



## Recommandation de bonne pratique

# Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge

Méthode « Recommandations par consensus formalisé »

## Argumentaire scientifique

15 juillet 2013

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.

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « [Recommandations par consensus formalisé](#) ».

### Grade des recommandations

A	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées
B	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte
C	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)
AE	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires

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.

## Sommaire

Abréviations et acronymes .....	5
1 Introduction .....	7
1.1 Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique.....	7
1.2 Situation clinique et population concernée .....	8
1.2.1 Population concernée.....	8
1.2.2 Définition de la pathologie .....	8
1.2.3 Synthèse des données épidémiologiques .....	8
1.3 Professionnels concernés .....	9
1.4 Objectif de la recommandation.....	10
1.5 Méthode de travail.....	11
2 État des connaissances.....	11
2.1 Quelles sont les méthodes de stimulation de l'ovulation et d'AMP ?.....	11
2.1.1 Les différentes techniques d'AMP .....	13
2.1.2 Les différents types de stimulation de l'ovulation.....	15
2.1.3 Les produits utilisés.....	18
2.1.4 Traitements en vue de transfert d'embryons congelés ou de dons d'ovocytes ou d'embryons.....	19
2.1.5 L'hyperstimulation ovarienne.....	20
2.2 Quel est le risque de maladie thromboembolique veineuse chez la femme en âge de procréer ? .....	24
2.2.1 Données épidémiologiques hors AMP .....	24
2.2.2 Risque de MTEV en cas de stimulation ovarienne et AMP .....	53
2.3 Quel est le risque de thrombose artérielle chez la femme en âge de procréer ? .....	71
2.3.1 Données épidémiologiques hors AMP .....	71
Infarctus du myocarde chez les femmes en âge de procréer.....	71
Incidence et pronostic des accidents vasculaires cérébraux.....	72
2.3.2 En cas de stimulation ovarienne et AMP .....	86
2.4 Quel est le mécanisme des thromboses liées à l'AMP ? .....	97
2.4.1 Hémostase normale .....	97
2.4.2 Modifications biologiques associées à l'AMP.....	98
2.4.3 Modifications de l'hémostase lors des traitements par oestrogènes et progestatifs	103
2.4.3.1 Médicaments œstroprogestatifs.....	103
2.4.3.2 Prise de progestatif seul, sans œstrogène.....	104
3 Recommandations.....	109
3.1 Prévention des thromboses veineuses et artérielles chez les femmes ayant une AMP...109	
3.1.1 Avant l'AMP.....	110
3.1.2 Pendant l'AMP.....	127
3.2 Traitement des thromboses veineuses et artérielles survenant en cours d'AMP ..144	
3.2.1 Traitement d'une thrombose veineuse.....	144
3.2.2 Traitement d'une thrombose artérielle .....	167
Annexes.....	168
Annexe 1. Méthode de travail .....	169
Méthode <i>Recommandations par consensus formalisé</i> .....	169
Gestion des conflits d'intérêts.....	177
Travail interne à l'Agence de la biomédecine .....	178

---

Actualisation .....	178
Annexe 2. Recherche documentaire .....	180
Méthode de recherche documentaire .....	180
Critères de sélection des articles .....	183
Résultats .....	183
Références bibliographiques .....	184

## Abréviations et acronymes

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
AMH : antimüllerian hormone ou hormone antimüllérienne  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
AMP : assistance médicale à la procréation  
ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé  
AOMI : artériopathie des membres inférieurs  
ASIA : anévrisme du septum interauriculaire  
AT : antithrombine  
AVC : accident vasculaire cérébral  
AVK : antivitamine K  
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive  
CIM : classification internationale des maladies  
CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français  
CO : contraception orale  
DIU : dispositif intra-utérin  
EP : embolie pulmonaire  
EPP : évaluation des pratiques professionnelles  
ETEV : événements thrombo-emboliques veineux  
FA : fibrillation auriculaire  
FIV : fécondation *in vitro*  
FOP : foramen ovale perméable  
FSH : hormone folliculostimulante  
FVL : FV Leiden : facteur V Leiden  
GC : groupe de cotation  
GL : groupe de lecture  
GP : groupe de pilotage  
GnRH : gonadotropin releasing hormone ou gonadolibérine  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
hCG : human chorionic gonadotropin ou gonadotrophine chorionique humaine  
hMG : human menopausal gonadotrophin ou gonadotrophine ménopausique humaine  
HNF : héparine non fractionnée  
HR : hazard ratio  
HTA : hypertension artérielle  
IAC : insémination artificielle avec sperme du conjoint  
IC : intervalle de confiance  
ICSI : intracytoplasmic sperm injection ou injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes  
IIU : insémination intra-utérine  
IDM : infarctus du myocarde  
IMC : indice de masse corporelle  
IRM : imagerie à résonance magnétique  
ISTH : International society of thrombosis and haemostasis  
LH : hormone lutéinisante  
MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales  
MTEV : maladie thromboembolique veineuse

OATS : oligo–asthéo–téartospermie  
OMS : organisation mondiale de la santé  
OR : odds ratio  
PC : Protéine C  
PS : Protéine S  
RBP : recommandation de bonne pratique  
RCIU : retard de croissance intra-utérin  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RR : risque relatif  
SAPL : syndrome des antiphospholipides  
SFAR : société française d'anesthésie-réanimation  
SHO syndrome d'hyperstimulation ovarienne  
SOPK syndrome des ovaires polykystiques  
TCA : temps de céphaline + activateur  
TEC : transfert d'embryons congelés  
TEV : thromboembolique veineux  
TIH : thrombopénie à l'héparine  
TV : thrombose veineuse  
TVC : thrombose veineuse cérébrale  
TVP : thrombose veineuse profonde  
UI : unité internationale  
VRM : veinographie à résonance magnétique

## 1 Introduction

Des observations de thromboses associées à des stimulations ovariennes ont d'abord été publiées en 1965 puis des cas de thrombose artérielle (infarctus cérébraux en particulier) ont été rapportés à partir de 1973 et un peu plus tard, des cas de thrombose veineuse (thromboses de la veine jugulaire en particulier) (1-7). On peut remarquer que la majorité des premiers cas de thromboses publiés l'ont été en France.

Des observations de thromboses veineuses ou artérielles chez des femmes qui ont eu recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance.

Le dispositif d'AMP vigilance est un système de vigilance sanitaire réglementée dont la mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi de bioéthique de 2004. L'AMP vigilance a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Ce système comporte un échelon local, représenté dans les centres d'AMP par le correspondant local d'AMP vigilance et l'échelon national, l'Agence de la biomédecine. Le correspondant local d'AMP vigilance doit être un professionnel doté d'une expérience dans le domaine.

Le correspondant local d'AMP vigilance a une obligation de signalement sans délai à l'Agence de la biomédecine de la survenue de tout incident ou effet indésirable lié ou susceptible d'être lié aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons.

Les effets indésirables à type de thromboses artérielles ou veineuses rapportés dans le système d'AMP vigilance sont de fréquence de survenue très rare en proportion par rapport aux autres événements indésirables rapportés. Par exemple, en 2010, les observations de thromboses représentent 2 % des observations rapportées dans le dispositif d'AMP vigilance. Toutefois leur gravité et leur possible évitabilité dans certaines situations cliniques justifient que l'on s'y intéresse.

### 1.1 Thème et contexte d'élaboration de la recommandation de bonne pratique

La question de la survenue de thromboses chez des femmes après AMP a été discutée au sein de l'Agence de la biomédecine lors de plusieurs réunions du groupe de travail AMP vigilance en 2009.

Le groupe de travail "AMP vigilance" composé d'experts biologistes, gynécologues-obstétriciens, épidémiologistes spécialisés dans le domaine de l'AMP, avec des compétences en gestion de la qualité et en épidémiologie, a été mis en place par l'Agence de la biomédecine depuis septembre 2005. Ses membres sont issus du secteur hospitalier public, privé et établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC). Le groupe de travail AMP vigilance a considéré qu'il était opportun de faire un point des connaissances notamment sur les facteurs de risque liés aux procédures et liés aux femmes, et sur les actions de prévention possibles. Il n'y a pas de recommandations de haut niveau d'évidence mais des accords professionnels seront utiles. La situation particulière du don d'ovocytes doit aussi faire l'objet de recommandations en termes de surveillance. À la suite du décès d'une jeune femme de 26 ans des suites d'un accident vasculaire cérébral survenu après une procédure d'AMP en novembre 2007, l'Agence de la biomédecine a décidé de modifier

---

l'information destinée aux couples dans le guide de l'AMP afin de faire figurer la possibilité de survenue de thromboses dans le cadre de l'AMP.

Les questions qui se posent concernent les facteurs de risque de thromboses veineuses et de thromboses artérielles, l'identification des femmes à risque, la répartition des risques liés aux patientes, liés à l'hyperstimulation ovarienne ou à d'autres facteurs, les indications et les modalités du traitement anticoagulant à visée préventive et curative, la conduite à tenir chez des femmes qui ont déjà eu une thrombose veineuse, une embolie pulmonaire. L'hyperstimulation ovarienne sévère est un facteur de risque de thromboses ; les critères précis de décision et la durée optimale du traitement anticoagulant restent à préciser.

Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine a décidé en septembre 2010 d'élaborer des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) selon la méthode du consensus formalisé et de demander le label de ces recommandations auprès de la Haute Autorité de santé.

## **1.2 Situation clinique et population concernée**

### **1.2.1 Population concernée**

Ces recommandations concernent les patientes et les couples qui ont recours à l'AMP, qu'elle soit suivie de grossesse ou non. Selon la loi en vigueur en 2013 (Article L 2141-2 du code de la santé publique), l'AMP est destinée à remédier à une infertilité médicalement diagnostiquée d'un couple ou à éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants et en âge de procréer. La limite d'âge à 42 ans révolus pour la femme concerne la prise en charge par l'Assurance maladie.

### **1.2.2 Définition de la pathologie**

La thrombose désigne une oblitération, par la formation d'un caillot, d'un vaisseau sanguin, artériel ou veineux, ou d'une cavité cardiaque.

### **1.2.3 Synthèse des données épidémiologiques**

#### **Données recueillies dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance**

Entre la mise en place du dispositif dans le cadre d'une phase test en février 2007 et la mise en place du groupe de pilotage en septembre 2010, au total 17 signalements d'accidents thromboemboliques ont été rapportés à l'Agence de la biomédecine. Ces données d'AMP vigilance sont à rapporter aux données nationales d'activité d'après les rapports annuels d'activité des centres d'AMP. Par exemple, pour l'année 2010, le nombre de tentatives comprenant les cycles d'insémination artificielle (insémination intra utérine, insémination intra conjugale), les ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI) et les transferts d'embryons congelés (TEC) a été de 140 918. Il faut souligner que le risque de thromboses n'est probablement pas le même en fonction des techniques utilisées, notamment en termes de stimulation ovarienne. L'activité des centres d'AMP est relativement stable d'une année sur l'autre. Ces signalements sont répartis en 11 thromboses veineuses et 6 thromboses artérielles.

Parmi les 11 cas de thromboses veineuses (TV) rapportés chez des patientes âgées de 21 ans à 39 ans, on note 3 cas de thromboses surales et 8 cas de thromboses veineuses supérieures (1 TV du tronc brachiocéphalique, 1 TV humérale, 1 TV jugulaire, 2 TV sous-



---

clavières, 2 thromboses des troncs veineux jugulaires, de la veine sous-clavière et du tronc veineux brachiocéphalique et 1 TV sous-clavière et de la veine cave supérieure).

Parmi les 6 cas de thromboses artérielles rapportés chez des patientes âgées de 26 ans à 39 ans, on note 4 accidents vasculaires cérébraux sylviens ischémiques, 1 cas d'artérite des membres inférieurs ayant nécessité une intervention en urgence et 1 cas d'infarctus du myocarde chez une patiente de 39 ans. Une des patientes âgée de 26 ans, atteinte d'un accident vasculaire cérébral massif est décédée dans un contexte d'hémorragie intracérébrale. Le signalement d'infarctus du myocarde a fait l'objet d'une publication (8).

Fin juillet 2012, l'interrogation de l'application AMP Vigie où sont enregistrés les événements indésirables signalés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009 retrouve un total de 27 observations de thromboses artérielles ou veineuses chez des patientes âgées de 22 ans à 41 ans (âge moyen  $\pm$  écart-type : 33,7 ans  $\pm$  4,7). Parmi ces événements rapportés on a 5 thromboses de la veine jugulaire, 4 embolies pulmonaires, 1 thrombose de la veine sous-clavière, 3 thromboses des veines du membre inférieur, 5 thromboses des veines du membre supérieur, 1 accident ischémique transitoire, 2 accidents vasculaires cérébraux, 1 infarctus du myocarde, 1 artérite des membres inférieurs, 4 thromboses sans autre précision.

### État des lieux de la base documentaire disponible

#### ► Recommandations internationales

La prévention des thromboses au cours de l'AMP avait été abordée brièvement en 2006 dans des recommandations britanniques et a fait l'objet de 2 propositions dans les recommandations concernant la grossesse (9,10).

#### ► Recommandations ou avis de la Haute autorité de santé (HAS)

La prévention et le traitement des thromboses au cours de l'AMP n'ont pas été abordés dans des recommandations françaises.

#### ► Autres travaux français effectués par les organismes du champ de la santé concernés par le thème :

□ Anaes 2003 et Sfar 2005 : recommandations concernant la grossesse (11,12)

Afssaps 2009 : publication d'un argumentaire et des recommandations de bonne pratique relatives à la prévention et au traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine (13)

GEHT et SFMV 2009 : Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (14)

HAS 2011 : La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse (15).

## 1.3 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de l'AMP, gynécologues et biologistes de la reproduction, sages-femmes, pharmaciens, infirmiers et aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des thromboses : angiologues, médecins vasculaires, cardiologues, neurologues, hématologues, médecins internistes, biologistes.

## 1.4 Objectif de la recommandation

L'objectif de ce travail est d'élaborer des recommandations dans le but d'améliorer la prévention et la prise en charge des patientes dans le cadre d'une AMP en termes de thromboses artérielles et veineuses.

Le groupe de pilotage a identifié 6 questions principales. Les réponses aux 4 premières questions constituent un état des connaissances (détaillé dans l'argumentaire scientifique annexé à ces recommandations) qu'il a été nécessaire de synthétiser au préalable. Ceci a permis au groupe de pilotage de formuler ses recommandations, dans la mesure où peu d'études d'efficacité des stratégies de prévention et thérapeutiques sont disponibles sur le thème. Les réponses aux 2 dernières questions constituent les recommandations de bonne pratique.

### État des connaissances

- 1) Quelles sont les méthodes de stimulation de l'ovulation et d'AMP ?
- 2) Quel est le risque de maladie thromboembolique veineuse chez la femme en âge de procréer ?
  - A. en dehors de l'AMP
  - B. au cours de l'AMP
- 3) Quel est le risque de thrombose artérielle chez la femme en âge de procréer ?
  - A. en dehors de l'AMP
  - B. au cours de l'AMP
- 4) Quel est le mécanisme des thromboses liées à l'AMP ?

### Recommandations

- 5) Quelle est la prévention des thromboses veineuses et artérielles en cas d'AMP ?
- 6) Quel est le traitement des thromboses veineuses et artérielles survenant en cours d'AMP ?

---

## 1.5 Méthode de travail

La méthode retenue est celle du consensus formalisé<sup>1</sup>. Ce travail est conduit par l'Agence de la biomédecine avec l'appui méthodologique d'un chef de projet de la Haute Autorité de santé. Le résumé de la méthode est présenté en annexe 1.

## 2 État des connaissances

Pour chaque question posée le groupe de pilotage (GP) s'est réparti la rédaction du chapitre en fonction de ses spécialités. En pratique, chaque chapitre a été rédigé par un binôme par spécialité du GP puis a été discuté et amendé en réunion de travail après discussion pluridisciplinaire.

### 2.1 Quelles sont les méthodes de stimulation de l'ovulation et d'AMP ?

#### Analyse de la littérature

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité (16). Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué (17). L'AMP s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. La liste des procédés biologiques utilisés en AMP est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine. Un décret en Conseil d'État précise les modalités et les critères d'inscription des procédés sur cette liste. Les critères portent notamment sur le respect des principes fondamentaux de la bioéthique prévus en particulier aux articles 16 à 16-8 du code civil, l'efficacité, la reproductibilité du procédé ainsi que la sécurité de son utilisation pour la femme et l'enfant à naître. Conformément à la loi, l'Agence de la biomédecine a remis au ministre en charge de la santé, dans les 3 mois après la promulgation de la loi, un rapport précisant la liste des procédés biologiques utilisés en AMP ainsi que les modalités et les critères d'inscription des procédés sur cette liste. Toute technique visant à améliorer

---

<sup>1</sup> Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « [Recommandations par consensus formalisé](#) ». Saint Denis La Plaine : HAS ; 2010.

l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés fait l'objet, avant sa mise en œuvre, d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'Agence de la biomédecine. La stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP, est soumise à des règles de bonnes pratiques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé. Un arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine, définit les règles de bonnes pratiques applicables à l'AMP avec tiers donneur.

Le dernier rapport publié de l'Agence de la biomédecine (2012) fait état d'environ 140 000 tentatives de fécondations *in vitro* par an (Tableau 1) (18). Le nombre exact de stimulations de l'ovulation non suivies d'insémination ou de fécondation *in vitro* (FIV) réalisées en France n'est pas connu.

**Tableau 1 : Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2010 (rapport 2011 de l'Agence de la biomédecine publié en 2012)**

AMP	Nombre de centres actifs**	Tentatives*	Grossesses échographique	Accouchements	Enfants nés vivants
<b>Intraconjugal</b>					
Insémination intra-utérine	199	55 873	7 016	5 483	5 925
FIV hors ICSI	106	21 391	5 158	3 969	4 457
ICSI	105	36 700	9 356	7 361	8 127
TEC	105***	18 426	3 365	2 425	2 561
<b>Spermatozoïdes de donneur</b>					
Insémination intra-utérine	116	4 024	827	696	764
Insémination intra-cervicale	12	460	88	70	70
FIV hors ICSI	60	392	101	78	81
ICSI	84	709	203	150	160
TEC	63	324	67	52	54
<b>Don d'ovocytes</b>					
FIV hors ICSI	7	196	46	34	38
ICSI	25	488	124	89	101
TEC	23	262	51	45	49
<b>Accueil d'embryons</b>					
TEC	14	99	20	18	14
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>139 344</b>	<b>26 422</b>	<b>20 470</b>	<b>22 401</b>
* Tentatives : Cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations <i>in vitro</i> (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC).					
** Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence (95 laboratoires et 105 centres clinico-biologiques ont eu une activité en 2010 et ont envoyé leur rapport d'activité annuel à l'Agence, soit un total de 200 centres).					
*** Données manquantes pour un centre.					

Lorsqu'aucune cause évidente d'infertilité n'est connue dans un couple, l'infertilité est définie par l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers. La première

---

consultation est désormais recommandée après 1 an de rapports sexuels réguliers sans contraception, voire avant si la femme a plus de 35 ans (19). En pratique, le délai moyen avant la première tentative de FIV est de l'ordre de 5 ans (20).

On estime que l'infertilité touche environ 14 % des couples. L'enquête, déjà ancienne de Thonneau, a réparti les causes d'infertilité de la façon suivante :

- \* anomalies de l'ovulation : anovulation ou dysovulation (30 %)
- \* obstructions tubaires (20 %)
- \* endométriose (4 %)
- \* absence de spermatozoïdes ou azoospermie (9 %)
- \* anomalies de nombre, de mobilité ou de morphologie des spermatozoïdes (oligo – astheno- tératospermie ou OATS) (29 %)
- \* infertilité inexplicée (8 %) (21).

La fréquence de ces étiologies est en fait variable selon l'âge de la femme, les infertilités dites inexplicées augmentant avec l'âge de la femme (22). Les traitements des infertilités peuvent être chirurgicaux (obstruction tubaire, endométriose) ou médicaux. Les traitements médicaux font dans la majorité des cas appel aux stimulations de l'ovulation qui permettent de corriger les troubles de l'ovulation (stimulation dite monofolliculaire), ou bien d'augmenter le nombre d'ovules disponibles (stimulations pauci- en vue d'IUI ou multi-folliculaire en vue de FIV /ICSI). La prise en charge du couple infertile a fait l'objet de recommandations en 2010 par le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) (23).

