1er T risque de MTEV sans doute faible, <<<<<< au risque du pp
- AMP
  - Prévention du SHO+++++ et de la MTEV non associée au SHO
  - Attention aux facteurs de risque cumulés autres que le Sho et les atcds de MTEV
  - Risque surtout 1erT mais possible toute la grossesse et pp
  - Si SHO avec prévention, traitement incluant 3 sem post résolution du SHO

Merci pour votre attention

Quelques références bibliographiques

- Recommandation de bonne pratique ABM 2013 www.agence-biomédecine.fr
- Goualou M et al. Venous thromboembolism associated with assisted reproductive technology: a systematic review and metaanalysis. T&H 2023; 123.283-294.
- Jacosen AF et al. Prior Thromboembolic Disease and Assisted Reproductive Therapy. Semin Reprod Med 2021;39:180-185.
- Henriksson P et al. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. Journal of Internal Medicine 2021; 289: 2-11.
- Filipovic-Pierucci A et al. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Jun;237:57-63.
- Sennström M et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96:1045-1052
- Collins A et al. JTH 2022;20: 767-776
- Bagot CN et al. BJH 2020;190:115-118

Recommandations françaises ABM



* 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.

FDR et prévention

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists 2015

Appendix I: Obstetric thromboprophylaxis risk assessment and managemer

Antenatal assessment and management (to be assessed at booking and repeated if admitted)

Any previous VTE except a single event related to major surgery

→ **HIGH RISK**
Requires antenatal prophylaxis with LMWH
Refer to trust-nominated thrombosis in pregnancy expert/team

Hospital admission
Single previous VTE related to major surgery
High-risk thrombophilia + no VTE
Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure, active SLE, IBD or inflammatory polyarthropathy, nephrotic syndrome, type I DM with nephropathy, sickle cell disease, current IVDU
Any surgical procedure e.g. appendicectomy
OHSS (first trimester only)

→ **INTERMEDIATE RISK**
Consider antenatal prophylaxis with LMWH

Obesity (BMI > 30 kg/m²)
Age > 35
Parity ≥ 3
Smoker
Gross varicose veins
Current pre-eclampsia
Immobility, e.g. paraplegia, PGP
Family history of unprovoked or estrogen-provoked VTE in first-degree relative
Low-risk thrombophilia
Multiple pregnancy
IVF/ART

→ **Four or more risk factors: prophylaxis from first trimester**
Three risk factors: prophylaxis from 28 weeks

Fewer than three risk factors →

Transient risk factors: Dehydration/hyperemesis; current systemic infection; long-distance travel

→ **LOWER RISK**
Mobilisation and avoidance of dehydration

Postnatal assessment and management (to be assessed on delivery suite)

Any previous VTE
Anyone requiring antenatal LMWH
High-risk thrombophilia
Low-risk thrombophilia + FHx

→ **HIGH RISK**
At least 6 weeks' postnatal prophylactic LMWH

Caesarean section in labour
BMI ≥ 40 kg/m²
Readmission or prolonged admission (≥ 3 days) in the puerperium
Any surgical procedure in the puerperium except immediate repair of the perineum
Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure, active SLE, IBD or inflammatory polyarthropathy; nephrotic syndrome, type I DM with nephropathy, sickle cell disease, current IVDU

→ **INTERMEDIATE RISK**
At least 10 days' postnatal prophylactic LMWH
NB If persisting or > 3 risk factors consider extending thromboprophylaxis with LMWH

Age > 35 years
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²)
Parity ≥ 3
Smoker
Elective caesarean section
Family history of VTE
Low-risk thrombophilia
Gross varicose veins
Current systemic infection
Immobility, e.g. paraplegia, PGP, long-distance travel
Current pre-eclampsia
Multiple pregnancy
Preterm delivery in this pregnancy (< 37[+0] weeks)
Stillbirth in this pregnancy
Mid-cavity rotational or operative delivery
Prolonged labour (> 24 hours)
PPH > 1 litre or blood transfusion

Two or more risk factors →

Fewer than two risk factors →

→ **LOWER RISK**
Early mobilisation and avoidance of dehydration

Antenatal and postnatal prophylactic dose of LMWH
Weight < 50 kg = 20 mg enoxaparin/2500 units dalteparin/3500 units tinzaparin daily
Weight 50–90 kg = 40 mg enoxaparin/5000 units dalteparin/4500 units tinzaparin daily
Weight 91–130 kg = 60 mg enoxaparin/7500 units dalteparin/7000 units tinzaparin daily
Weight 131–170 kg = 80 mg enoxaparin/10 000 units dalteparin/9000 units tinzaparin daily
Weight > 170 kg = 0.6 mg/kg/day enoxaparin/ 75 u/kg/day dalteparin/ 75 u/kg/day tinzaparin

Appendix III: Risk assessment for venous thromboembolism (VTE)

- If total score ≥ 4 antenatally, consider thromboprophylaxis from the first trimester.
- If total score 3 antenatally, consider thromboprophylaxis from 28 weeks.
- If total score ≥ 2 postnatally, consider thromboprophylaxis for at least 10 days.
- If admitted to hospital antenatally consider thromboprophylaxis.
- If prolonged admission (≥ 3 days) or readmission to hospital within the puerperium consider thromboprophylaxis.