## **2.1.1 Les différentes techniques d'AMP**

### **2.1.1.1 L'insémination intra-utérine**

L'insémination intra-utérine est la plus ancienne des techniques (figure 1). Elle consiste à stimuler l'ovulation, puis à déposer, au moment précis de l'ovulation, le sperme préparé au fond de l'utérus. Elle est indiquée dans les infertilités sans cause évidente, dites inexplicées des femmes jeunes soit avant l'âge de 38 ans, les infertilités d'origine cervicale et les infertilités masculines relatives. Ce n'est pas la première étape obligatoire de la prise en charge d'une infertilité. Si l'infertilité est sévère ou ancienne, il est tout à fait légitime de passer directement en FIV ou en ICSI.

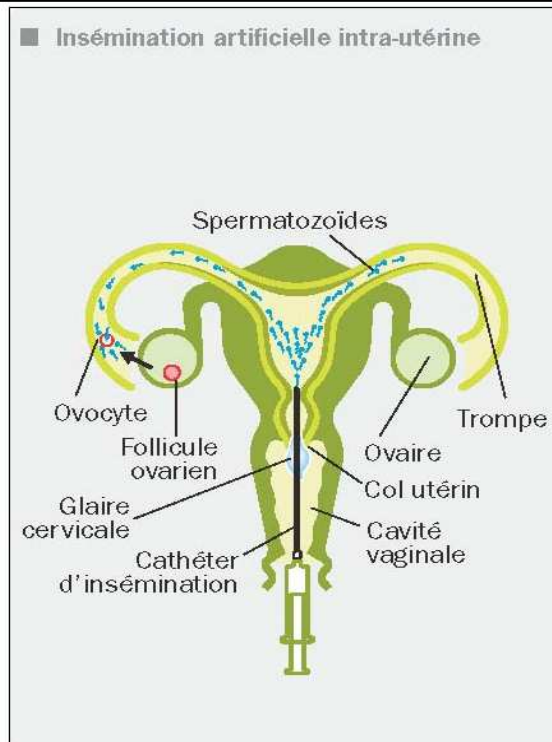


Figure 1 : Insémination intra-utérine

### 2.1.1.2 La FIV et l'ICSI

La FIV est une technique beaucoup plus récente que l'insémination intra-utérine. En 1978, naissait le premier bébé éprouvette en Angleterre, en 1982 le premier bébé français Amandine, puis en 1983 le premier enfant obtenu après congélation-décongélation d'embryon en Australie, puis, le premier enfant après don d'ovocytes, et enfin en 1992, le premier enfant obtenu après une fécondation assistée (micro injection ou ICSI) en Belgique (24-29). On ne dispose pas de données sur la fertilité des enfants conçus après FIV ou ICSI. Initialement créée pour corriger les infertilités d'origine tubaire, les techniques de FIV peuvent aussi s'adresser aux infertilités sans cause identifiée, masculines ou autres. Les techniques se sont progressivement allégées, les femmes ne sont hospitalisées que quelques heures pour la ponction ovocytaire, et l'ensemble de la stimulation de l'ovulation se déroule en procédure externe (30).

La FIV se déroule en 4 étapes (Figure 2) : obtention d'ovocytes matures (stimulation de l'ovulation puis recueil d'ovocytes matures), préparation du sperme, mise en fécondation et culture *in vitro* classique (FIV) ou assistée (ICSI) et enfin transfert *in utero* du ou des embryons obtenus. Les embryons non transférés peuvent faire l'objet d'une congélation et

être utilisés ultérieurement en cas d'échec du transfert embryonnaire immédiat, en cas de report de l'AMP ou en cas de réussite pour l'obtention d'une nouvelle grossesse.

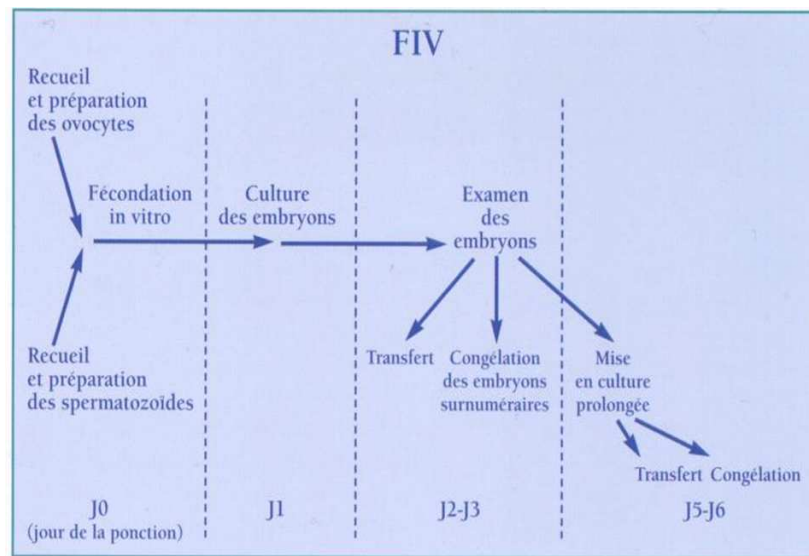


Figure 2. Les 4 étapes de la FIV

Insémination intra-utérine et FIV peuvent concerner les gamètes du couple (procréation intra conjugale) ou bien faire appel à des gamètes ou à des embryons issus de donneurs (don de sperme, don d'ovocytes ou accueil d'embryons).

### 2.1.2 Les différents types de stimulation de l'ovulation

Une stimulation mono-folliculaire est indiquée en cas d'anovulation pour restaurer une ovulation normale. Elle peut être réalisée par administration de citrate de clomifène ou de gonadotrophines.

Une stimulation pauci-folliculaire (1 à 3 follicules) est indiquée pour orchestrer la rencontre ovocyte-spermatozoïde dans le cadre de rapports sexuels programmés ou surtout d'insémination intra utérine. Elle peut être réalisée par gonadotrophines seules ou associées au citrate de clomifène.

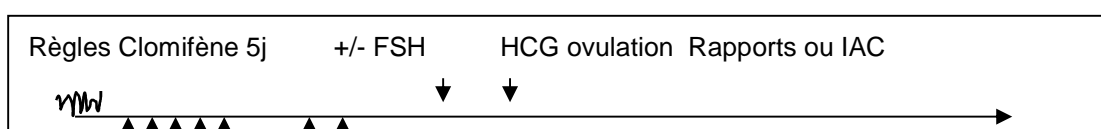
Le retentissement clinique et les modifications biologiques sont en règle faibles d'après l'expérience professionnelle, de même que les risques de grossesses multiples.

Une stimulation multi-folliculaire a pour but d'obtenir une multifolliculogénèse homogène par un traitement d'induction à doses supraphysiologiques dans le cadre de FIV ou d'ICSI. Le retentissement clinique et les modifications biologiques peuvent être importants aboutissant

au syndrome d'hyperstimulation ovarienne pathologique. Elle est habituellement réalisée par gonadotrophines.

### 2.1.2.1 Les stimulations paucifolliculaires

Elles sont utilisées en vue de rapports programmés ou le plus souvent d'IIU. On peut utiliser : le clomifène à 2 comprimés/j pendant 5 jours à partir du J2 du cycle, puis la FSH ou l'hMG à partir du 6<sup>ème</sup>, du 8<sup>ème</sup>, ou du 10<sup>ème</sup> jour du cycle, séparément ou en combinant les 2 médicaments. Ces cycles sont surveillés par échographies et/ou dosages hormonaux et déclenchés par hCG lorsque 1 follicule à 3 follicules matures sont obtenus.



### 2.1.2.2 Les stimulations multifolliculaires

Elles sont utilisées en vue de FIV ou d'ICSI. En effet, le cycle naturel, qui a permis d'obtenir les premières naissances en FIV, a un rendement très faible (8 % de grossesse par tentative) ce qui fait préférer les cycles avec stimulation de l'ovulation (31).

Plusieurs protocoles ont été décrits. Ils utilisent les analogues agonistes ou antagonistes de la GnRH pour éviter les pics spontanés de LH.

#### 2.1.2.2.1 Protocole agoniste long

Il s'agit du protocole de référence en FIV (20,32). Le début de l'agoniste est prescrit à J1 ou à J20 du cycle, car une durée de 10 jours à 15 jours d'analogues agonistes est nécessaire pour la mise au repos des ovaires. La mise au repos est jugée sur l'absence de follicule à l'échographie et une concentration d'œstradiol inférieure à 50 pg/ml. La stimulation par FSH ou par hMG est alors débutée pour une durée de 11 jours en moyenne. Le déclenchement de l'ovulation par hCG est décidée lorsqu'au moins 3 follicules à 5 follicules sont matures (> 18 mm avec une concentration d'œstradiol supérieure à 300 pg/follicule). La ponction ovocytaire est réalisée sous échographie, puis les ovocytes sont mis en culture (FIV classique) ou microinjectés (ICSI) et le ou les embryons obtenus sont ensuite déposés *in utero* au 2<sup>ème</sup> jour ou au 3<sup>ème</sup> jour de culture, ou en cas de culture prolongée au 5<sup>ème</sup> jour ou

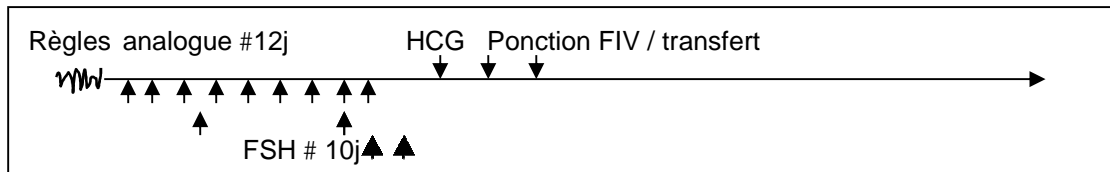


6<sup>ème</sup> jour. Un soutien du corps jaune par de la progestérone est nécessaire. Un dosage d'hCG est prescrit 14 jours après la ponction ovocytaire pour savoir si la patiente est enceinte.



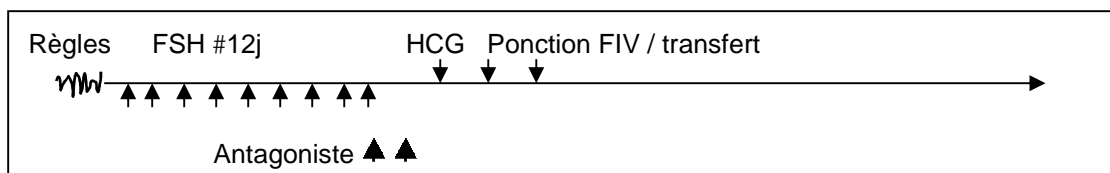
### 2.1.2.2 Protocole agoniste court

Ce protocole est de moins en moins utilisé car ses résultats sont significativement moins bons que ceux du protocole long (32). Il utilise l'effet de stimulation initial de l'agoniste (effet dit flare up) puis le relais est pris avec de la FSH ou de l'hMG exogène. La programmation du cycle par œstroprogestatifs est parfois utilisée.



### 2.1.2.3 Protocole antagoniste

Les antagonistes bloquent d'emblée la sécrétion de FSH et de LH et permettent donc d'éviter la période de mise au repos des ovaires préalable des protocoles avec agoniste. La stimulation par la FSH ou l'hMG est débutée avec les règles, l'inhibition du pic de LH est obtenue par effet direct de l'antagoniste qui est administré soit à jour fixe (5<sup>ème</sup> jour ou 6<sup>ème</sup> jour de stimulation) soit dès qu'une concentration d'œstradiol (environ 400 pg/ml) ou un diamètre suffisant des follicules (14 mm) sont atteints.



## 2.1.3 Les produits utilisés

### 2.1.3.1 Les inducteurs de l'ovulation

Pour en savoir plus, voir les recommandations de l'Afssaps (2004 et révision 2007) sur le bon usage des inducteurs de l'ovulation (33,34).

Les anti-œstrogènes : le clomifène (Clomid® et Pergotime®). Ils induisent une augmentation des sécrétions de LH et de FSH par l'hypophyse par inhibition du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol sur l'hypothalamus. Ce sont des agonistes œstrogéniques à faible activité et à longue durée de vie. Leurs effets sont variables en fonction des organes : œstrogénique, effet œstrogénique faible ou antiœstrogénique par compétition avec l'œstradiol ou diminution des récepteurs.

Les gonadotrophines : 3 hormones glycoprotéiques existent : la FSH, la LH et l'hCG. Elles peuvent être urinaires, extraites de femmes ménopausées (FSH et hMG) ou de femmes enceintes (hMG) ou recombinantes, produites par génie génétique.

- La FSH stimule en phase folliculaire précoce la croissance folliculaire et la synthèse de ses propres récepteurs. Le maintien ou l'augmentation de la concentration de FSH au delà d'un certain seuil permet la croissance multifolliculaire. En phase folliculaire tardive, la FSH induit les récepteurs à la LH et permet aux follicules de répondre au pic de LH.

- La LH stimule la production d'androgènes par la thèque interne du follicule. Ces androgènes seront transformés en œstrogènes par l'aromatase, enzyme sous influence de la FSH. Le follicule sécrète donc au cours de la phase folliculaire de plus en plus d'œstrogènes. Le rétrocontrôle positif de ces œstrogènes induit le pic de LH qui assure la maturation terminale de l'ovocyte et l'ovulation se produit 37 heures à 40 heures après le pic de LH ou l'injection d'hCG. En phase lutéale, la LH est nécessaire au maintien du corps jaune et à sa sécrétion de progestérone indispensable à l'implantation.

- L'hCG est sécrétée par le trophoblaste embryonnaire, elle prend le relais de la LH pour maintenir l'activité du corps jaune et la sécrétion de progestérone. Elle est utilisée pour mimer l'effet de la LH. Son affinité pour les récepteurs est plus forte et sa demi-vie est plus longue que celles de la LH.

Ces gonadotrophines peuvent être d'extraction urinaire (Fostimon®, Menopur®) ou bien de synthèse (Gonal F®, Luveris®, Puregon®, Pergoveris®, Ovitrelle®).

### **2.1.3.2 Les inhibiteurs du pic de LH**

Les Analogues de la GnRH sont des décapeptides qui peuvent avoir soit un effet agoniste sur les récepteurs hypophysaires responsables de la sécrétion de FSH et de LH, ils entraînent donc une libération importante de ces 2 hormones avant d'en bloquer leurs sécrétions (Decapeptyl®, Synarel®), soit un effet antagoniste direct sur la sécrétion de la FSH et de la LH (Cetrotide®, Orgalutran®). Le but de ces médicaments est d'éviter un pic prématuré de LH en réponse à la stimulation ovarienne ce qui entraînerait une ovulation non souhaitée. Ils permettent de programmer l'heure de l'ovulation donc du recueil ovocytaire ou de l'insémination intra-utérine.

### **2.1.4 Traitements en vue de transfert d'embryons congelés ou de dons d'ovocytes ou d'embryons**

#### **2.1.4.1 Transfert d'embryons congelés (TEC)**

Il peut être réalisé sur un cycle naturel avec détection du pic de LH, ou avec une faible stimulation de l'ovulation, ou lors d'un traitement hormonal substitutif qui consiste à préparer l'endomètre par un traitement séquentiel d'œstrogènes puis d'œstrogènes et de progestérone le plus souvent après injection d'un analogue agoniste. L'objectif est d'obtenir un endomètre apte à l'implantation le jour du transfert. Ce traitement est poursuivi pendant 28 jours au total si le dosage de  $\beta$  HCG est négatif ou pendant les 3 premiers mois de grossesse.

#### **2.1.4.2 Don d'ovocytes**

Soit les cycles de la donneuse et de la receveuse sont synchronisés, soit les embryons sont obtenus congelés et replacés ultérieurement. Dans les 2 cas, la receveuse doit bénéficier d'une association œstrogène-progestatifs (cycle artificiel dit cycle substitué). Ce traitement est poursuivi pendant 28 jours au total si le dosage de  $\beta$  HCG est négatif ou pendant les 3 premiers mois de grossesse. Il est désormais possible de vitrifier les ovocytes de la donneuse, ce qui évite tout problème de synchronisation (35).

### **2.1.4.3 Accueil d'embryon**

Pour recevoir un ou des embryons congelés provenant d'un couple donneur, la receveuse bénéficie généralement d'un cycle substitué. Ce traitement est poursuivi pendant 28 jours au total si le dosage de  $\beta$  HCG est négatif ou pendant les 3 premiers mois de grossesse.

### **2.1.4.4 Traitements adjuvants**

*Traitements visant l'amélioration de l'implantation* : La progestérone est utilisée pour soutenir ou pour supplémenter la phase lutéale (progestérone naturelle micronisée par voie vaginale). Son utilité est démontrée dans les protocoles de FIV avec analogues agonistes ou antagonistes de la LHRH (36). Les œstrogènes sont proposés sans que la preuve de leur utilité n'ait été faite (37).

*Les traitements de programmation des cycles* : un progestatif de synthèse, un œstrogène ou un œstroprogestatif sont parfois utilisés pour provoquer des règles et programmer un cycle de traitement.

D'autres traitements visant à améliorer les résultats sont parfois utilisés sans preuve de leur efficacité : aspirine, antioxydants, vitamines dont la vitamine E, vasodilatateurs. L'aspirine a fait l'objet de plusieurs publications parfois divergentes. La revue de la Cochrane database de 2007 a conclu à l'absence de preuve de son efficacité pour améliorer les taux de succès en FIV / ICSI et la récente méta-analyse de Groeneveld publiée en mars 2011 conclut de la même façon (38,39).

### **2.1.5 L'hyperstimulation ovarienne**

Un degré d'hyperstimulation ovarienne est recherché lors des protocoles de stimulation multifolliculaire. L'hyperstimulation ovarienne se traduit par la croissance et la maturation de plusieurs follicules qui permettent d'obtenir plusieurs embryons après fécondation, ce qui permet une sélection et un transfert sélectif de 1 embryon à 3 embryons en fonction des cas. Toute stimulation de l'ovulation qui vise à obtenir plus d'un follicule entraîne par définition une hyperstimulation ovarienne.

---

La FIV en cycle spontané ne permet d'obtenir que 8 % de naissance par cycle (31). Les stimulations modérées ne permettent qu'un taux de l'ordre de 15 % contre 24 % en stimulation classique pour les mêmes auteurs (40).

Une stimulation ovarienne supraphysiologique est donc nécessaire pour obtenir des résultats convenables en IIU comme en FIV.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est défini comme une complication de la stimulation ovarienne supraphysiologique survenant au cours de la phase lutéale ou pendant la phase précoce d'une grossesse. Il se caractérise par des signes cliniques et biologiques pathologiques. Les thromboses veineuses ou artérielles en sont une complication identifiée mais peuvent aussi survenir de façon isolée en l'absence de SHO. Il existe plusieurs classifications des SHO (41-44). Les pourcentages de SHO décrits dans la littérature sont extrêmement variables faute de définition admise par tous.

L'Agence de la biomédecine a réuni un groupe d'experts pour travailler sur un référentiel qui permette une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) visant à éviter la survenue d'une SHO sévère. La première étape a été de mettre au point une définition consensuelle du SHO avec trois objectifs :

- pouvoir comparer l'incidence de l'hyperstimulation dans le temps et dans l'espace,
- déterminer ses facteurs de risque,
- évaluer l'efficacité de sa prévention et de sa prise en charge.

Une classification a été proposée par l'Agence de la biomédecine (45) (Tableau 2).

L'adoption de cette classification au niveau des centres d'AMP et au niveau des déclarations des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère à l'Agence de la biomédecine permettra de comparer les comptages obtenus, tels que des taux de survenue. Une EPP basée sur des revues périodiques des syndromes de SHO est désormais proposée par l'Agence de la biomédecine aux centres d'AMP. Ainsi, les thromboses veineuses et artérielles constituent une complication du SHO sévère. Les facteurs de risque de ce syndrome sont détaillés plus loin dans ce texte de même que les stratégies d'AMP utilisées pour réduire le risque de survenue.