For patients with an identified bleeding risk, the balance of risks of bleeding and thrombosis should be discussed in consultation with a haematologist with expertise in thrombosis and bleeding in pregnancy.

Risk factors for VTE

Pre-existing risk factors	Tick	Score
Previous VTE (except a single event related to major surgery)		4
Previous VTE provoked by major surgery		3
Known high-risk thrombophilia		3
Medical comorbidities e.g. cancer, heart failure; active systemic lupus erythematosus, inflammatory polyarthropathy or inflammatory bowel disease; nephrotic syndrome; type I diabetes mellitus with nephropathy; sickle cell disease; current intravenous drug user		3
Family history of unprovoked or estrogen-related VTE in first-degree relative		1
Known low-risk thrombophilia (no VTE)		1[a]
Age (> 35 years)		1
Obesity		1 or 2[b]
Parity ≥ 3		1
Smoker		1
Gross varicose veins		1
Obstetric risk factors		
Pre-eclampsia in current pregnancy		1
ART/IVF (antenatal only)		1
Multiple pregnancy		1
Caesarean section in labour		2
Elective caesarean section		1
Mid-cavity or rotational operative delivery		1
Prolonged labour (> 24 hours)		1
PPH (> 1 litre or transfusion)		1
Preterm birth < 37[+0] weeks in current pregnancy		1
Stillbirth in current pregnancy		1
Transient risk factors		
Any surgical procedure in pregnancy or puerperium except immediate repair of the perineum, e.g. appendicectomy, postpartum sterilisation		3
Hyperemesis		3
OHSS (first trimester only)		4
Current systemic infection		1
Immobility, dehydration		1
TOTAL		

Abbreviations: ART assisted reproductive technology; IVF in vitro fertilisation; OHSS ovarian hyperstimulation syndrome; VTE venous thromboembolism.

[a] If the known low-risk thrombophilia is in a woman with a family history of VTE in a first-degree relative postpartum thromboprophylaxis should be continued for 6 weeks.

[b] BMI ≥ 30 = 1; BMI ≥ 40 = 2

© Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Prévention MTEV en cas de GROSSESSE

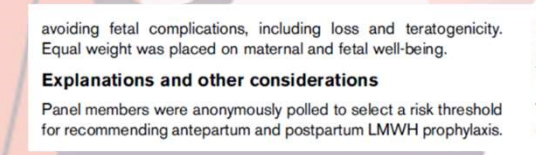
Atcd Personnel MTEV	- Atcd MTEV durant grossesse ou EP ou T Cérébrale ou MTEV avant âge de 16 ans - TVP ou EP spontanée sous OP - TVP proximale ou EP avec Facteur Déclenchant transitoire - TVP distale spontanée ou sous œstrogènes - TVD distale + facteur transitoire	6 points 3 points 2 points 2 points 1 points
Si Atcd Personnel MTEV	-MTEV récidivante - Obstruction résiduelle écho+clinique - MTEV < 2 ans	3 points 3 points 1 points
Thrombophilie	-Mutation homozygote ou combinés - Déficit Prot C, Prot S, Mutation Fact V ou II hétérozygote, - Si pas d'histoire familiale ou récidive MTEV ou de MTEV sévère	3 points 1 point 1 point
Autres FDR de MTEV	-Immobilisation - Grossesse gémellaire - Age > 35 ans -- BMI > 30	2 points 1 point 1 point 1 point

Score < 3 : pas de prévention ante natale, HBPM préventive 6 semaines post partum
Score > 6 : HBPM préventive début de grossesse, HBPM préventive 6 semaines post partum
3 < Score < 5 : HBPM au 3° trimestre, HBPM préventive 6 semaines post partum

Score de Dargaud (BJH 2009)

TRAITEMENT PREVENTIF GROSSESSE/PP

- Efficacité : réduction du risque thrombotique
- Effets secondaires: saignement, réactions cutanées, sécurité fœtus
- Antithrombotique bénéfique et sans danger si nombre d'ETEV évités excède significativement les complications hémorragiques attendues
- Identifier les femmes à risque: considérer la thromboprophylaxie si risque absolu de MTEV
  - > 1-5%, 5% pp; > 3%
  - Vs risque hémorragique



avoiding fetal complications, including loss and teratogenicity. Equal weight was placed on maternal and fetal well-being.

Explanations and other considerations

Panel members were anonymously polled to select a risk threshold for recommending antepartum and postpartum LMWH prophylaxis.

ASH 2019

For antepartum prophylaxis, responses ranged from 1% to 4%; however, the majority of respondents selected a 2% VTE risk threshold. For postpartum prophylaxis, responses ranged from 1% to 3%, and the majority selected a 1% VTE risk threshold. These recommendations take into consideration cost and cost-effectiveness, impact on equity, acceptability, and feasibility.