---

**Tableau 2 - Classification des syndromes d'hyperstimulation ovarienne proposée par le Comité d'Experts piloté par l'Agence de la biomédecine**

*Version du 14 novembre 2010*

**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
  - hémocrite 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

**SYNTHÈSE**

L'assistance médicale à la procréation (AMP) a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. L'AMP s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la

---

conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. Environ 140 000 tentatives de FIV sont réalisées chaque année en France. La stimulation de l'ovulation non suivie d'insémination ou de ponction folliculaire ne fait pas partie de l'AMP mais est soumise à des règles de bonnes pratiques. Le nombre de stimulations non suivies d'insémination ou de FIV n'est pas connu. Il existe différentes techniques d'AMP. L'insémination intra-utérine (IIU), qui consiste à stimuler l'ovulation puis à déposer au moment précis de l'ovulation les spermatozoïdes préparés au fond de l'utérus, est la plus ancienne des techniques. La FIV classique ou avec injection intra-cytoplasmique de sperme (ICSI) sont des techniques beaucoup plus récentes. La FIV comprend 4 étapes clés : obtention d'ovocytes matures (stimulation de l'ovulation puis recueil d'ovocytes matures), préparation du sperme, mise en fécondation et culture *in vitro* classique (FIV) ou assistée (ICSI) et enfin transfert *in utero* du ou des embryons obtenus. Les embryons non transférés peuvent faire l'objet d'une congélation et être utilisés ultérieurement en cas d'échec, ou de report de transfert immédiat ou pour l'obtention d'une nouvelle grossesse. Il existe différents protocoles de stimulation de l'ovulation en vue d'AMP. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est défini comme une complication de la stimulation ovarienne supraphysiologique, survenant au cours de la phase lutéale ou pendant la phase précoce d'une grossesse. Il se caractérise par des signes cliniques et biologiques pathologiques, décrits dans une classification proposée en 2010 par un comité d'experts piloté par l'Agence de la biomédecine. Les thromboses veineuses ou artérielles peuvent survenir en complication d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère ou plus rarement de façon isolée en l'absence de SHO. Des facteurs cliniques de risque de SHO sont connus : syndrome des ovaires polykystiques, faible indice de masse corporelle, âge inférieur à 30 ans ainsi qu'un nombre élevé de follicules, une concentration élevée d'œstradiol notamment en cas de protocole avec un agoniste de la GnRH et la survenue d'une grossesse. Par ailleurs, des facteurs de risque biologiques (concentration de l'hormone antimüllérienne) et le compte des follicules antraux semblent de bons prédicteurs d'une réponse excessive à la stimulation ovarienne. Un protocole personnalisé de stimulation ovarienne permet de réduire le risque de SHO sévère (stimulations avec des doses de gonadotrophines adaptées au risque de SHO, "mild stimulation", recours à un antagoniste de la GnRH, éventuellement cycle spontané mais dans ce cas la probabilité de grossesse est plus faible) ainsi qu'une surveillance renforcée de l'ovulation par des dosages d'œstradiol et des échographies plus rapprochés,

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le Groupe de Pilotage a jugé utile de mentionner les différentes procédures d'AMP, les différents traitements administrés, et les critères du diagnostic d'hyperstimulation ovarienne sévère, laquelle est associée à la survenue de thromboses veineuses et artérielles. La définition de l'hyperstimulation ovarienne proposée en 2010 est importante car elle peut varier d'une publication à une autre. Les facteurs de risque éventuels d'hyperstimulation ovarienne sévère et de thromboses doivent donc être, si possible, déterminés.

### **2.2 Quel est le risque de maladie thromboembolique veineuse chez la femme en âge de procréer ?**

Des thromboses veineuses ont été observées au cours des procédures d'AMP. Leur fréquence est exceptionnelle. Pour proposer des recommandations, il est indispensable d'analyser chez les femmes en âge de procréer les situations susceptibles de majorer les risques liés à l'AMP, aux traitements oestroprogestatifs et à la grossesse. D'autres facteurs de risque sont souvent associés à ces situations.

#### **2.2.1 Données épidémiologiques hors AMP**

### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

#### **2.2.1.1 Risque global de maladie thromboembolique veineuse**

##### **2.2.1.1.1 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire**

###### **2.2.1.1.1.1 Incidence**

Les données de la littérature sur le risque de MTEV chez les femmes en âge de procréer sont très hétérogènes selon :

- les critères retenus pour le diagnostic de MTEV en fonction des localisations



- 
- la méthodologie de l'étude, la période (évolution des techniques diagnostiques) (46-54).

Enfin, dans la majorité des études, les morts subites ne sont pas imputées à l'embolie pulmonaire. On dispose de données d'incidence de la MTEV déterminée sur une année dans la population de l'arrondissement de Brest à partir d'une étude épidémiologique ayant inclus tous les patients, hospitalisés ou non (55). Seules les thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs et les embolies pulmonaires (EP) sont prises en compte. Dans la population générale, l'incidence de la MTEV est de 1,83 / 1 000 par an. Chez les femmes, l'incidence annuelle est de 0,02 / 1 000 avant l'âge de 19 ans, de 0,58 / 1 000 entre l'âge de 20 ans et de 39 ans, de 1,05 / 1 000 entre l'âge de 40 ans et de 59 ans. Un tiers des femmes avait déjà un antécédent de MTEV (55). Une étude suédoise rapporte les mêmes valeurs d'incidence (46). Une étude de population et une étude de cohorte, publiées respectivement en 2007 et 2009, montrent des incidences comparables : 0,3 / 1 000 / an pour les femmes âgées de 20 ans à 25 ans jusqu'à 0,8 / 1 000 / an pour les femmes âgées de 45 ans à 50 ans (56,57).

En conclusion, l'incidence de la MTEV chez les femmes en âge de procréer est estimée à :

- < 0,2 / 1 000 femmes / an chez les femmes de moins de 20 ans
- 0,3 / 1 000 femmes / an chez les femmes de 20 ans à 30 ans
- 0,45 / 1 000 femmes / an chez les femmes de 30 ans à 45 ans
- 0,6 à 1 / 1 000 femmes / an de 45 ans à 50 ans.

#### **2.2.1.1.1.2 Présentation clinique**

Chez les femmes jeunes, les MTEV se présentent dans 70 % des cas comme des thromboses veineuses profondes seules et dans 30 % des cas comme des embolies pulmonaires symptomatiques associées ou non à une thrombose veineuse profonde (55-59).

#### **2.2.1.1.1.3 Caractéristiques de la MTEV (provoquée ou non provoquée : idiopathique)**

Dans le registre RIETE et dans une cohorte française, 46 % des épisodes survenant chez les femmes de moins de 50 ans non utilisatrices de contraception œstroprogestative sont

---

idiopathiques, contre 75 % d'épisodes idiopathiques non provoqués chez les femmes sous contraception (59,60).

#### **2.2.1.1.1.4 Syndrome post thrombotique**

Chez des femmes tous âges confondus qui présentent une thrombose veineuse profonde, un tiers d'entre elles vont développer un syndrome post-thrombotique et, pour 5 % à 10 %, il sera sévère (61). Dans une série rétrospective de 43 jeunes femmes, avec un suivi moyen de 51 mois après TVP, 67 % des femmes avaient un syndrome post-thrombotique léger, 7 % une forme modérée et aucune n'avait de forme sévère (62).

#### **2.2.1.1.2 Thromboses de localisation inhabituelle**

##### **2.2.1.1.2.1 Thromboses veineuses cérébrales (TVC)**

Les thromboses des veines cérébrales sont très rares dans la population générale (63). Elles surviennent surtout chez des femmes, le plus souvent dans la troisième décennie. Dans une série de 381 malades de moins de 50 ans présentant une thrombose cérébrale, 75 % des patients sont des femmes. Parmi celles-ci, un facteur hormonal est retrouvé dans 75 % des cas (contraception œstroprogestative 54,3 %, grossesse 6,3 %, post-partum 13,8 %) (64). Dans une méta-analyse, l'exposition à une contraception œstroprogestative chez les patientes présentant une TVC est près de 5 fois plus fréquente par rapport à des témoins sans thrombose veineuse cérébrale : OR 4,79 (IC 95% 2,4-9,58) (65).

##### **2.2.1.1.2.2 Thromboses splanchniques**

Les thromboses splanchniques surviennent de façon équivalente chez les femmes (42 %) et les hommes dans une large cohorte entre 1980 et 2000 (66). Dans une série de 163 cas de syndrome de Budd-Chiari constituée entre 2003 et 2005, 38 % des femmes étaient sous contraception orale et 6 % étaient en période de post-partum (67). Enfin dans une étude cas-témoins, concernant le syndrome de Budd-Chiari le risque relatif sous contraception œstroprogestative était de 2,37 (IC 95% 1,05-5,34) (68).

### **2.2.1.1.2.3 Thromboses veineuses des membres supérieurs**

Les thromboses veineuses des membres supérieurs sont rares. Elles représentent de 4 % à 11 % des cas de TVP selon les études (69-75). L'incidence globale est de 3,52 / 100 000 / an et à 2 / 100 000 / an pour les thromboses non provoquées (69,76). Le risque d'embolie pulmonaire est évalué entre 3 % et 9 % (72-75). Il n'y a pas de différence d'incidence statistiquement significative selon le sexe (69,71,72). Il existe peu de données spécifiques aux femmes en âge de procréer. Dans cette population les thromboses des membres supérieurs sont estimées entre 4 % et 18 % des thromboses veineuses (58,59). Les facteurs de risque des thromboses des membres supérieurs sont mal connus. Chez les sujets jeunes, les traumatismes répétés de la veine axillaire ou sous-clavière dans le cadre d'activités sportives ou professionnelles (tennis, golf, natation, esthéticiennes, port de sacs à dos, ...) exposent au risque de thrombose d'effort. Ces thromboses d'effort sont estimées entre 15 % et 24 % des TVP des membres supérieurs (77). D'autres facteurs de risque sont cités : cathéters centraux (50 %) et cancers (40 %) (78). L'impact de la contraception orale n'est pas statistiquement significatif (OR 1,2; IC 95% 0,6 à 2,2) (79). Dans les plus grandes séries de thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, l'AMP n'est pas citée (68,78, 79).

### **2.2.1.1.2.4 Thromboses jugulaires**

Les thromboses jugulaires sont rares. Ces thromboses sont parfois associées aux thromboses des membres supérieurs (78). Dans une série française portant sur 29 patients (dont 22 femmes), les circonstances favorisant la présence d'un cathéter (10 patients), un cancer (10 patients), un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (5 patientes), une thrombophilie (3 patients) (80). Les risques d'embolie pulmonaire et de mortalité sont identiques à ceux des thromboses axillaires et sous-clavières (81).

---

### **2.2.1.1.3 Mortalité**

#### **2.2.1.1.3.1 Mortalité globale**

Les données sur la mortalité chez les patients qui ont présenté une MTEV sont très différentes selon qu'il s'agit de données issues d'essais thérapeutiques sur une population sélectionnée, de données issues de cohortes, ou de bases de données. La mortalité dépend de la présentation clinique de la MTEV, de l'existence initiale d'un état de choc et des comorbidités (56,82,83). Dans les essais thérapeutiques, la mortalité à 3 mois imputée à l'embolie pulmonaire est comprise entre 0 % et 1,5 % (84-88).

Dans les registres, la mortalité toutes causes confondues à 3 mois est de 8 % pour l'ensemble des MTEV et de 15 % pour l'embolie pulmonaire (81,82,89). La mortalité directement liée à une embolie pulmonaire est de 0,55 % après une TVP symptomatique isolée (82). En revanche, après une embolie pulmonaire, le risque de mort par embolie pulmonaire à 3 mois est de 3 % à 9 % soit la moitié de la mortalité toutes causes confondues. Ces données concernent des patients d'âge moyen 63 ans, dont plus de la moitié sont des femmes. La mortalité est précoce, survenant dans 75 % des cas dans les 12 jours après l'embolie pulmonaire (82,83). La mortalité à court terme varie de moins de 5 % pour les patients stables sur le plan hémodynamique à plus de 50 % en cas d'arrêt cardiorespiratoire (90). Les autres facteurs de risque associés à la mortalité sont l'âge (supérieur à 70 ans ou 75 ans : HR 1,6 ; IC 95% 1,1-2,3), le cancer (HR 2,3; IC 95% 1,5-3,5), l'insuffisance cardiaque (HR 2,4 ; IC 95% 1,5-3,7), la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (HR 1,8 ; IC 95% 1,2-2,7), l'immobilisation pour une pathologie neurologique (HR 2,8; IC 95% 1,6-4,8) (82,83).

Deux autres études épidémiologiques ont trouvé des résultats comparables (56,91).

#### **2.2.1.1.3.2 Impact de la contraception et de la grossesse sur la mortalité**

Dans un registre de décès suédois, la mortalité liée à la MTEV chez les femmes entre 15 ans et 44 ans est plus importante chez les femmes sous contraception œstroprogestative (7,5 ; IC 95% 4,7-10,3 / million de femme-années) et chez les femmes enceintes (8,9 ; IC 95% 4,1-17,0 / million de grossesse-années) par comparaison à la mortalité des femmes non

enceintes et non exposées à la contraception œstroprogestative (5,0; IC 95% 3,7 à 6,2 par million de femme-années) (92).

### 2.2.1.2 Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse

Les facteurs de risque de MTEV sont nombreux (Tableau 3). On distingue les facteurs de risque biologiques : thrombophilies constitutionnelles, syndrome des antiphospholipides et d'autres facteurs tels que l'âge, l'obésité, le tabagisme, les voyages, la chirurgie, l'immobilisation. Ces facteurs sont susceptibles de majorer des facteurs spécifiques aux femmes en âge de procréer : la contraception œstroprogestative, la grossesse.

**Tableau 3. Facteurs de risque (FR) de MTEV**

Facteurs de risque (FR) d'EVEV	FR et AMP
ATCD personnel d'EVEV - provoqué par un FR transitoire - idiopathique ou associé à un traitement hormonal ou une grossesse Plusieurs ATCD personnels Antécédents familiaux	SHO sévère Grossesse gémellaire
Age > 35 ans Obésité	
Thrombophilies héréditaires AT PC, PS FV Leiden hétéro-/homozygote FII hétéro-/homozygote Anomalies combinées SAPL Chirurgie Immobilisation, long voyage, plâtre Cancer Traitements hormonaux contraception œstroprogestative œstradiol par voie orale Tamoxifène Tabagisme	<p style="text-align: center;"><b>FR et grossesse</b></p> Grossesse Age > 35 ans ATCD familiaux Immobilisation + surpoids Immobilisation Obésité Grossesse gémellaire Thrombophilies héréditaires SAPL Drépanocytose homozygote AMP Diabète gestationnel Tabagisme

---

## 2.2.1 2.1 Thrombophilies

### 2.2.1.2.1.1 Thrombophilies constitutionnelles

Les principales thrombophilies constitutionnelles comprennent les déficits en inhibiteurs de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS), ainsi que la résistance à la PC activée avec mutation Facteur V Leiden (FV Leiden) et la mutation G20210A du gène de la prothrombine ou Facteur II (FII G20210A). Ces thrombophilies biologiques constitutionnelles augmentent le risque de MTEV surtout chez les sujets jeunes. La prévalence des thrombophilies en cas de thrombose des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire varie de 2 % (déficit en AT) à 20 % environ (FV Leiden hétérozygote).

**Mutations FV Leiden et FII G20210A.** À l'état hétérozygote, ce sont les thrombophilies constitutionnelles les plus fréquentes. Le risque de MTEV des femmes en âge de procréer est multiplié par 10 si elles sont porteuses de la mutation hétérozygote FV Leiden et par 5 si elles sont porteuses de la mutation FII G20210A (93,94).

Dans une étude cas-témoins, après l'âge de 70 ans, la résistance à la protéine C activée liée à la mutation FV Leiden n'est plus un facteur de risque de MTEV (OR 1,3; IC 95% 0,3-5,2 chez les hommes et OR 0,7; IC 95% 0,3-1,6 chez les femmes) (95).

Dans une cohorte d'apparentés au premier degré (issus de propositus ayant thrombosé et porteurs du FV Leiden), les membres de la famille porteurs de la mutation du facteur V ont un sur-risque de MTEV uniquement avant l'âge de 55 ans (OR 2,38; IC 95% 1,0-5,9 entre 16 ans et 34 ans, OR 4,75; IC 95% 1,1-20,9 entre 35 ans et 54 ans) (96). Après 55 ans, la mutation du gène du facteur V n'entraîne pas de sur-risque chez les membres de la famille porteurs de la mutation (OR 1,35; IC 95% 0,4-4,3) (96). Ce sur-risque lié à la mutation avant l'âge de 55 ans est surtout marqué chez les femmes. Si on compare le risque des femmes avant 55 ans au risque des hommes avant 55 ans, l'OR est de 2,12 (IC 95% 1,3-3,5) entre 16 ans et 34 ans, et de 2,59 (IC 95% 1,3-5,3) entre 35 ans et 54 ans.

Ces mutations ne sont pas un facteur de risque de récurrence (97,98). Une méta-analyse publiée en 2007, qui trouve un risque accru, regroupe des études très hétérogènes (99). Le risque de récurrence de MTEV associé aux mutations homozygotes du facteur II et du facteur V est mal évalué. Il n'a été étudié que dans des petites séries rétrospectives (100-102). Dans une série de 788 patients avec une MTEV, la présence d'une mutation homozygote du facteur II ou du facteur V n'est pas associée à une augmentation du risque de récurrence après ajustement sur l'âge, le sexe ou la durée de l'anticoagulation (OR 1,1; IC 95% 0,5-2,5) (103).

---

**Déficits en inhibiteurs de la coagulation.** La prévalence des déficits en antithrombine (AT), protéine C (PC) et protéine S (PS) est très faible dans la population générale. Les patients porteurs d'un déficit hétérozygote en antithrombine ont le risque d'ETEV le plus élevé : multiplié par un facteur 25, ceux porteurs d'un déficit hétérozygote en protéine C et protéine S ont un risque thromboembolique multiplié par un facteur 10 (104-106). Le déficit en AT de type II HBS n'est pas associé à une augmentation du risque de thrombose, à la différence des déficits en AT de type I ou II RS ou PE (107). Chez des patients ayant eu un évènement thromboembolique veineux, la prévalence du déficit en antithrombine, protéine C et protéine S est respectivement de 1,1 %, 3,2 % et 2,2 %. En revanche, chez les patients avec un ETEV survenue avant l'âge de 45 ans, il existe une plus forte prévalence de ces déficits pouvant atteindre 4,9 % pour le déficit en antithrombine, 8,9 % pour le déficit en protéine C et 7,5 % pour le déficit en protéine S (108).

Un risque de thrombose plus élevé en cas de déficits en AT, PC et PS a été observé dans différentes études (109-113). Dans l'étude publiée par Lijfering en 2009, l'incidence annuelle de 1<sup>e</sup> épisode d'ETEV chez les apparentés asymptomatiques de déficits en AT, PC ou PS sont respectivement de 1,77 % (IC 95 1,14-2,60), 1,52 % (1,06-2,11) et 1,90 % (1,32-2,64) tandis que celle des mutations hétérozygotes FV Leiden ou FII G20210A est de 0,49% (0,39-0,60) et 0,34 % (0,22-0,49) (114). Dans cette étude, le risque d'ETEV est donc plus élevé chez les patients ayant un déficit en inhibiteur que chez les porteurs de mutations hétérozygotes FV Leiden ou FII G20210A.

Dans une étude prospective, 575 apparentés issus de propositus ayant thrombosé et porteurs d'un déficit connu en inhibiteur de la coagulation ont été comparés à 118 témoins suivis pendant une moyenne de 5,6 ans. Les incidences annuelles les plus élevées de première TVP ou EP documentée par un moyen objectif étaient celles des déficits en AT : 1,7 % (0,8-3,3) et des anomalies combinées 1,6 (0,5-3), dont 48 sur 56 comportaient un déficit en inhibiteur associé à une mutation FV Leiden ou FII G20210A (115). Les incidences étaient plus faibles pour les déficits en PC : 0,7 % (0,3-1,6) et PS 0,8 % (0,3-1,6) et celle des porteurs de la mutation FV Leiden hétérozygote n'était pas différente de celle des témoins : respectivement 0,1 % (0,0-0,6) et 0,1 % (0,0-0,2). Les incidences relativement faibles observées dans l'étude de Vossen étaient au moins partiellement liées aux mesures générales de prévention liées à la connaissance de la thrombophilie. Ainsi, chez 134 sujets asymptomatiques qui avaient reçu une prévention dans les situations à risque (grossesse ou chirurgie en particulier), aucun cas de thrombose n'avait été observé, ce qui souligne l'importance de la prévention en cas de thrombophilie.

Il existe très peu de données concernant le risque de récurrence de MTEV chez les patients porteurs de déficits en inhibiteurs de la coagulation qui ont arrêté leur traitement

---

anticoagulant. Dans une étude de 64 patients porteurs d'un déficit en inhibiteur de la coagulation comparés à une population témoin, De Stefano a montré que les patients avec un déficit en antithrombine ont un risque multiplié par deux de récurrence (HR 1,9; IC 95% 1,0-3,9) après ajustement sur l'âge, le sexe et la circonstance de survenue du premier événement thromboembolique alors que les patients porteurs d'un déficit en protéine C ou protéine S ont un risque modéré de récurrence (HR 1,4; IC 95% 0,9-2,2) (116). Dans une autre étude européenne, l'incidence des récurrences de MTEV après arrêt des anticoagulants était de 10,5 / 100 patient-années (IC 95% 3,8-22,8) pour le déficit en antithrombine, 5,1 / 100 patient-années (IC 95% 2,5-9,4) pour les déficits en protéine C et 6,5 / 100 patient-années (IC 95% 2,8-11,8) pour les déficits en protéine S (117). Chez ces patients porteurs de déficits en inhibiteurs de la coagulation, le risque de récurrence de MTEV est plus important chez les hommes que chez les femmes (OR 1,4; IC 95% 1,0-1,9) (116,117).

#### **2.2.1.2.1.2 Thrombophilie acquise : le syndrome des antiphospholipides**

Le syndrome des antiphospholipides, qui associe au moins une manifestation thrombotique et/ou des complications obstétricales à la présence d'anticorps antiphospholipides, a une forte prédominance féminine. L'ensemble du réseau veineux peut être atteint au cours du syndrome des antiphospholipides. Environ 50 % des syndromes des antiphospholipides sont associés à une connectivite (maladie lupique, polyarthrite rhumatoïde) (118). Dans une série européenne sur 1 000 patients présentant un syndrome des antiphospholipides secondaire, 820 patients étaient des femmes avec un âge moyen de 42 ans (119). La prévalence des anticorps antiphospholipides est élevée dans la population générale et plus fréquente chez les sujets âgés (entre 2 % et 12 %) mais le syndrome des antiphospholipides est beaucoup plus rare (120). La fréquence des anticorps antiphospholipides chez les patients atteints de MTEV sans connectivite est comprise entre 0,6 % et 30 % selon les études et la technique de recherche des anticorps antiphospholipides utilisée (120). Chez les patients où le syndrome des antiphospholipides est associé à un lupus, le risque annuel de présenter un premier épisode de thrombose est estimé entre 0 % et 3,8 % (121). On estime également que 30 % des patients avec un lupus systémique développeront un syndrome des antiphospholipides au cours de leur suivi (118).

Le taux de récurrence de MTEV chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides est supérieur à celui des patients sans anticorps (29 % vs. 14 %) même en cas de poursuite de l'anticoagulation (5 % vs. 2 %) (122). Les décès par embolie pulmonaire lors d'une récurrence



---

de MTEV sont plus fréquents chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides que chez ceux sans anticorps (2 % vs. 0,3 %,  $p = 0,04$ ) (122).

#### **2.2.1.2.2 Facteurs de risque majeurs (chirurgie, immobilisation, cancer)**

Un facteur de risque majeur transitoire additionnel est retrouvé chez 50 % des femmes qui présentent une MTEV, mais ne prennent pas de contraception orale œstroprogestative et ne sont pas enceintes et 25 % des femmes qui ont présenté une MTEV sous contraception orale œstroprogestative (59,60).

##### **2.2.1.2.2.1 Chirurgie et immobilisation**

La chirurgie est un facteur de risque majeur mais le niveau de risque thrombotique dépend du type de chirurgie, de la présence d'autres facteurs de risque de MTEV et de l'âge des patients. Ainsi, une chirurgie mineure est à faible risque thromboembolique chez les patients de moins de 40 ans sans autre facteur de risque. Certaines chirurgies sont spécifiques aux femmes avec des niveaux de risque dépendant du type d'intervention. Ces niveaux de risque sont résumés dans le **Tableau 4**. Dans la plupart des cas, les interventions gynécologiques chez les femmes en âge de procréer sont à faible risque de MTEV (risque de thrombose veineuse profonde inférieur à 5 % et d'embolie pulmonaire inférieur à 0,1 % sans prophylaxie). Dans les recommandations, les facteurs de risque non liés à l'intervention chirurgicale mais liés au patient doivent être éventuellement pris en compte pour une thromboprophylaxie au cas par cas. Ainsi, la contraception orale œstroprogestative est un motif de prophylaxie de la MTEV par HBPM chez les femmes exposées à une chirurgie à risque modéré ou à une immobilisation plâtrée du membre inférieur (12).

**Tableau 4** : Niveaux de risque thrombotique en fonction du type d'intervention chirurgicale gynécologique (12).

Risque chirurgical	Intervention	Grade**
<b>Faible</b> TVP < 5 % EP < 0,1 %	IVG, curetage, bartholinite	D
	Conisation	D
	Hystérocopie opératoire	
	Ponction d'ovocytes	
	Fertiloscopie	
	Fronde sous-urétrale type TVT	
	Coelioscopie diagnostique/opératoire <1 h	
	Chirurgie bénigne du sein	
<b>Modéré</b> TVP de 5 % à 20 % EP < 0,8 %	Hystérectomie vaginale	A
	Hystérectomie/coeliopréparée	D
	Coelioscopie opératoire >60 minutes	D
	Chirurgie carcinologique du sein	D
<b>Élevé</b> TVP de 20 % à 40 % EP < 2%	Laparotomie exploratrice	
	Hystérectomie par voie haute	A
	Chirurgie du prolapsus	D
	Chirurgie pour cancer (utérus, col utérin, ovaires)	

**\*Facteurs de risque liés au patient :**

- Immobilité, alitement, paralysie des membres inférieurs
- Cancer et traitement du cancer (hormonal, chimiothérapie, or radiothérapie)
- Antécédents d'évènement thrombo-embolique veineux
- âge > 40 ans
- Contraception orale contenant des estrogènes ou hormonothérapie substitutive
- Traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes
- Pathologie médicale aiguë
- Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Syndrome néphrotique
- Syndrome myéloprolifératif
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- Obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Tabagisme
- Varices
- Cathéter veineux central
- Thrombophilie congénitale ou acquis

\*\* Le grade A correspond à une recommandation avec une preuve scientifique établie et le grade D à un faible niveau de preuve.

### 2.2.1.2.2.2 Cancers et leurs traitements

Comme pour la chirurgie à haut risque thrombotique, il s'agit le plus souvent de pathologies touchant plus particulièrement les patients de plus de 50 ans. Cependant, certains cancers tels que les cancers du col de l'utérus et du sein concernent en particulier les femmes de moins de 40 ans. L'incidence de la MTEV dans les 6 mois qui suivent le diagnostic de cancer

---

est estimée à 16,2 pour 1 000 patientes (IC 95% 9,6-27,1) pour les cancers du col de l'utérus et à 8,0 pour 1 000 patientes (IC 95% 6,4-9,8) pour les cancers du sein (123). Les cures de chimiothérapie peuvent augmenter le risque de MTEV. Les patientes traitées par tamoxifène (anti-oestrogènes) ont un risque augmenté de MTEV et l'augmentation du risque est surtout observée les 2 premières années du traitement et chez les femmes âgées de plus de 50 ans (124,125). Les inhibiteurs de l'aromatase entraînent une augmentation moins importante du risque veineux. Ainsi, l'anastrozole et le létrozole confèrent un risque thrombotique veineux inférieur de 40 % à 50 % à celui induit par le tamoxifène, résultat tout récemment confirmé avec l'exemestane (126).

### **2.2.1.2.3 Contraception œstroprogestative**

En France, au cours de leur vie reproductive, plus de 80 % des femmes auront utilisé au moins une fois une contraception orale (127). En 2000, en France, 60 % des femmes utilisaient la pilule œstroprogestative comme contraception contre 25 % en Autriche, et 19 % en Espagne et en Italie (128).

#### **2.2.1.2.3.1 Risque global lié à la contraception œstroprogestative**

En Europe deux études (une étude de cohorte et une étude cas-témoin) publiées en 2009 ont évalué le risque de MTEV associée à la contraception orale (57,58). Dans ces deux études, un tiers des patientes sont sous contraception orale. Les données d'incidence sont résumées dans le Tableau 5. La contraception œstroprogestative est associée à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (risque multiplié par 2,83 dans la cohorte et multiplié par 5 dans l'étude cas-témoin). Les résultats de l'une de ces 2 études ont été ré-analysés en distinguant les patientes chez lesquelles le diagnostic de MTEV avait été suivi de traitement anticoagulant, ce qui n'était pas le cas de la 1<sup>ère</sup> étude : les résultats sont similaires (57,129). La présentation clinique de la MTEV sous contraception orale est une embolie pulmonaire dans 44 % des cas versus 36 % chez les non utilisatrices (59,60).

#### **2.2.1.2.3.2 Facteurs de modulation du risque liés à la contraception**

**La durée de l'exposition** : Les études montrent que le risque de MTEV est plus élevé au cours de la première année de la prise d'une contraception œstro-progestative (Tableau 6) voire au cours des 3 premiers mois : OR 12,6; IC 95% 7,1-22,4) (58).

---

**La dose d'œstrogènes :** L'œstrogène qui était jusqu'à maintenant le seul utilisé en contraception orale était un œstrogène de synthèse, l'éthinyl-œstradiol (EO) En association avec le lévonorgestrel, le risque diminue avec la dose d'EO (57,58) :

- l'incidence de la MTEV est de 0,3 pour 1 000 femmes par an pour les non utilisatrices
- elle est de 0,54 / 1 000 / an pour les utilisatrices d'œstroprogestatifs dosés entre 20 µg et 40 µg d'EO (RR 2,02; IC 95% 1,75-2,34)
- et de 0,78 / 1 000 / an pour les utilisatrices d'œstroprogestatifs dosés à 50 µg d'EO (RR 2,67; IC 95% 2,09-3,42).

Les différences sont statistiquement significatives entre 50 µg d'EO et 30 µg d'EO, moins nettes entre 30 µg d'EO et 20 µg d'EO (Plu-Bureau G 2012). Des contraceptions orales contenant du valérate d'œstradiol et du 17 β-œstradiol sont maintenant disponibles : le risque veineux n'est pas encore déterminé.

**La voie d'administration :** le risque des contraceptions œstro-progestatives par patch ou anneau vaginal contenant de l'EO et les modifications biologiques sont similaires à ceux des contraceptions par voie orale (130-135).

**Le type de progestatif :** Le risque dépend du progestatif associé à une même dose d'EO après ajustement sur la durée de traitement (57). Le risque des contraceptions contenant 30 µg d'EO et un progestatif de 3<sup>e</sup> génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) est plus élevé que celui des contraceptions contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération (136). Le risque est multiplié par 1,7 à 2 (136). L'effet de la drospirénone (parfois dit progestatif de 4<sup>e</sup> génération) est discuté, car le risque est peut-être surévalué pour les produits les plus récents, les femmes qui prennent la même pilule pendant longtemps étant moins à risque que celles qui ont modifié leur traitement récemment et chez lesquelles ont été prescrits les produits les plus récents (137,138). Un biais de prescription a aussi été évoqué en raison du caractère anti-minéralocorticoïde de la drospirénone. Toutefois, le risque de la drospirénone semble plus élevé que celui des autres progestatifs ou de l'ordre de celui des progestatifs de 3<sup>e</sup> génération (129,139-142). Le risque avec des contraceptifs contenant de la drospirénone a été récemment comparé à celui de contraceptifs contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération à partir de 8 études publiées : l'OR est de 1,7 (IC 95% 1,4-2,2). Il est donc proche de celui observé dans la méta-analyse de Kemmeren comparant les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération à ceux de 2<sup>ème</sup> génération (135,136).

Il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque veineux pour les contraceptions par progestatif seul par voie orale, implant et dispositif intra utérin (DIU) (57,58,143,144). Il existe une augmentation du risque avec l'acétate de médroxyprogestérone administré par voie injectable (144).

**Tableau 5** : Risque de maladie veineuse thromboembolique liée à la contraception hormonale chez les femmes de moins de 50 ans ayant présenté un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique.

Référence	Lidegaard Ø (57)	van Hylckama A Vlieg (58)
Type d'étude	Cohorte	Cas-témoin
Période	1995-2005	1999-2004
Critères d'inclusion	Contraception hormonale*	Contraception hormonale*
MTEV, n	4 213	1 524
Incidence (/1000/an)		
Non utilisatrices	0,3	0,18
Utilisatrices	0,62	0,9
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	2,83 (2,65-3,00)	5,0 (3,8-6,5)
en fonction de la durée d'utilisation		
< 1 an	0,64	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	4,17 (3,73-4,66)	7,5 (4,7-12,2)
1-4 ans	0,54	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	2,98 (2,73-3,26)	5 (3,7-6,8)
> 4 ans	0,76	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	2,76 (2,53-3,02)	5,2 (4,3-6,2)
en fonction du progestatif associé		
Lévonorgestrel	0,54	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	2,02 (1,75-2,34)	3,6 (2,9-4,6)
Désogestrel/gestodène	0,68	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	3,55 (3,3-3,83)	7,3 (5,3-10)
Drospirénone	0,78	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	4 (3,26-4,91)	6,3 (2,9-13,7)
contraception par progestatif seul		
Lévonorgestrel	0,18	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	0,59 (0,33-1,04)	
Désogestrel	0,33	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	1,1 (0,35-3,41)	
DIU progestérone	0,33	
Risque ajusté (vs. non utilisatrices)	0,89 (0,64-1,26)	

\* contraception hormonale (œstroprogestative, progestative, stérilet à la progestérone)

---

### 2.2.1.2.3.3 Facteurs de modulation du risque liés à la femme

**Âge** : dans la MEGA study, le risque relatif de MTEV chez les femmes sous contraception orale augmente avec l'âge (3,1 pour les femmes de moins de 30 ans (0,37 versus 0,12 pour 1 000 par an), 5 pour les femmes de 30 ans à 40 ans (1 versus 0,2 pour 1 000 par an) et 5,8 pour les femmes de 40 ans à 50 ans (1,33 versus 0,23 pour 1 000 par an) (58).

**Thrombophilies constitutionnelles et antécédents familiaux** : il existe une interaction entre les thrombophilies constitutionnelles et la contraception orale œstroprogestative (OP). En effet, dans une étude cas-témoins où les témoins sont des femmes indemnes de MTEV (145) :

- le risque de MTEV chez les femmes sous contraception œstroprogestative est multiplié par un facteur de 3,8 (IC 95% 2,4-6),
- il est multiplié par 7,9 (IC 95% 3,2-19,4) chez les femmes porteuses de la mutation FV Leiden, sans contraception œstroprogestative
- il est multiplié par 34,7 (IC 95% 7,8-154) chez les femmes porteuses de la mutation FV Leiden et sous contraception œstroprogestative.

Dans les familles de patients présentant une mutation du facteur V, le risque relatif chez les femmes porteuses de la mutation et sous pilule est de 15,6 ; IC 95% 8,7-28,1 par rapport aux femmes ayant cette mutation et ne prenant pas la pilule (146).

Les autres thrombophilies biologiques lorsqu'elles sont associées à la contraception œstroprogestative augmentent aussi le risque de MTEV : OR 12,6; IC 95% 1,4-115,8 pour le déficit en antithrombine, OR 6,3; IC 95% 1,7-23,9 pour le déficit en Protéine C, et OR 4,9; IC 95% 1,4-17,1 pour le déficit en Protéine S (149).

Les recommandations françaises pour la recherche d'une thrombophilie avant la prescription d'une contraception œstroprogestative ne concernent que les femmes qui ont des antécédents familiaux au premier degré (14). Dans le cadre des études familiales, l'appréciation du risque chez les apparentées doit prendre en compte le caractère informatif de la famille défini comme deux apparentés de premier degré avec MTEV. Celui-ci confère déjà un risque augmenté de MTEV aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risque.

---

**Syndrome des antiphospholipides :** Le risque thrombotique lié à la présence d'anticorps antiphospholipides asymptomatiques (anticorps anticardiolipines et/ou anticorps anti  $\beta 2$  GP1 et/ou anticoagulant circulant de type lupique) découverts lors d'un bilan biologique systématique n'est pas connu, en particulier le risque lié à l'association avec une contraception œstroprogestative. En revanche, en cas de lupus érythémateux disséminé, une augmentation du risque de MTEV a été rapportée sous contraception œstroprogestative mais elle semble surtout exister en présence d'anticorps antiphospholipides (147,148). Une contraception progestative est une alternative (149).

**Antécédents personnels de MTEV.** Une étude a mis en évidence un risque de récurrence élevé lors de la poursuite d'une CO œstroprogestative chez des femmes ayant eu un premier épisode associé à la prise de ce même traitement par rapport aux femmes ayant arrêté la CO (12,9 versus 28,0 pour 1 000 patientes-années (150). La contraception œstroprogestative est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels de MTEV (151-153).

**Tabagisme :** En dehors de la contraception, l'effet du tabagisme sur le risque de MTEV est controversé. Une méta-analyse ne trouve pas d'association entre le tabagisme et la MTEV (154). En revanche, dans la MEGA Study, une association est retrouvée avec un effet-dose : chez les femmes, l'odds-ratio est de 1,55 (IC95 :1,33 à 1,82) et de 1,42 (IC 95 % :1,18 à 1,71) chez les hommes (155). S'il existe, ce facteur de risque est modéré en l'absence de facteurs de risque associés car l'odds-ratio est inférieur à 2 et le tabagisme est considéré comme un facteur de risque non établi dans la survenue d'un premier épisode d'ETEVE (156). L'influence du tabagisme sur le risque de MTEV lié à la contraception orale est aussi controversé (151,157). Dans la MEGA Study, le risque est multiplié par 3,9 chez les femmes non fumeuses sous contraception, il est multiplié par 2 chez les fumeuses sans contraception et par 8,8 chez les fumeuses sous contraception comparativement aux femmes non fumeuses sans contraception orale (155). La HAS recommande de contre-indiquer la prescription des œstroprogestatifs chez les femmes fumeuses âgées de plus de 35 ans (151,152,158).

**Surpoids et obésité :** en dehors de la contraception, l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) est l'un des premiers facteurs de risque de la MTEV à avoir été identifié (159). En 2008, près de 20 % des femmes d'Europe de l'Ouest étaient obèses (160). Entre 1980 et 2008, l'IMC des femmes européennes a augmenté de 0,2 à 0,4 kg/m<sup>2</sup> par décennie (160). Le risque de MTEV associé à l'obésité est estimé à 2,33 (IC95% 1,68-3,24) (154). Au contraire, la maigreur est associée à une réduction de ce risque (OR 0,55; IC 95% 0,33-0,91) (161). Ainsi, il semble

---

exister une association continue entre l'IMC et le risque de MTEV (162). Chez les femmes de 18 ans à 39 ans, le risque de MTEV est estimé à 2,5 (IC 95% 1.4-4.6) pour le surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 3,0 (IC 95% 1,7-5,6) pour l'obésité (163).

Chez les patientes sous contraception orale, une augmentation du risque de MTEV a été observée inconstamment chez les patientes ayant un  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , sans tenir compte des autres facteurs de risque, notamment de l'âge (58,157,163,164,165).

**Varices** : l'existence de varices n'augmente pas le risque de MTEV selon les études qui l'ont évaluée (149).

**Contraception du post-partum.** Le risque de MTEV chez les femmes utilisant une pilule oestroprogestative en post-partum n'est pas connu. Il existe une augmentation du risque de thrombose pendant les 6 semaines suivant l'accouchement (surtout dans les trois premières semaines). Le retour à la fertilité étant peu probable avant six semaines, l'OMS recommande d'éviter la contraception oestroprogestative pendant les trois premières semaines du post-partum, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque associés (antécédents de thrombose, thrombophilie, immobilisation, transfusion sanguine,  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , hémorragie de la délivrance, césarienne ou pré-éclampsie) (152).

#### 2.2.1.2.4 Voyages

Il existe un certain nombre d'arguments en faveur d'un lien entre les longs voyages et la MTEV. L'incidence globale de la MTEV chez les patients voyageant plus de 8 heures en avion est estimée à 1,4 %. Le plus souvent, les événements thromboemboliques sont localisés aux veines musculaires des jambes, asymptomatiques et dépistés par échodoppler systématique (166). Les embolies pulmonaires symptomatiques suivant un voyage sont exceptionnelles (inférieures à 0,5 pour 1 000 000 voyageurs en avion) et associées à la durée des vols (1 pour 115 000 000 de voyageurs pour les vols de moins de 6 heures et 5 pour 1 000 000 de voyageurs pour les vols de plus de 12 heures) (167-170). Pourtant, les voyages en avion sont associés à un triplement du risque de MTEV compte tenu de l'incidence des événements thromboemboliques rapportés à la durée d'exposition (166). Dans les études pour lesquelles les facteurs de risque de MTEV étaient rapportés, il apparaît que les patients ayant développé un événement thromboembolique après un voyage avaient un autre facteur de risque clinique de MTEV (traumatisme récent, chirurgie, antécédents de MTEV, cancer actif, obésité, traitement hormonal) (171-174). Dans les études d'incidence,



---

l'âge moyen des patients pris en charge dans les unités médicales aéroportuaires et présentant une embolie pulmonaire symptomatique est supérieur à 50 ans, et il s'agit majoritairement de femmes (jusqu'à 75 %) (167,169,174). Dans toutes ces études, il n'est tenu compte que des événements dépistés pendant le voyage ou dans les heures qui suivent, ce qui sous-estime la responsabilité des voyages comme facteur de risque.

Sous contraception œstroprogestative, il existe une augmentation du risque de MTEV après un voyage en avion, train ou voiture par rapport aux femmes non utilisatrices (175-177). Dans une cohorte de sujets jeunes (âge moyen à 40 ans), employés de compagnies internationales voyageant régulièrement, le risque de MTEV survenant dans les 8 semaines suivant un vol de plus de 4 heures est de 3,2 pour 1 000 personne-années soit 1 pour 4 656 vols.

Ce risque est plus important :

- chez les femmes (4,4 pour 1 000 personne-années versus 2,7 pour 1 000 personne-années pour les hommes)
- chez les sujets de moins de 30 ans (RR 7,7 ; IC95% 1,6-38,4)
- en cas de surpoids (si IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> : 4,7 pour 1 000 vs 1,9 pour 1 000 femmes-années)
- sous œstroprogestatifs (6,6 pour 1 000 soit un RR à 3,6 (IC 95% 0,8-14,9) par rapport aux femmes prenant une contraception œstroprogestative mais n'ayant pas voyagé). Le risque absolu est évalué à un événement thrombotique pour 1 808 vols de plus de 4 heures chez les utilisatrices de pilule.

Le risque dépend aussi de la durée du vol, de la fréquence des vols, du temps écoulé depuis le vol, les deux premières semaines étant les plus à risque (177).

### **2.2.1.2.5 Grossesse et post-partum**

#### **2.2.1.2.5.1 Risque global**

Dans les pays développés, la MTEV est l'une des premières causes de mortalité maternelle avec les hémorragies de la délivrance. En France, douze cas d'embolies pulmonaires fatales ont été recensés entre 1999 et 2001 soit un taux de mortalité de 0,5 pour 100 000 naissances vivantes (178).

---

L'incidence des thromboses veineuses cérébrales liées à la grossesse varie de 0,6 à 16 pour 100 000 dans les pays occidentaux avec une moyenne de l'ordre de 10 pour 100 000 (Tableau 6). Elle est vraisemblablement sous-estimée du fait d'une symptomatologie clinique polymorphe et trompeuse, survenant essentiellement en post-partum, au décours d'accouchements normaux, tout au moins dans les pays occidentaux, et de la nécessité d'une IRM avec séquences appropriées pour en faire le diagnostic.

***Pendant la grossesse*** : Le risque de TVP des membres inférieurs et d'EP associé à la grossesse est 2 à 5 fois supérieur à celui des femmes de même âge non enceintes (179). En fonction de la population étudiée, l'incidence de la MTEV chez les femmes enceintes est de 0,8 à 1,7 pour 1 000 grossesses (180-186) (Tableau 6). Néanmoins, ces données proviennent d'études épidémiologiques sur des populations sélectionnées, la relative rareté des évènements thromboemboliques dans ce contexte rendant difficile l'analyse épidémiologique et statistique (62,181,187-190).

**Tableau 6 : Estimation du risque global de MTEV pendant la grossesse et en post-partum. MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde**

Auteurs	Type d'étude	Population	Evénements	Incidence de MTEV / nb patientes
Jacobsen AF (183)	Registre 1990-2003, Norvège	613 232 grossesses	615 : 1 <sup>e</sup> ou récurrence 559 : 1 <sup>e</sup>	<b>1,0 pour 1 000</b> EP 0,27 pour 1 000 TVP 0,73 pour 1 000
Sharma S (184)	Cohorte rétrospective	6 987 accouchements	8 : 1 <sup>e</sup> ou Récurrence 3 : 1 <sup>e</sup>	<b>1,1 pour 1 000</b>
Simpson EL (181)	Registre 1988-1997, Londres	395 335 grossesses ou accouchements	336	<b>0,85 pour 1 000</b> EP 0,11 pour 1 000 TVP 0,80 pour 1 000
James AH (182)	Registre 2000-2001, États-Unis	9 131 996 grossesses ou accouchements	14 335	<b>1,72 pour 1 000</b> EP 0,36 pour 1 000 TVP 1,36 pour 1 000
Rova K (185)	Registre 1999-2008 Suède	935 338	1 428	<b>1,53 pour 1 000</b>
Henriksson P (186)	Croisement de 3 registres suédois	116 960	291	<b>2,5 pour 1 000</b> EP 0,6 pour 1 000 ETEVEV 1 <sup>e</sup> trimestre 0,3 pour 1000

La répartition de l'incidence des thromboses au cours de la grossesse est discutée (180,191) (**Figure 1**). Des cas de MTEV ont été observés au cours des 3 trimestres de la grossesse (Tableau 7). Ils sont rares pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse : 0,3 pour 1 000, plus fréquents pendant le 3<sup>e</sup> trimestre selon les résultats des études épidémiologiques, étude de cohorte et étude cas-témoins (59,186,192). Dans l'étude RIETE, parmi les 29 patientes ayant eu une thrombose pendant le premier trimestre, 8 des 12 patientes ayant bénéficié d'une étude de l'hémostase avaient une thrombophilie (67 %). Il s'agit d'un registre et un biais d'inclusion est possible (**Figure 1**) (59). Quatre-vingt-cinq pour cent des événements thromboemboliques survenant au cours de la grossesse sont des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sans embolie pulmonaire (180,190,191,193). Dans 80 % des cas la thrombose veineuse profonde est localisée au membre inférieur gauche. Cette prédilection pour le membre inférieur gauche provient de la compression de la veine iliaque

primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite et l'utérus gravide. De plus, les thromboses pelviennes isolées sont plus fréquentes au cours de la grossesse et posent des problèmes diagnostiques (194).

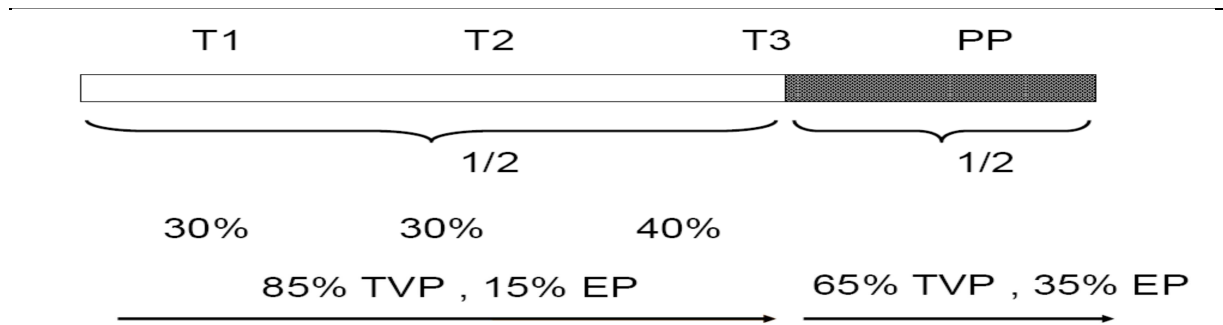
Les thromboses veineuses cérébrales sont rares au cours de la grossesse et peuvent survenir à n'importe quel terme.

**Tableau 7 : Études de cohortes pour évaluer la répartition des événements thromboemboliques veineux (ETEV) au cours de la grossesse**

Auteurs	Type d'étude	Population	Répartition des ETEV au cours de la grossesse (IC 95%)		
			T1	T2	T3
Blanco-Molina A (59)	Cohorte prospective RIETE, depuis 2001	72 TVP ou EP anténatales	40 % (29-52)	10 % (9-27)	41 % (30-53)
Voke J (192)	Cohorte prospective, Royaume-Uni, date ?	126 TVP ou EP anténatales	25 % (17-32)	29 % (21-37)	46 % (37-55)

**Post partum :** L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique au cours du post-partum est de 0,3 à 0,7 pour 1 000 accouchements, soit 15 fois à 35 fois plus fréquente que chez les femmes de même âge sur une même période (195). Pendant le post-partum, dans 65 % des cas il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs isolées et dans 35 % des cas d'embolie pulmonaire.

La répartition des événements liés à la grossesse est de 50 % en ante-partum et de 50 % en post-partum (**Figure 3**). Cependant, quel que soit le type d'évènement (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), la période du post-partum est à plus haut risque de thrombose veineuse que l'ante-partum. En effet, elle concentre le même nombre d'évènements sur une durée plus courte.



Ray JG . Obstet Gynecol Surv 1999 , Heit JA Ann Intern Med 2005

**Figure 3** : Répartition des événements thromboemboliques veineux au cours de la grossesse et du postpartum. (T : trimestre, PP : post-partum) (180,191)

Le risque thrombotique de TVP ou EP est maximal dans le péri-partum (deux jours avant et un jour après l'accouchement) avec une incidence estimée à 27 pour 1 000 année-femmes soit un risque relatif de MTEV de 100 (IC 95% 98-134) comparé aux femmes non enceintes (196). Le risque de MTEV au cours de la grossesse et du post-partum comporte de nombreux facteurs de modulation que l'on peut séparer en facteurs de risque classiques de la MTEV (**Tableau 8**), ou liés à une thrombophilie (**Tableau 9**), ou spécifiques liés à la grossesse et au post-partum (**Tableau 10**).

## 2.2.1.2.5.2 Facteurs de risque classiques associés à la grossesse

Tableau 8 : Facteurs de risque classiques de MTEV au cours de la grossesse (183)

Facteur de risque préexistant	OR (IC 95%)
Antécédents personnels ou familiaux de MTEV	24,8 (17-36,0)
Obésité	
Thrombose ante-partum	1,8 (1,3-2,4)
Thrombose post-partum	2,4 (1,7-3,3)
Âge > 35 ans	2,1 (2,0-2,3)
Tabagisme	
Thrombose ante-partum	2,1 (1,3-3,4)
Thrombose post-partum	3,4 (2,0-5,5)
Diabète	2,0 (1,4-2,7)
Hypertension artérielle	1,8 (1,4-2,3)

**Âge** : il est associé à une augmentation du risque de MTEV au cours de la grossesse. En effet, le risque relatif d'embolie pulmonaire au cours de la grossesse est de 1,4 (IC 95% 1,0-1,8) entre 30 ans et 34 ans et de 1,6 (IC 95 % 1,1-2,2) après 35 ans en prenant comme référence les femmes enceintes de moins de 30 ans (197). Le risque global de MTEV double après l'âge de 35 ans (182). Ce sur-risque lié à l'âge n'est pas retrouvé dans l'étude de Jacobsen chez des patientes hospitalisées alors qu'il était présent dans son registre (183,198).

**Antécédent de MTEV** : chez les femmes ayant un antécédent de MTEV, la grossesse est une période à risque de récurrence (risque relatif 3,5; IC 95% 1,6-7,8) (199). Dans une étude d'observation portant sur 125 patientes, le pourcentage de récurrence est de 2,4 % (les patientes n'avaient pas reçu de prophylaxie pendant la grossesse), il est aussi de 2,4 % au cours du post-partum (les femmes avaient reçu une thromboprophylaxie). Aucune récurrence n'est survenue lorsque l'épisode initial était provoqué par un facteur déclenchant (200).

---

L'intérêt d'une prophylaxie pendant la grossesse chez les femmes qui ont un antécédent de MTEV est suggéré par l'étude de Pabinger qui concerne 284 femmes (199). Chez les 197 femmes qui n'ont pas reçu de prophylaxie pendant la grossesse, le pourcentage de récurrence pendant la grossesse est de 4 % alors qu'il n'y a pas de récurrence pendant la grossesse chez les femmes qui ont reçu une prophylaxie. Dans cette même étude, 5 % des femmes ont récidivé en post-partum, un tiers avaient reçu une prophylaxie. La présence d'une thrombophilie constitutionnelle n'était pas associée à un risque accru de récurrence (199).

Dans une autre étude portant sur 155 grossesses chez 88 femmes ayant un antécédent de thrombose, le risque de récurrence au cours de la grossesse était de 5,8 % (IC 95% : 3-10,6) (201). Il n'y avait pas non plus d'association entre la présence d'une thrombophilie constitutionnelle et le risque de récurrence, alors que ce risque variait en fonction des caractéristiques du premier épisode. Le risque de récurrence était nul quand l'antécédent était provoqué (0 sur 36) et de 7,5 % (IC 95% 4-13,7) quand l'antécédent était idiopathique ou survenu au cours d'une précédente grossesse ou de la prise d'une contraception œstroprogestative.

Une étude a montré une association entre les antécédents de thrombose veineuse superficielle et la MTEV (OR 10,0 ; IC 95% 1,28-78,12) (202).

**Obésité** : elle est inconstamment associée à la MTEV au cours de la grossesse (OR 0,8 à 3,3 (203,204).

**Immobilisation** : le risque de MTEV associé à l'immobilisation au cours de la grossesse est estimé à 7,7 (IC 95% 3,2-19,0) (198).

**Facteurs de risque de MTEV classiques** : ils s'additionnent à ceux liés à la grossesse et au post-partum. Ainsi, le risque de MTEV associé à l'immobilisation au cours de la grossesse est estimé à 7,7 (IC 95% 3,2-19,0), celui du surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) est de 1,8 (IC 95% 1,3-2,4) et le risque de MTEV associé à la combinaison surpoids-immobilisation est estimé à 62,3 (IC 95% 11,5-337,6) (198).

**Tabagisme** : Le tabagisme augmente le risque de MTEV lié à la grossesse et au post-partum (OR 5,7 ; IC 95% 2,5-13,2) pendant la grossesse et 1,3 (IC 95% 0,6-2,7) dans le post-partum). Il est plus marqué pour le risque d'embolie pulmonaire (OR 5,3 ; IC 95% 1,2-23,6) pour l'EP et un OR à 2,5; IC 95% 1,3-4,6 pour la TVP) (202). Le risque lié au tabac ajusté sur les autres facteurs de risque (âge, parité, stimulation ovarienne, diabète) est de

2,7 (IC 95% 1,5-4,9) (202). Dans une étude de population norvégienne, le risque lié au tabac semble plus modéré avec un odds ratio à 2,1 (IC95% 1,3-3,4) en prénatal et à 3,4 (IC 95% 2,0-5,5) en post-natal pour les femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour, le risque augmentant avec l'importance du tabagisme en période prénatale (198).

### ***Thrombophilies génétiques :***

Les déficits en AT sont généralement associés au risque le plus élevé de thrombose veineuse pendant la grossesse et le post-partum (111,205-208). Ces études, relativement anciennes, de méthodologie imparfaite, avaient inclus un certain nombre de ces déficits rares d'origine héréditaire. Une méta-analyse réalisée en 2006 estime le risque de MTEV associé aux thrombophilies génétiques au cours de la grossesse (209) (**Tableau 9**).

**Tableau 9 : risque de MTEV associé aux thrombophilies biologiques au cours de la grossesse d'après Robertson (209)**

<b>Thrombophilie biologique</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Mutation du facteur V (homozygote)	34,4 (9,86-120,05)
Mutation du facteur V (hétérozygote)	8,32 (5,44-12,70)
Mutation du facteur II (homozygote)	26,36 (1,24-559,29)
Mutation du facteur II (hétérozygote)	6,80 (2,46-18,77)
Déficit en antithrombine	4,69 (1,30-16,96)
Déficit en protéine C	4,76 (2,15-10,47)
Déficit en protéine S	3,19 (1,48-6,88)

Dans la MEGA Study, les femmes porteuses de la mutation FV Leiden ont un risque multiplié par 50 (OR 52 ; IC 95% 12,4-219,5) de présenter une MTEV symptomatique et 30 fois supérieur lorsqu'elles sont porteuses de la mutation 20210A du gène de la prothrombine (OR



---

31 ; IC 95% 4,6-203,6) en comparaison à des femmes témoins de même âge non enceintes non mutées (210). Les résultats étaient obtenus sur de petits effectifs de patientes avec une grande dispersion comme en témoigne l'étendue des écarts types.

- Dans une étude de cohorte de membres de famille au premier degré identifiés à partir d'un propositus ayant présenté une MTEV et porteur de la mutation du facteur V, 671 grossesses ont été colligées (211).

\* Les femmes ont un risque accru de MTEV au cours de la grossesse qu'elles soient porteuses ou non de la mutation du gène du facteur V. En effet, le risque global est de 2,9 % (IC 95% 1,9-4,4). Chez les femmes qui portent la mutation, le risque est de 3,9 % (IC 95% 2,0-5,8) alors qu'il est de 1,4 % (IC 95% 0,04-2,7) chez les femmes qui ne portent pas la mutation. Ce risque est à comparer au risque de thrombose de 0,1 % observé chez les femmes enceintes dans la population générale.

\* Sur ces 671 grossesses, chez les femmes qui ne portent pas la mutation du facteur V, la fréquence de la MTEV est de 0,7 % (IC 95% 0,2-2,7) pendant la grossesse et de 0,4 % (IC 95% 0,07-2,1) pendant le post-partum. Chez les femmes porteuses de la mutation, il est de 0,3 % (IC 95% 0,05-1,6) pendant la grossesse et de 3,5 % (IC 95% 2,1-6,2) pendant le post-partum. Ainsi, le risque de MTEV associé à la mutation du facteur V à l'état hétérozygote n'est retrouvé que dans la période du post-partum avec un intervalle de confiance important : OR 7.0 (IC 95% 0,9-55,5) (212).

***Antécédents familiaux au premier degré de MTE sans thrombophilie détectée chez le propositus.*** En cas d'antécédent familial de MTEV au premier degré, le risque de MTEV est multiplié par un facteur de 3 à 4, qu'une thrombophilie héréditaire soit identifiée ou non (213,214). Dans une cohorte de membres de famille au premier degré identifiés à partir d'un propositus ayant présenté une MTEV non provoquée et ayant une mutation FV Leiden ou FII G20210A, il a été montré que (211) :

\* Si le propositus a moins de 45 ans, le risque de MTEV chez les membres de la famille est important par rapport au risque de MTEV des membres de familles dont le propositus a plus de 71 ans (OR 3,27; IC 95% 1,68-6,38) et ceci que le propositus soit porteur ou non d'une mutation du facteur II ou du facteur V.

\* L'incidence de la MTEV est de 0,28 % personne-années (IC 95% 0,16-0,41) lorsque le propositus est âgé de moins de 45 ans et porteur d'une mutation du facteur II ou du facteur V. Elle est de 0,27 % personne-années (IC 95% 0,18-0,39) lorsque le propositus est âgé de moins de 45 ans et n'est pas porteur d'une mutation du facteur II ou du facteur V.

### **2.2.1.2.5.3 Facteurs de risque liés à la grossesse et à la méthode d'accouchement**

Une grossesse gémellaire, une immobilisation sont des facteurs de risque.

***Accouchement par voie basse*** : L'incidence de la MTEV est de 0,3 pour 1 000 accouchements par voie basse.

***Accouchement par césarienne programmée ou en urgence***. L'incidence de la MTEV est de 0,7 pour 1 000 après césarienne programmée et de 2,2 pour 1 000 après césarienne en urgence. Le risque d'embolie pulmonaire est multiplié par 10 après une césarienne en urgence (incidence de 1 pour 1000) par rapport au risque lié à l'accouchement par voie basse (0,1 embolie pulmonaire pour 1 000 accouchements) (190,198,215,216).

**Tableau 10 : Facteurs de risque de MTEV spécifiques à la grossesse (198)**

Facteurs de risque	OR (IC 95%)
Grossesse gémellaire	2,6 (1,1-6,2)
Immobilisation	
Thrombose ante-partum	7,7 (3,2-19,0)
Thrombose post-partum	10,8 (4,0-28,8)
Assistance médicale à la procréation	
Grossesse unique	4,3 (2,0-9,4)
Grossesse gémellaire	6,6 (2,1-21,0)
Césarienne	
Programmée	1,3 (0,7-2,2)
En urgence	2,7 (1,8-4,1)
Hémorragie du post-partum	
Sans chirurgie	4,1 (2,3-7,3)
Avec chirurgie	12 (3,9-36,9)
Infection	
Accouchement par voie basse	20,2 (6,4-63,5)
Césarienne	6,2 (2,4-16,2)
Pré-éclampsie	
Sans RCIU	3,1 (1,8-5,3)
Avec RCIU	5,8 (2,1-16,0)

RCIU : retard de croissance intra-utérin

---

## **SYNTHÈSE**

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez les femmes en âge de procréer est faible. Il s'agit essentiellement de thromboses veineuses des membres inférieurs ou d'embolies pulmonaires, beaucoup plus rarement d'autres localisations. L'incidence globale de MTEV est estimée à 0,5 pour 1 000 femmes-année. Elle augmente avec l'âge, en particulier après 35 ans. De nombreux facteurs, qui coexistent parfois, modulent ce risque : les thrombophilies constitutionnelles ou acquises, les traitements hormonaux, les antécédents familiaux de MTEV, l'obésité, les longs voyages, les circonstances à risque majeur de MTEV (chirurgie, immobilisation, cancer, hospitalisation).

La mortalité liée à la MTEV chez les femmes de 15 ans à 44 ans est plus importante chez les femmes enceintes et chez les femmes sous contraception œstroprogestative, par comparaison à la mortalité de femmes non-enceintes et non exposées à la contraception œstroprogestative.

La contraception œstroprogestative multiplie par 3 le risque de MTEV. Le risque dépend de la dose d'EO et du type de progestatif. À dose égale de 30 µg d'EO le risque est plus élevé avec les pilules contenant un progestatif de 3<sup>e</sup> génération (désogestrel, gestodène, norgestimate) qu'avec celles contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel). Le risque de l'association d'EO et de drospirénone est probablement du même ordre, voire plus élevé que celui des pilules de 3<sup>e</sup> génération. Le risque est plus important lors des premiers mois d'utilisation mais persiste néanmoins ensuite. L'augmentation du risque est observée avec toutes les contraceptions contenant de l'éthinyl-œstradiol (comprimés, patch, anneau vaginal). Le risque existe aussi avec l'œstradiol par voie orale (bien que non évalué chez les femmes en âge de procréer) mais il n'est pas retrouvé avec l'œstradiol par voie extra-digestive (patch, gel). Les thrombophilies constitutionnelles majorent ce risque (risque multiplié par un facteur compris entre 5 et 15 selon le type de thrombophilie). Le risque absolu de thrombose lié à la contraception orale est faible mais il augmente avec l'âge, en particulier après 40 ans. Il en est de même de l'obésité et des circonstances à risque de MTEV telles que la chirurgie, l'immobilisation, les cancers, l'hospitalisation, les longs voyages. L'influence du tabagisme sur le risque de thrombose veineuse sous contraception œstroprogestative est controversée mais ce facteur est à prendre en compte après l'âge de 35 ans. Les études récentes ne montrent pas d'augmentation du risque lié à la contraception progestative seule par voie orale, en implant ou par dispositif intra-utérin.

La grossesse augmente le risque de MTEV par divers mécanismes (hormonaux et mécaniques). Elle est l'une des premières causes de mortalité maternelle dans les pays

---

développés. Le risque de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et d'embolie pulmonaire associées à la grossesse est 2 fois à 5 fois supérieur à celui observé chez des femmes du même âge non enceintes. L'incidence est estimée à une grossesse sur mille avec une fréquence identique dans les périodes pré et post-partum mais la période du post-partum est à plus haut risque car elle concentre le même nombre d'événements sur une période plus courte. Des épisodes de MTEV surviennent parfois dès le 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse, après une FIV avec hyperstimulation ovarienne sévère par exemple, et il a été suggéré que ces thromboses soient plus souvent associées à une thrombophilie. De nombreux facteurs modulent le risque : l'âge, les antécédents personnels de MTEV surtout s'ils sont idiopathiques (non provoqués) ou survenus lors d'une grossesse antérieure ou sous contraception oestroprogestative, les thrombophilies biologiques (thrombophilies héréditaires et syndrome des antiphospholipides). Chez les femmes enceintes, le risque de MTEV associé aux différentes thrombophilies héréditaires est généralement considéré comme plus élevé en cas de déficit congénital en antithrombine.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'analyse de la littérature montre que l'incidence des thromboses veineuses chez les femmes en âge de procréer est faible et qu'elle augmente en cas de facteurs associés comme l'âge, la grossesse et la contraception œstroprogestative. L'existence d'un antécédent personnel de thrombose est un facteur de risque majeur. L'impact des thrombophilies est difficile à préciser d'autant que certaines d'entre elles sont rares et que les niveaux de risque sont plus ou moins élevés dépendant du type de thrombophilie biologique. Les études publiées comportent le plus souvent de faibles effectifs, ce qui ne permet pas d'atteindre une puissance statistique suffisante pour interpréter correctement ces études.

Les antécédents familiaux documentés survenant avant l'âge de 50 ans chez les apparentés de 1<sup>e</sup> degré sont aussi à prendre en compte.

### **2.2.2 Risque de MTEV en cas de stimulation ovarienne et AMP**

#### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

La maladie thromboembolique veineuse fait partie des effets indésirables de l'AMP.

Les études ayant évalué l'incidence des thromboses veineuses associées aux stimulations ovariennes dans le cadre des procédures d'AMP sont très peu nombreuses (Rova 2012,

---

Hansen 2012, Henriksson 2013). Afin d'enrichir les données, les différents cas publiés ont été rassemblés et analysés dans des revues (7, 217-222). Même exhaustives, ces revues ne permettent pas une estimation du risque d'événements et ne correspondent pas au recensement de tous les cas. Toutefois, elles permettent de décrire certaines particularités des thromboses observées en cours d'AMP.

### **2.2.2.1 Évaluation du risque thrombo-embolique (TE) veineux**

#### **2.2.2.1.1 En cas de stimulation ovarienne pour AMP**

Peu d'études ont été conduites pour estimer le risque thromboembolique veineux dans cette situation. Le risque absolu semble faible, et l'estimation du risque TE nécessite l'inclusion de plusieurs milliers de patientes dans des cohortes de puissance suffisante. Une cohorte danoise publiée en 2012 réalisée à partir d'un registre national sur 30 884 femmes entre 1994 et 2005 n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque de thromboses artérielles ou veineuses pendant les 6 mois à 12 mois suivant une AMP (223). Toutefois, on ne peut pas exclure l'existence de biais de sélection dans la population étudiée (exclusion des thromboses survenues en cours de grossesse, exposition à un traitement anticoagulant préventif, ...).

Deux autres cohortes rétrospectives de faible effectif et de qualité méthodologique médiocre ainsi que deux cohortes de taille importante et une étude de registre ont cherché à estimer ce risque (183,185,186,224,225) (Tableau 11).

Tout d'abord, la cohorte de Mára et al. est rétrospective et l'information est difficile à exploiter car l'article est publié en tchèque (224). De plus, le dénominateur choisi (nombre de cycles) ne permet pas de déterminer le nombre de patientes incluses ; cependant, le taux fourni permet d'estimer l'incidence minimale (il y a plus de cycles que de patientes). Dans cette étude, 3 thromboses localisées dans la veine jugulaire ont été notées, toutes au 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

Une cohorte plus ancienne, celle de Serour et al, rétrospective également, permet d'estimer l'incidence des thromboses veineuses à 0,14 %, mais l'information sur le moment de survenue n'est pas disponible (pendant l'AMP ou pendant la grossesse) (225).

Une première cohorte prospective menée en Norvège portant sur plusieurs milliers de patientes a été publiée en 2008, dans laquelle 5 154 femmes sont enceintes suite à une AMP (183). Les données de cette étude montrent une incidence globale de MTEV de 0,56% ; le risque est principalement anténatal : 0,39 % (IC 95% 0,22-0,56). La seconde cohorte

---

prospective fournit une fréquence du risque d'ETEVE anténatal assez proche du registre norvégien : 0,27 % (IC 95% 0,19-0,56) (185).

Ces deux études, bien que puissantes, ne permettent pas d'estimer le risque TE veineux après AMP sans grossesse puisque ces patientes ne sont pas incluses dans les registres analysés. De plus, le risque estimé peut être lié à d'autres facteurs que l'AMP (grossesse gémellaire, âge...) et peut être surestimé.

L'incidence pondérée prenant en compte la taille des cohortes fournit une estimation du risque d'ETEVE anténatal de **0,26 %** (IC 95% 0,20-0,32) et du risque anténatal et post-partum de **0,31 %** (IC 95% 0,24- 0,37).

Une étude de croisement de registres suédois vient d'être publiée début 2013 dans une revue internationale (186). Les données de cette étude montrent une incidence de MTEVE de 4,2 / 1 000 femmes après AMP et de 2,5/1 000 femmes ayant une grossesse spontanée. Ce risque est particulièrement augmenté le premier trimestre de la grossesse après AMP (186).

**Tableau 11 : Études de cohortes pour estimer le risque thrombo-embolique veineux pendant la grossesse et en post-partum après AMP**

Auteurs	Type d'étude Pays	Population	Incidence d'EDEV veineux / nb patientes	Incidence d'EDEV veineux / nb cycles
Mára M (224)	Cohorte rétrospective Tchéquie	AMP	3 / ?	3 / 2748 <b>0,11 %</b>
Serour GI (225)	Cohorte rétrospective Égypte	2 924 AMP (1 078 grossesses)	4 / 2924 <b>0,14 %</b> (0,003-0,27)	4 / 3500 <b>0,11 %</b>
Jacobsen AF (183)	Registre grossesse de 613 232 femmes, Norvège	5 174 grossesses après AMP (FIV et IUI)	- anténatal : 20 / 5174 <b>0,39 %</b> (0,22-0,56) - postnatal : 9 / 5174 <b>0,17 %</b> (0,06-0,29)	
Rova K (185)	Combinaison de 3 registres (AMP, accouchement, naissance) de 954 532 femmes, Suède	19 194 accouchements après AMP (FIV)	- ante-partum : 51 / 19194 <b>0,266 %</b> (0,19-0,56) - post-partum : 12 / 19194 <b>0,063 %</b> (0,03-0,10)	
Henriksson (186)	Croisement de 3 registres suédois (AMP, Accouchement, diagnostic patient)	23 498 accouchements après AMP, appariées à 116 960 accouchements après grossesses spontanées)	VTE : AMP : 4,2/1000 EP : AMP : 8,1 /10000  -post-partum : 49/23 498 <b>0,21 %</b>	

EDEV : Événements Thrombo-Emboliques Veineux, IUI : Insémination Intra-Utérine

Afin d'évaluer si le risque était majoré du fait de l'AMP, les auteurs des études prospectives ont réalisé une analyse multivariée avec ajustement aux autres facteurs de risque (183,185). Les données sont présentées dans le Tableau 12.



**Tableau 12 : Études permettant de quantifier l'association entre risque thrombo-embolique veineux et AMP (FIV et IIU)**

Auteurs	Type d'étude Pays	Population	<b>Augmentation du risque d'EDEV associée à l'AMP</b> (par rapport à conception spontanée)	
Jacobsen AF (198)	Cas-témoins nichée dans une cohorte (registre), Norvège	559 ETEV 1 229 témoins	268 ETEV ante-partum OR* 4,3 (2,0-9,4) si grossesse unique OR 6,6 2,1-21) si grossesse gémellaire	291 ETEV post-partum OR 2,6 (0,8-8,5) si grossesse unique OR 0,6 (0,1-7,6) si grossesse gémellaire
Rova K (185)	Cohorte prospective Suède	964 532 accouchements	192 ETEV 1 <sup>e</sup> trimestre analyse univariée OR 9,8 (6,7-14,3)  <u>Analyse multivariée</u> OR 4,7 (2,6-8,4) si AMP sans SHO  OR 101 (62,5-163) si AMP et SHO	
Henriksson (186)	Cas-témoins nichée dans une cohorte (registre), Suède	23 498 accouchements après AMP 116960 grossesses spontanées	OR 1 <sup>e</sup> trimestre : 4,61 (2,95-7,21) OR post-partum :1,69 (1,15-2,48)	

OR : odds ratio ou rapport de cotes

Dans l'étude cas-témoin nichée dans la cohorte de Jacobsen et al, la conception de la grossesse par AMP est associée à une augmentation du risque d'EDEV anténatal avec une multiplication par un facteur de plus de 4 pour une grossesse primipare et par un facteur de plus de 6 pour une grossesse gémellaire (198). Le risque étant estimé à 0,1 % pendant la grossesse après conception naturelle, on retrouve une incidence autour de 0,4 %. Il n'a pas été possible de mettre en évidence une augmentation du risque postnatal pour les patientes ayant eu une AMP par rapport à une conception naturelle.

L'analyse réalisée sur les données de la cohorte de Rova et al. a montré une augmentation du risque d'EDEV au 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse, par un facteur de 9,8 en cas de FIV (185). Cependant, l'analyse multivariée ne permet pas de montrer que l'AMP est un facteur de risque indépendant de l'augmentation du risque d'EDEV au 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Il est aussi nécessaire de considérer le type de transfert réalisé et la présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Ainsi, l'analyse multivariée montre une augmentation du risque d'EDEV en cas de transfert d'embryon frais en l'absence de SHO (risque multiplié par

4,7) et en cas de transfert d'embryon frais en présence d'un SHO (risque multiplié par 101) par rapport à une grossesse par cycle spontané (185). Dans cette étude, il n'a pas été observé d'augmentation du risque veineux dans les cycles avec embryons congelés. Les données concernant les facteurs de risque d'ETEV pendant toute la grossesse ne sont pas disponibles dans cette étude.

Aucune donnée à ce jour ne permet de déterminer si le risque est différent en fonction des protocoles d'AMP. Aucune donnée ne permet d'estimer ce risque après échec de l'AMP, c'est-à-dire en l'absence de grossesse.

Par analogie de contexte, le risque TE veineux peut être rapproché de celui observé pendant la grossesse. Les données sont plus nombreuses et issues de cohortes de grande taille. L'estimation du risque d'ETEV est d'environ 0,10 % pour des grossesses dans la population générale, sans tenir compte des facteurs de modulation (cf. question 2a).

### 2.2.2.1.2 Risque TE veineux en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le risque TE a été étudié chez des patientes ayant présenté un SHO (Tableau 13).

**Tableau 13 : Études de cohortes de patientes présentant un SHO pour estimer le risque thrombo-embolique veineux**

Auteurs	Type d'étude Pays	Population	Définition SHO	Incidence d'ETEV veineux
Delvigne A (226)	Etude rétrospective, Belgique	128 SHO	Symptomatologie douloureuse abdominale après transfert embryon (épanchement pelvien 87 %)	1 / 128 <b>(0,78 %)</b>
Levin MF (227)	Cohorte retrospective	22 SHO sévères	Symptomatologie de SHO + ascite, hydrothorax ou dyspnée	1 / 22 <b>(4,54 %)</b>
Abramov Y (228)	Cohorte rétrospective	209 SHO sévéres	ascite ou hydrothorax, dyspnée ou instabilité hémodynamique, oligurie, anasarque, dysfonction hépatique ou hémococoncentration	4 EP / 209 <b>(1,91 %)</b>
Mára M (224)	Cohorte rétrospective	49 SHO	Nd	2 / 49 <b>(4,08 %)</b>
Rova K (185)	Cohorte prospective Suède	1 291 SHO et accouchement	SHO nécessitant une hospitalisation	<u>1<sup>e</sup> trimestre</u> 19 / 1 291 <b>(1,47 %)</b>

ETEV : événements thrombo-emboliques veineux ; nd : non disponible.

---

Le risque varie de 1 % à 4 % en fonction des cohortes, et dépend, entre autre, de la méthode de suivi et diagnostique des ETEV, mais aussi de la définition du SHO utilisée dans chacune des études.

L'incidence pondérée prenant en compte la taille des cohortes fournit une estimation du risque d'ETEV en cas de SHO de **1,78 %** (IC 95% 1,13-2,43). Par comparaison indirecte, ce risque semble donc supérieur en cas de SHO par rapport aux patientes avec stimulation ovarienne ne présentant pas de SHO mais les données restent insuffisantes à ce jour pour savoir si le risque est significativement majoré.

### **2.2.2.2 Description des cas publiés d'ETE veineux chez les patientes sous stimulation ovarienne pour une AMP**

La maladie thromboembolique veineuse fait partie des complications majeures de l'AMP. Plusieurs auteurs ont publié des revues de l'ensemble des cas de thrombose veineuse après AMP. La dernière publication date de 2009 et recense l'ensemble des cas publiés jusqu'en décembre 2008, ces publications de cas étant indexées dans Pubmed (222). Le nombre de cas publiés était ainsi de 61 évènements veineux. En ajoutant trois ans de publications indexées dans Pubmed et les publications françaises non indexées, le total des cas publiés fin 2011 est de **91** cas. Parmi ces 91 cas, 2 cas concernent des thromboses survenues en présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère spontanée (229,230).

#### **2.2.2.2.1 Type de thrombose**

Le tableau 14 résume l'ensemble des cas publiés.

La majorité des cas publiés (69 cas sur 91) sont des thromboses des vaisseaux du cou (veines jugulaire, sous clavière ou axillaire). Il n'existe pas de latéralisation particulière de ce type de thrombose, la répartition étant équivalente entre le coté droit et le côté gauche, respectivement 32 *versus* 27. Dans 10 cas sur les 69 cas où le coté est rapporté, la thrombose est décrite comme bilatérale soit initialement soit par extension. Sept cas de thromboses veineuses cérébrales sont publiés. Enfin quelques cas (14 cas) de thromboses veineuses des membres inférieurs ou d'embolies pulmonaires sont publiés mais il est clair qu'il existe, au moins dans ce type de thrombose, un très probable biais de publication. Enfin Alexopoulo rapporte en 2005 un cas de syndrome de Budd Chiari après FIV chez une femme ayant une thrombocythémie et une mutation du facteur V Leiden. On note aussi un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine après stimulation ovarienne (231).

### 2.2.2.2.2 Type d'AMP

La majorité des cas rapportés le sont après protocole associant agoniste GnRH + FSH ou HMG + HCG. L'association de progestérone n'est pas systématique.

Seuls 5 cas de traitement par citrate de clomifène seul (1 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine ou citrate de clomifène + HCG (2 cas : un cas de thrombose veineuse cérébrale, un cas de TV sous clavière ou citrate de clomifène + HMG + HCG (un cas de TVP axillaire et sous clavière, un cas de TVP membres inférieurs sont publiés (5, 231-234). Il est clair que les publications rapportent nettement moins de cas de thrombose sous citrate de clomifène que sous protocole agoniste+FSH+HCG. Deux hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer cette différence : l'effet moins délétère du citrate de clomifène ou un éventuel biais de publication.

### 2.2.2.2.3 Facteurs de risque

**Âge.** L'âge maternel moyen est de  $31,3 \pm 4,2$  ans [22-42].

**Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.** Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne est présent dans 64 cas sur 83 cas mentionnés (77 %). La présence d'une grossesse n'est pas toujours rapportée.

**Thrombophilie.** Les thrombophilies ne sont pas systématiquement recherchées mais leur recherche est plus fréquente dans les publications les plus récentes. Ainsi 61 cas décrits ont fait l'objet de cette recherche. En fonction de l'année de publication, les thrombophilies biologiques les plus fréquentes (mutation du FV Leiden ou de la prothrombine (II)) ne sont pas toujours recherchées. 34 % des cas que nous avons analysés présentent une thrombophilie biologique (21 cas sur 61 recherches).

**Grossesse.** L'évènement thromboembolique apparaît dans la plupart des cas chez des patientes dont la FIV a abouti à une grossesse (85 %). 77 grossesses sont rapportées. Parmi celles-ci on peut noter 38 cas de grossesse unique, 31 grossesses gémellaires, 4 grossesses triples et une seule grossesse quadruple. Mais dans certains cas le délai est trop court après le transfert d'embryon pour mettre en évidence le début d'une éventuelle grossesse. Par ailleurs, certains cas rapportés ne précisent pas si la procédure d'AMP a abouti.

#### **2.2.2.2.4 Délai de survenue**

Le délai de survenue de l'évènement thromboembolique est très variable allant de 2 jours post transfert d'embryon à 22 semaines d'aménorrhée. La moyenne est de 7 semaines. La survenue de l'évènement thromboembolique veineux n'est pas toujours contemporaine du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il peut survenir très à distance de ce dernier (plusieurs semaines dans certains cas).

#### **2.2.2.2.5 Traitement**

Les traitements décrits ne sont pas différents des traitements habituellement utilisés lors d'un évènement thromboembolique survenant pendant une grossesse « classique ».

#### **2.2.2.2.6 Évolution**

Aucun cas de décès n'a été rapporté dans la littérature.

### **SYNTHÈSE**

L'apparition d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) fait partie des effets indésirables de l'AMP. Le risque de survenue semble faible mais peu d'études ont estimé l'incidence de la MTEV en cas de stimulation ovarienne et d'AMP. Or, les femmes ayant une AMP sont souvent âgées de plus de 35 ans, utilisent parfois des traitements œstroprogestatifs lors des protocoles de stimulation aboutissant à la grossesse. Si l'AMP est suivie de grossesse, une incidence pondérée prenant en compte la taille des cohortes a été calculée : l'estimation du risque d'évènement thromboembolique veineux (ETEVE) anténatal est de 0,26 % (0,20-0,32). En cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), le risque de survenue d'ETEVE est estimé à 1,78 % (1,13-2,43). Le risque par rapport à une grossesse en dehors de l'AMP est multiplié par 4 pour une grossesse unique, par plus de 6 pour une grossesse gémellaire. Le risque d'ETEVE pendant le premier trimestre de la grossesse est multiplié par 10 environ et il est plus élevé en cas de SHO sévère. Le risque varie selon le type de transfert réalisé et l'existence ou non d'un syndrome d'un SHO. Une augmentation du risque est observée après transfert d'embryon frais et non d'embryon congelé, même en l'absence de SHO. La survenue d'un SHO sévère en cas de transfert d'embryon congelé, possible en théorie lorsque le traitement prescrit pour préparer

---

l'endomètre à l'implantation est une stimulation ovarienne est exceptionnelle en pratique du fait de l'absence de stimulation ovarienne.

L'analyse de la littérature a permis de rassembler 91 cas de MTEV après AMP, publiés jusqu'en 2011. Dans la majorité des cas, il s'agit de thromboses des veines jugulaires, sous-clavières ou axillaires (n = 69). L'âge moyen des femmes est de  $31,3 \pm 4,2$  ans [22 ans-42 ans], un syndrome d'hyperstimulation ovarienne est présent dans 77 % des cas. Une thrombophilie biologique a été détectée dans 34 % des cas où elle a été recherchée. Le délai de survenue varie de 2 jours après le transfert d'embryon à 22 semaines d'aménorrhée et la thrombose est survenue dans 85 % des cas lorsque la FIV a été suivie de grossesse. Aucun cas de décès suite à un accident veineux lié à l'AMP n'a été rapporté dans la littérature.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le groupe de pilotage souligne le peu d'informations concernant l'incidence des événements thrombotiques veineux lors d'AMP. Les thromboses rapportées de façon généralement isolée ou rassemblées dans des revues de cas publiés sont plus fréquentes au niveau des vaisseaux de la partie supérieure du corps, localisation très inhabituelle en dehors de l'AMP. Un biais de publication préférentielle de ces thromboses rares que sont les thromboses veineuses jugulaires est possible. Malgré ce biais potentiel de publication préférentielle, la localisation jugulaire des thromboses lors de l'AMP semble une spécificité propre à cette situation, en dehors des thromboses sur cathéters centraux et/ou lors des cancers.

**Tableau 14 – Ensemble des cas publiés**

Auteur, date	Age (ans)	Protocole de stimulation ovarienne	Délai de survenue	SHO SOPK	Grossesse	Topographie	Côté (D/G)	Facteurs de risque	Thrombophilie	Traitement antithrombotique
Mozes (1)	25	HMG, HCG (x3) J10 après HCG		SHO	NA	Fémorale EP	D+G	Alitement Obésité Chirurgie amputation MI (thrombose artérielle)	ND	Thrombectomie Anticoagulant non précisé
Bouliou (5)										
Cas 1	34	aGnRH+HMG	10 SA	/	G	Suro-poplitée-fémorale-iliaque Axillaire+ sous clavière	G	/	Négatif	Héparine
Cas 2	26	Clomifène+HMG+HCG	5 SA	/	GGG	V Inominé Surale + cave	D	Pince costo-claviculaire	ND	Anticoagulant ?
Cas 3	29	aGnRH +HMG	4 SA	SHO /	GG		D	/	ND	Anticoagulant ?
Cas 4	35	aGnRH +HMG	6 SA	/	G		D	Atcd TVS + Atcd Flx	ND	Clip Cave +héparine
Cas 5	24	aGnRH +HMG	4 SA	/	GGG	Sous clav	G	/	ND	Héparine
Kaaja (234)	35	Clomifène + HMG + HCG	J24	SHO	G	Fibula	G	/	Négatif	Héparine
Benifla (7)	31	Agoniste+ HMG+HCG +Progestérone	9 SA	SHO	GG	Jug+sous clav	G	Endometriose	↘ PS (grossesse)	Héparine
Fournet (235)	37	Agoniste+ HMG+HCG	6 SA	SHO	GG	Jugulaire	D	/	AT ,PC,PS Normales	Héparine
Ong (236)	35	AGnRH+HMG+HCG	J24 post HCG	SHO SOP	G	EP puis Jugulaire	G	/	ND	Héparine IV

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Rajah (237)	36	HCG	6 SA	SHO	G	Jugulaire	G		ND	Héparine
Mills (238) Cas 1	42	aGnRH+FSH+HC G + progestérone	9 SA	SHO	G → FCS	Sous clavière	D	?	ND	HBPM puis AVK
Cas 2	33	aGnRH+FSH+HC G	9 SA	SHO	GG	Sous clavière	G	?	ND	Héparine
Waterstone (239)	29	FSH+HCG	J16 post HCG	SHO SOPK	G → FCS	Cérébral		/	?	Héparine puis AVK
Ayhan (240)	31	(HMG+HCG)	J13 post HCG	SHO SOPK	Non	Jugulaire	G	KT central	ND	Héparine puis Warfarine
Vauthier-Brouzes (6)	30	aGnRH+HMG+HC G + progestérone	22SA	SHO	G → MFIU à 29 SA	Jugulaire axillaire, sous clavière	G	Endométriose	Négatif	Héparine puis AVK puis Héparine
Bachmeyer (241)	38	aGnRH+HMG+HC G	7SA	SHO	G	Jugulaire	D	/	Négatif	Héparine + HBPM
Thill (242) Aurousseau (243)	30	Pas de détail	J2 post transfert	Non	?	EP		Chirurgie : pelvipéritonite	Négatif	Héparine
El Kouri (244) Cas 1	32	FSH	8SA	SHO	G	Jugulaire	G	/	ND	?
Cas 2	28	HMG	8 SA	SHO	G	Jug+sous clav	D	/	ND	?
Hignett (245)	35	aGnRH+HMG+HC G	J39 post transfert	SHO	GG	Jug+sous clav	D	/	AT PC PS -	Héparine
Hulinsky (246)	27	aGnRH+HMG+HC G	J 37 post transfert	SHO SOPK	G	Jug+ sous clav	D	/	Négatif	HBPM



## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Kligman (247)	28	aGnRH+FSH+HM G + HCG	J9 post transfert	Non	GG	Iliaque fémorale	G	Atcd flx	Déficit AT	Héparine puis warfarine
Laprevote- Heully (248)	37	aGnRH+HMG + HCG	J20 post transfert	SHO	GG	Jug+sous clav	G	/	Négatif	Héparine puis HBPM
Chleir (233)	34	Clomifène+ HCG	7 SA	Non	G	Jugulaire	D	/	Négatif	Héparine
Hollemaert (249)	25	Pas de détail	J18 post transfert	SHO	G	Humérale, axillaire, sous clavière, jugulaire	D	Atcd flx	FVL +/-	Héparine puis HBPM
Horstkamp (250)	24	aGnRH+HMG +HCG	8SA	SHO	GG	Jugulaire	D	/	FVL+/-	Héparine
Moutos (251)	23	aGnRH+FSH+HC G	4 SA	SHO	GG	Jugulaire Céphalique	D+G D	?	Négatif	Héparine
Stewart (252)										
Cas 1	34	aGnRH+FSH+HC G	7SA	SHO Non	G	Axillaire	G	Obésité	Négatif	Héparine IV puis SC Héparine IV puis SC
Cas 2	34	CO 1 mois puis aGnRH+FSH+HC G	6 SA	Non	G	Jug+sous clav+ céphalique	G	Atcd flx EP	Negatif	Héparin + Warfarine
Cas 3	35	CO 1 mois puis aGnRH+FSH+HC G	J21 post transfert	Non	GEU+ GIU	Sous claviere	D	Chirurgie GEU	ND	
Ellis (253)	28	aGnRH+HMG +HCG	J20	SHO	GG	Jugulaire	D+G	/	FVL homozygote	Uf héparine puis HBPM
Bettahar- Lebugle (254)	29	aGnRH+FSH+HC G +Progestérone	9 SA	Non	G	Jug+sous clav	D	Pression du cou lors trajet en voiture	Négatif	Héparine SC
Brechmann	29	Pas de détail	5 SA	/	G→ FCS	Bras, sous clav,	D	Tabac	Déficit PS FVL	Streptokinase après

Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

(255)						axillaire cave Jugulaire	D+G	immobilisation Atcfs Familiaux		FCS et filtre cave
Lamon (256)	33	aGnRH (pas + de détail)	9 SA	SHO	G	Jug+sous clav Cave	D	/	Négatif	Héparine puis HBPM
Ludwig (257)	35	aGnRH+HMG	J8 HMG	Non	Non	Tibial postérieur	D	/	FVL +/-	AVK
Ricardo-Loret (258)										
Cas 1	35	aGnRH+FSH+HC G	J20	SHO	G	Jug+sous clav	G	/	Négatif	Héparine
Cas 2	29	aGnRH+FSH+HC G	J24	SHO	G	Sous clavière	G	/	Négatif	Héparine
Schanzer (259)	34	aGnRH+FSH+HC G	6SA	SHO	GG	Jugulaire	G	/	Négatif	Héparine IV puis SC
Sobande (260)	37	HMG+HCG	16 SA	SOPK SHO	GGG→ FCS à 19 SA	Fémorale	G	?	ND	Héparine
Tang (261)	34	aGnRH+HMG+HC G + progesterone	J 23 post transfert	SHO	G→ IVG	Fémoral, iliaque, cave Cérébral	G	/	Négatif	Héparine
Arya (262)										
Cas 1	30	Pas de détail	8 SA	SOPK+ SHO	GG	Jug+sous clav axillaire +EP	D	/	Négatif	Héparine

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Cas 2	24	Pas de détail	9 SA		GG	Jug+sous clav	D		FVL+/-	Enoxaparin
Cas 3	30	Pas de détail	8 SA		GG	Jug+sous clav	D		FIIL+/- Def PS	UFH
Cas 4	29	Pas de détail	10 SA		GG	Jug	D		Négatif	Tinzaparin
Cas 5	32	Pas de détail	7 SA	SOPK SOPK SOPK+ SHO	G	Jug	G		Négatif	Tinzaparin
				SOPK+ SHO						
Belaen (263)	31	aGnRH+HMG+HC G	4 sem post transfert	SHO	GG	Jug	G	/	Négatif	HBPM (fraxiparine)
Tavmergen (264)	25	aGnRH+HMG+HC G	9 SA	SHO	GG	Jug + sous clav EP	D+G	/	ND	HBPM
Thomas (265)	31	aGnRH+FSH+HC G	J14 post transfert	Non	G → FCS à 24 SA	Jugulaire	D	Atcd Flx Déficit connu PS	Déficit PS	HBPM
Hirano (266)	28	HMG+HCG + Dydrogestérone	17 SA	Non	G	Jugulaire → extension sous clavière	G	/	ND	Héparine IV puis SC
Vázquez (267)	31	FSH + Progestérone	8SA	Non	GG	Jugulaire	D+G	?	FVL FIIL	HBPM
Berker (268)	32	aGnRH+HMG+HC G + Progestérone	13 SA	SHO	GG	Jugulaire	G	/	Négatif	Héparine puis enoxaparine
El Haddad (269)	27	Pas de détail	?	SHO	?	Jugulaire	D	?	?	?
Jesudason (270)	26	Pas de détail	9 SA	SHO SPO	GG	Jugulaire D puis extension G + axillaire	D+G	Kt jugulaire Infection ?	ND	HBPM Antibiotiques

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

McGowan (271)	30	aGnRH+FSH	J23 puis 5 sem après	Non	GG	Fémorale Jugulaire, axillaire, humérale céphalique	G D	/	FVL+/- FIIL+/-	Récidive de la thrombose malgré HBPM
Ou (218)	29	aGnRH+FSH+HC G + progestérone	J20 post transfert	SHO SOPK	GGG→ G	Cérébral : sinus sagittal sup	/	/	Négatif	Urokinase + thrombectomie puis héparine, HBPM
Ulug (272)	29	aGnRH+HMG+HC G + progestérone	8SA	Non	GG	Jugulaire	D+G	/	Négatif	Héparine IV puis SC
Chang (273)	32	FSH+HCG	J 9	SHO	GG	Jug+sous clav J14 extension Jug Gauche	D G	/	Négatif	Héparine Fausse couche après 2 <sup>ème</sup> épisode
Alexopoulo (274)	30	aGnRH+FSH+HC G	J40 post transfert	SHO	?	Hépatique Cave	/	Thrombocytémie essentielle	FVL	énoxapariné + hydroxyurée
Jirsová (275)	?	Pas de détail	2 <sup>ème</sup> trim	SHO	G	Pas de détail	?	?	?	?
El-Ghazali (276)	23	Pas de détail	4 SA	SHO	GG	Jug+sous clav	G	/	Négatif	HBPM
Mancuso (277)	30	aGnRH+FSH+HC G + progestérone	6 SA	Non	GGGG	Cérébrale		/	Négatif	IMG HBPM
Rao (219)	32	aGnRH+FSH+HM G +HCG+ Progestérone	8 SA	SHO	G	Jug+sous clav	G	/	Négatif	HBPM
Bedarida (278)	35	Pas de détail	13 SA	SHO	G	Jugulaire	G	/	Négatif	énoxaparine
Chan (279) Cas 1	?	Pas de détail	12 SA	Non		Jugulaire	G	Tumeur ovarienne borderline	Négatif	Anticoagulant

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Cas 2	?	Pas de détail	9 SA	SHO		TVS cou → jug + sous clav	D		Négatif	Daltéparine
Cupisti (280)	35	Pas de détail	J 30	SHO	GG → IMG	Jugulaire Extension II sous clav D et jug G	D G	Atcd flx	MTHFR+/-	Héparine puis nadroparine
Ergas (281)										
Cas 1	29	Pas de détail	J15	SHO	G → FCS	Jug+axillaire	D	Atcd flx	FVL +/+	Héparine puis enoxaparine
Cas 2	35	Pas de détail	5 SA	SHO		Jug+sous clav	D+G	Atcd flx	FVL +/-	Enoxaparine
Kitao (282)	28	aGnRH protocole long ...	12 SA	SHO	G → IVG	Jug+sous clav	G	/	Déficit AT	Héparine antibiotiques +
Sinha (283)	34	Pas de détail	10 SA	SHO SOPK	G	Jugulaire	D	ND	ND	HBPM
Edris (284)	38	AGnRH+FSH+HC G	J7	SHO	Non	TV Cérébrale		Surpoids	Négatif	Héparine +HBPM
Kinori (285)	38	Pas de détail	11 SA	SHO	G	Jug+ sous clav	G	/	ND	Enoxaparine
Raw (286)	30	Pas de détail	7 SA	SHO	GG	Jugulaire	D	?	ND	HBPM
Alasiri (287)	26	CO 21 jours AGnRH +FSH +HCG+ Progestérone	J 18 post transfert	SHO	GG	Sous clavière jugulaire	G	CO	Négatif	Tinzaparine
Lee (231)	36	Clomifène 3 cycles	/	Non	?	OVCR droite	/	/	ND	Corticothérapie
Leibman (288)	31	Pas de détail	7 SA	SHO	G	Jugulaire	D		Négatif	HBPM

Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Chipwete (289)	37	Pas de détail	8 SA	SHO	G	Jug+sous clav	G	/	ACC Lupus	HBPM
Salomon (290) Cas 1		Pas de détail	Post transfert					?	4 femmes FVL+/-	Pas de détail
Cas 2	31		J49	SHO	G	Jug+sous clav	D			
Cas 3	31		J42	SHO	GG	Jug+sous clav + bras	D			
Cas 4	22		J33	SHO	G	Jug+sous clav	G			
Cas 5	31		J45	SHO	GG	Jug+sous clav + bras	G			
	27	J36	SHO	G	Jug+sous clav + cave	D+G				
Santoro (232)	31	Clomifène + HCG	J12 post transfert	SHO	Non	Cérébral		/	FIIL+/-	HBPM puis anticoagulation orale
Seong (291)	34	aGnRH puis IVF	J25	SHO	GG	Jugulaire+ sous clavier+brachio-céphalique	D	/	Négatif	HBPM
Dorais (292)	33	CO + aGnRH+ FSH + HMG+HCG	J 11	Non	Non	Mésentérique		obésité	Négatif	Héparine
Gong (293)	31	Protocole long	J43	SHO	G	Jugulaire+ sous clavier+brachio-cephalique	D	/		HBPM
Man (294)	42	aGnRH+F SH+LH HCG + Progestérone	J18	SHO	G → FCS	Cérébrale	D	/	Négatif	HBPM
Vonnák (295)	36	aGnRH (ICSI)	?	?	GG	Jugulaire	D			HBPM

**Légende :** Jug= Jugulaire ; aGnRH =agoniste GN-RH ; SHO =syndrome d'hyperstimulation ovarienne ; SOPK=syndrome des ovaires polykystiques ; FVL+/-= mutation du facteur V Leiden homozygote; FVL+/- = mutation du facteur V Leiden hétérozygote ; FIIL+/- = mutation du facteur II Leiden hétérozygote ; HBPM = héparine de bas poids moléculaire

G=grossesse unique ; GG= grossesse gémellaire ; GGG= grossesse triple ; GGGG= grossesse quadruple ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; flx : familiaux ; SA : semaines d'aménorrhée ; GEU : grossesse extra utérine ; GIU : grossesse intra utérine ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; KT : cathéter ; MI : membres inférieurs

## **2.3 Quel est le risque de thrombose artérielle chez la femme en âge de procréer ?**

Le risque global de thrombose artérielle chez la femme en âge de procréer est faible, mais il s'agit d'événements potentiellement graves, source de décès et de handicap. Dans une étude au moins, la mortalité de cause artérielle chez les femmes de 25 ans à 29 ans est supérieure à la mortalité de cause thrombo-embolique veineuse, alors que l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux est supérieure à celle des événements artériels (296). Les décès rapportés en cours d'AMP étaient associés à des thromboses artérielles. Le risque peut être accru par certains facteurs, plus fréquents ou spécifiques de la femme jeune, associés parfois à la grossesse ou à l'utilisation de traitements hormonaux (297,298).

### **2.3.1 Données épidémiologiques hors AMP**

#### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

##### **2.3.1.1 Estimation de la prévalence et de la mortalité par thrombose artérielle**

Les thromboses artérielles les plus fréquentes chez la femme jeune sont les infarctus du myocarde (IDM) et les infarctus cérébraux (IC). Elles sont 3 fois à 4 fois moins fréquentes que les thromboses veineuses chez la femme jeune mais il s'agit d'événements potentiellement plus graves.

##### **Infarctus du myocarde chez les femmes en âge de procréer**

L'incidence de l'IDM chez les femmes en âge de procréer est estimée à 5 à 10 / 100 000 femmes années. Avant l'âge de 35 ans la survenue d'un IDM est très rare (299-301) (Tableau 15). Dans une étude réalisée en Grande Bretagne, la prévalence des cardiopathies ischémiques était proche de 0,2 % chez les femmes âgées de 30 ans à 45 ans (302). Selon les tables de mortalité publiées par l'INSERM, en 2005, le taux de mortalité chez les femmes âgées de 15 ans à 44 ans en France, par cardiopathie ischémique était de 0,8 pour 100 000 ([www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html)).

---

**Tableau 15 : Incidence (IC 95%) du 1<sup>e</sup> IDM chez les femmes en âge de procréer pour 100 000 femmes/années (299-300)**

Age	Petitti (299)	Gentil (300)	Lidegaard (301)	
	États-Unis 1991 - 1994	Dijon 2001-2006	Danemark 1995-2009	
15 – 19	0,6 (0,1 – 1,6)		0.4	RR 0.01 (0.01-0.02)
20 – 24	0,2 (0,0 – 0,7)	0,0 (0,0 – 1,4)	0.7	0.02 (0.01-0.03)
25 – 29	1,6 (0,7 – 3,1)		2.2	0.06 (0.04-0.08)
30 – 34	1,5 (0,7 – 2,8)	3,2 (0,1 – 17,9)	5.0	0.15 (0.12-0.18)
35 – 39	5,3 (3,8 – 7,3)	7,3 (0,9 – 26,2)	12.2	0.36 (0.31-0.41)
40 – 44	18,4 (15,5 – 21,8)	21,1 (7,7 – 45,9)	25.4	0.71 (0.64-0.80)
Global	5,0 (4,4 – 5,9)			

### Incidence et pronostic des accidents vasculaires cérébraux

- *Incidence globale.* Moins de 5 % des AVC surviennent chez des personnes âgées de moins de 45 ans.

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est faible chez la femme en âge de procréer, d'environ 11 pour 100 000 par an (299-301).

Globalement, les infarctus cérébraux et les accidents ischémiques transitoires représentent environ 80 % des AVC, les hémorragies cérébrales et méningées environ 20 % dans les 2 sexes. Chez le sujet jeune, les hémorragies sont en cause dans environ 30 % des AVC ; les hémorragies méningées sont un peu plus fréquentes chez la femme (303).

Les études de population apportant des données sur les différents sous-types d'AVC de la femme jeune sont relativement peu nombreuses. Dans l'une des séries de la littérature, l'incidence des infarctus cérébraux était similaire à celle des hémorragies chez les femmes âgées de 15 ans à 29 ans et inférieure à celle des hémorragies dans la tranche 30 ans à 39 ans, la tendance s'inversant ensuite (Tableau 16) (299).

- *Pronostic.* Le risque de récurrence d'AVC chez le sujet jeune est considéré comme faible, le risque annuel variant entre 0,5 % et 3,4 %. La majorité des études portent sur des effectifs faibles, avec des durées moyennes de suivi variant entre 2,2 ans et 17,7 ans (304-310). Le



risque de récurrence d'infarctus cérébral athérombotique était de 9,4% à 5 ans dans le registre finlandais d'Helsinki portant sur 807 patients âgés de moins de 50 ans, suivis pendant 5 ans et le risque de récurrence chez les femmes était de 3,4 % (1,3-5,5) à 1 an, 8,8 % (5,3-12,2) à 5 ans (310).

Chez les sujets jeunes, le pronostic fonctionnel après un infarctus cérébral ne semble pas plus sévère chez la femme que chez l'homme, à la différence de ce qui est observé dans les tranches d'âge plus élevée (311,312). De même, la mortalité paraît similaire avant 45 ans dans les 2 sexes, alors que chez les sujets plus âgés, elle est plus élevée chez la femme (297). Globalement, le pronostic fonctionnel est meilleur et la mortalité plus faible que chez le sujet âgé, proche de 5 % à 1 an (308,310). En France, la mortalité déclarée de cause cérébrovasculaire, tous types d'AVC confondus, chez les femmes de 15 ans à 44 ans en France était de 1.6/ 100 000 en 2005 ([www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html)).

**Tableau 16 : Incidence (IC 95%) du 1<sup>e</sup> AVC chez les femmes en âge de procréer**

Age (ans)	Petitti (299) États-Unis, 1991-1994 1 <sup>e</sup> infarctus cérébral	Gentil (300) Dijon 2001-2006 1 <sup>e</sup> AVC	Lidegaard (301) Danemark 1995-2009
15 – 19	0,6 (0,1-1,6)		3,4 RR 0,05 (0,04-0,06)
20 – 24	1,8 (0,8-3,4)	5,1 (2,6-2,9)	5,6 0,07 (0,06-0,09)
25 – 29	2,7 (1,5-4,5)		10,5 0,16 (0,13-0,18)
30 – 34	3,3 (2,1-4,9)	25,6 (11,1-50,5)	15,4 0,26 (0,23-0,30)
35 – 39	4,8 (3,3-6,5)	32,7 (14,9-62,0)	23,3 0,40 (0,36-0,44)
40 – 44	16,2 (13,4-19,4)	24,6 (9,9-50,7)	39,2 0,65 (0,59-0,7)
Global	5,1 (4,6-6,1)		

Globalement, le risque et la mortalité par infarctus cérébral ou par IDM chez les femmes en âge de procréer sont faibles. Le risque avant l'âge de 30 ans est inférieur à celui de la tranche d'âge de 30 ans à 45 ans. L'identification des facteurs de risque et de leur rôle est importante afin d'envisager des mesures préventives éventuelles.

### 2.3.1.2 Facteurs de risque et causes de thrombose artérielle

#### 2.3.1.2 1 Facteurs de risque et causes non spécifiques

L'identification des facteurs de risque d'infarctus cérébral chez l'adulte jeune est basée essentiellement sur des études hospitalières, moins fréquemment sur des données d'études de populations ou de cohortes (310,313-315).

### **2.3.1.2.1.1 Facteurs de risque classiques**

Les facteurs de risque les plus fréquemment identifiés chez les sujets de moins de 45 ans sont la dyslipidémie, le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'obésité (310,316). La proportion de sujets jeunes ayant eu un AVC et ayant des facteurs de risque vasculaire classiques augmente avec l'âge ; elle est moins élevée chez la femme que chez l'homme dans la plupart des études (310, 314-318). L'exposition aux œstrogènes a par ailleurs été associée à un effet cardioprotecteur (319).

Le tabagisme est un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral chez le sujet jeune (OR 2,6 ; IC 95% 1,9-3,6) mais n'augmente pas le risque de syndrome coronaire aigu (320). Il a, en outre, été montré chez la femme jeune une augmentation du risque d'infarctus cérébral avec l'intensité de la consommation tabagique ; l'odds ratio variant de 2,2 (IC 95% 1,5-3,3) pour une à 10 cigarettes par jour à 9,1 (IC 95% 3,2-26,0) pour 40 cigarettes par jour ou plus (320). Le risque persiste entre 3 ans et 5 ans après l'arrêt de l'exposition (321).

### **2.3.1.2.1.2 Alcool, toxiques**

La prise de substances telles que l'alcool, les amphétamines, des drogues illicites sont des facteurs de risque importants et avérés d'accident artériels chez le sujet jeune dont la prévalence semble augmenter au cours du temps (316). Le contrôle de ces facteurs de risque constitue un pré-requis chez les patientes débutant une AMP (313,317).

### **2.3.1.2.1.3 Migraine**

La migraine touche environ 12 % de la population ; elle est 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Elle est considérée depuis de nombreuses années comme un facteur de risque d'infarctus cérébral, en particulier chez la femme jeune, les relations entre migraine et AVC étant complexes et le mécanisme de cet excès de risque restant mal connu (322). Certaines études, dont une large étude de cohorte, avaient aussi conclu à un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès vasculaire (323).

Une première méta-analyse a confirmé cet excès de risque associé à la migraine, le risque d'infarctus cérébral étant multiplié par 2 et significatif pour la migraine avec et sans aura (2,16 pour la migraine en général, 2,88 pour la migraine avec aura, 1,56 pour la migraine sans aura) (324).

Une méta-analyse récente a conclu à un risque d'infarctus cérébral multiplié par 2 en cas de migraine avec aura seulement (2,16 ; 1,53-3,03) ; le risque étant plus élevé chez la femme, en particulier chez la femme de moins de 45 ans (RR = 3,7; IC 95% 2,2-6,0) ; en cas de contraception orale (RR = 7,0; IC 95% 1,5-32,7) ou de tabagisme (9,0 ; 4,2-19,3) (325).

En revanche, cette méta-analyse n'a pas montré d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde (8 études; RR = 1,1; 0,95-1,3) ou de décès vasculaire (5 études; 1,0; 0,8-1,3). Une seule étude a porté sur migraine avec et sans aura et risque d'infarctus du myocarde ou de décès vasculaire; le risque était multiplié par 2 (infarctus du myocarde, 2,0; 1,3-3,3- décès vasculaire, 2,3; 1,2-4,5). Ces dernières données demandent à être confirmées.

Malgré l'augmentation du risque relatif, on peut souligner que le risque absolu d'infarctus cérébral chez la jeune femme migraineuse est faible.

#### **2.3.1.2.1.4 Syndrome des antiphospholipides**

La présence d'anticorps antiphospholipides est considérée comme l'un des principaux facteurs de risque biologiques acquis. Les thromboses artérielles, en particulier les infarctus cérébraux, font partie des complications majeures du syndrome des antiphospholipides (326). À l'inverse, le risque de thrombose artérielle chez les patients ayant des anticorps antiphospholipides dans la population générale est mal connu. Deux études ont conclu à un risque accru d'infarctus cérébral ou d'infarctus du myocarde dans une population non sélectionnée de femmes jeunes (327,328). Dans une étude multicentrique récente l'étude RATIO, portant sur des femmes de moins de 50 ans, hospitalisées pour un premier infarctus du myocarde (n = 203) ou infarctus cérébral (n = 175), un anticoagulant circulant était détecté dans 17 % des cas d'infarctus cérébral (OR 43,1; IC 95 % 12,2-152,0), 3 % des cas d'infarctus du myocarde (OR = 5,3 ; 1,4 - 20,8) versus 0,7 % des témoins (n = 628) (329). Le risque était accru en cas de contraception orale (OR 21,6; 1,9 - 242,0 pour l'infarctus du myocarde; 201,0 ; 22,1-1 828,0 pour l'infarctus cérébral) ou de tabagisme actif (OR = 33,7; 6,0-189,0 pour l'infarctus du myocarde; 87,0; 14,5-523,0 pour l'infarctus cérébral). La présence d'anticorps anti $\beta$ 2GP1 était associée à un risque d'infarctus cérébral multiplié par 2 (2,3; 1,4-3,7) alors que le risque d'infarctus du myocarde n'était pas modifié. La présence isolée d'anticorps anticardioline n'augmentait pas le risque cardiovasculaire. Ces résultats suggèrent que, bien que sa prévalence soit faible dans la population générale, la présence d'un anticoagulant circulant serait un facteur de risque important de thrombose artérielle, en particulier d'infarctus cérébral chez la femme jeune.

### **2.3.1.2.1.5 Lupus**

Le lupus est une maladie de système dont la prévalence est estimée à 40 pour 100 000 habitants en Europe du nord (330). Son pronostic est sévère puisqu'un patient sur six dont le diagnostic de lupus est posé à l'âge de 20 ans ou avant décèdera avant l'âge de 35 ans (331). Les causes de décès sont multiples, notamment thrombotiques par la présence d'un SAPL qui dans ce cas pourrait être plus thrombogène qu'un SAPL primaire (332). Ainsi le lupus serait associé à une surmortalité cardiovasculaire notamment par IDM (risque multiplié par 16) et à une majoration du risque cardiovasculaire global (multiplié par 8 au moins) (333-335). L'influence des hormones féminines sur la survenue et l'évolution de cette maladie est majeure puisque le sex-ratio est de 9 femmes pour 1 homme, le pic de survenue culmine lorsque les femmes sont en âge de procréer et la fréquence des poussées diminue après la ménopause (336). Cependant il convient de noter qu'il n'a pas été mis en évidence de majoration du risque de poussée chez les patientes lupiques prenant une contraception orale (337,338). Ainsi, si la prise d'oestroprogestatif induit un risque de développer un lupus, en revanche, chez les patientes présentant déjà la maladie, l'impact des oestroprogestatifs pourrait être faible. Mais l'impact de doses élevées d'œstrogène est plus incertain. Deux petites études rétrospectives (incluant aussi des SAPL) se sont intéressées au risque de complications en cas d'AMP chez des patientes lupiques (339,340). Aucun cas de thrombose artérielle n'a été constaté chez ces 38 patientes. Les taux de poussées lupiques et de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ne semblaient pas différents de ceux constatés chez les patientes lupiques non enceintes ou enceintes non stimulées (339). Il convient bien entendu de nuancer la portée de ces résultats par la faiblesse des effectifs, le caractère rétrospectif de ces études et le fait que ces femmes présentaient une maladie stable, certaines ayant même un traitement de fond préventif. Lorsque le lupus est stable et qu'un traitement approprié a été prescrit le risque de complication thrombotique lié à l'AMP ne semble pas majeur (330).

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause dans les infarctus cérébraux survenant au cours d'un lupus, le plus fréquent étant lié à la présence d'anticorps antiphospholipides associés au lupus dans environ 40 % des cas (326).

### **2.3.1.2.1.6 Causes non spécifiques**

Les causes d'infarctus cérébral sont multiples. L'athérome intra- et extracrânien, la pathologie des petites artères et la fibrillation auriculaire sont rares dans cette tranche d'âge. Les infarctus cérébraux de cause indéterminée sont plus fréquents chez le sujet jeune

(309,313). Pour la plupart des causes classiques d'AVC du sujet jeune (cardiopathies emboligènes, dissections par exemple), il n'y a pas de différences liées au sexe. En revanche, certaines affections rares (pathologies autoimmunes telles que le lupus systémique, le syndrome de Sneddon, le syndrome de Susac, la maladie de Takayashu ; maladies de la paroi artérielle, telles que la dysplasie fibromusculaire) sont plus fréquentes chez les femmes jeunes.

**Les cardiopathies emboligènes** sont des situations à risque accru de thromboses artérielles, notamment d'infarctus cérébral. Une association entre infarctus cérébral de cause indéterminée et présence d'un foramen ovale perméable (FOP) a été montrée chez le sujet jeune depuis plusieurs années (341,342). Toutefois, la nature du lien entre cette anomalie cardiaque fréquente et la survenue d'un infarctus cérébral est incertaine (343). La prévalence du FOP est d'environ 20 % dans la population générale. Dans une méta-analyse portant sur neuf études cas-témoins, les patients de moins de 55 ans ayant un infarctus cérébral avaient un OR de 3,1 d'avoir un FOP (342). L'association paraît plus forte en cas d'anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) associé au FOP, en cas de FOP de grande taille ou de shunt massif. Toutefois, 2 études longitudinales récentes n'ont pas montré d'augmentation du risque de premier infarctus cérébral chez les sujets ayant un FOP, avec ou sans ASIA (344,345). Il n'a pas non plus été montré d'augmentation du risque de récurrence après un infarctus cryptogénique en cas de FOP, chez des patients recevant des antiplaquettaires ou des anticoagulants oraux en prévention secondaire. Seule l'étude FOP-ASIA a montré une augmentation du risque de récurrence chez des patients de moins de 55 ans, traités par aspirine, en cas de FOP associé à un ASIA (346). Le mécanisme des infarctus cérébraux associés à un FOP est incertain et probablement non univoque. L'embolie paradoxale est le principal mécanisme invoqué, mais elle est en pratique difficile à prouver.

**Dissections artérielles.** Si les dissections artérielles sont une cause rare d'infarctus du myocarde en dehors de la grossesse, il s'agit de l'une des causes les plus fréquentes d'infarctus cérébral du sujet jeune (313,347). Elles sont souvent extra-crâniennes et affectent davantage les artères carotides que les artères vertébrales (313,349). Les dissections des artères cervico-encéphaliques sont responsables d'environ 2 % des infarctus cérébraux ; elles constituent une des causes majeures d'infarctus de l'adulte jeune (25 % des infarctus des sujets de moins de 45 ans). Les dissections des carotides surviennent préférentiellement chez les sujets jeunes, avec un pic vers l'âge de 40-45 ans. Elles touchent les 2 sexes, avec une légère prédominance masculine. Les dissections cervicales sont habituellement classées en traumatiques et spontanées. Toutefois, les traumatismes décrits sont souvent mineurs ou trop banals pour expliquer à eux seuls la dissection. D'autres facteurs

(génétiques, infectieux, etc.) sont décrits. L'étiopathogénie des dissections reste en fait mal connue (350).

Le risque de récurrence est essentiellement précoce avec survenue de dissections souvent multiples. En revanche le risque à plus long terme semble plus modeste de 0,3 % à 3,4 % par an (313).

### 2.3.1.2.2 Facteurs de risque et causes spécifiques à la femme en âge de procréer

#### 2.3.1.2.2.1 Contraception orale et thrombose artérielle

La prise d'une contraception orale oestroprogestative (CO) est associée à un sur-risque global d'événements artériels par rapport aux femmes du même âge sans différence statistiquement significative selon que le progestatif est de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération, à la différence de ce qui est observé pour le risque de thromboses veineuses (134,351,352).

**Contraception et risque d'infarctus du myocarde.** Chez la femme jeune, 12,7 % des IDM pourraient être attribuables aux CO (353). Le risque de thrombose artérielle est augmenté de façon importante en cas de facteurs de risque cardiovasculaires associés comme le tabagisme et l'hypertension artérielle par exemple qui pourraient multiplier le risque d'IDM par 20 et 10 respectivement (351,354-356). Les études réalisées par l'OMS dans les années 90 en Europe chez des femmes âgées de moins de 44 ans, ont retrouvé une association forte entre CO et le risque d'IDM (OR 5,0 ; IC 95% 2,5-9,9) chez les utilisatrices de CO (354,355). Si l'excès de risque d'IDM était faible avant l'âge de 35 ans (3 / 1 000 000 FA), il devenait important après l'âge de 35 ans chez les femmes fumeuses (excès de risque attribuable: 400 / 1 000 000 FA).

Des travaux plus récents, notamment des méta-analyses et des études en population générale ont nuancé les résultats de ces études anciennes réalisées au sein de populations présentant de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire associés, notamment le tabagisme (353,357-359). Globalement, ces études ne retrouvent pas d'association entre CO et IDM. Il est intéressant de noter que les études épidémiologiques en population générale retrouvent des associations beaucoup moins fortes que les études cas/témoins menées à l'hôpital, réalisées auprès de populations présentant davantage de facteurs de risque associés, ces derniers n'étant pas forcément bien contrôlés en analyse multivariée.

**Contraception et risque d'artériopathie des membres inférieurs.** Du point de vue du risque d'artériopathie des membres inférieurs (AOMI), dans l'étude cas/témoins RATIO, réalisée aux Pays-Bas chez des femmes âgées de moins de 50 ans, il a été mis en évidence un excès de risque d'AOMI lié à l'utilisation de CO: OR = 3,8 ; IC 95% 2,4-5,8 (360). Ce risque était proportionnel à la quantité d'œstrogènes contenue dans le CO et il existait un effet synergique tabagisme/CO: OR (T+CO): 35,9 ; IC 95% 13,5-95,9 vs OR (T+/ CO-): 6,1 ; IC 95% 1,5-25,0] et OR (T-/CO+): 19,1 ; IC 95% 7,2-20,5.

**Contraception et risque d'accident vasculaire cérébral.** La contraception oestroprogestative fortement dosée en œstrogènes ( $\geq 50 \mu\text{g}$ ) multiplie par un facteur 4 le risque d'AVC (infarctus, hémorragies cérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes); le risque est plus faible en cas de contraception faiblement dosée en œstrogènes (risque d'infarctus cérébral, après ajustement sur les autres facteurs de risque vasculaire, multiplié par 2). Dans l'étude de cohorte danoise récemment publiée par Lidegaard et al portant sur plus d'un million et demi de patientes suivies pendant 15 ans, le risque d'infarctus cérébral était multiplié par 1,4 à 2,2 pour les pilules faiblement dosées en éthinyloestradiol ( $30 \mu\text{g}$  à  $40 \mu\text{g}$ ) et par 0,9 à 1,5 pour les pilules très faiblement dosées, sans différence statistiquement significative liée au type de progestatif (301). À la différence de ce qui est observé pour les thromboses veineuses, le risque d'infarctus cérébral est donc globalement similaire pour les pilules de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération et pour la drospirénone. L'analyse des différentes études publiées montre un OR de 1,8 (IC 95% 1,2-2,8) pour le risque d'accident ischémique cérébral (352). L'augmentation est plus importante avec les CO contenant un progestatif de 1<sup>e</sup> génération qu'avec les CO contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération mais il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les progestatifs de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération.

Compte-tenu de la très faible incidence des infarctus cérébraux dans cette tranche d'âge, le risque attribuable aux contraceptifs oraux et l'excès de risque absolu sont très faibles (de l'ordre de quatre infarctus cérébraux additionnels pour 100 000 femmes sans facteur de risque par an) ; il est notablement accru par la présence d'autres facteurs de risque : hypertension artérielle, tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, obésité, migraine, en particulier avec aura, et peut-être thrombophilie (Tableau 17). Les progestatifs purs microdosés ne semblent pas augmenter le risque d'infarctus cérébral (153,158,301).



## Tableau 17. Facteurs majorant le risque d'AVC en cas de contraception orale

---

### Type de contraceptif:

- Dose élevée d'œstrogènes
- Œstrogènes versus progestérone

### Facteurs de risque classiques

- Hypertension artérielle
- Hyperlipidémie
- Obésité
- Âge (> 35 ans)
- Tabagisme
- Migraine avec aura

### Thrombophilies héréditaires

- FV Leiden
- Prothrombine G20210A
- MTHFR C677T
- F13A1 Tyr204Phe

### Anticorps antiphospholipides

---

Le risque d'infarctus cérébral et d'IDM lié à la CO est majoré en présence d'un anticoagulant circulant (voir 2.1.4 Syndrome des antiphospholipides et 2.1.5 Lupus). La prise d'une contraception orale et le tabagisme augmentaient nettement le risque d'infarctus cérébral (OR 201,0; IC 95% 22,1-1828,0 et 87,0; 14,5-523,0 respectivement) et d'IDM (OR à 21,6; IC 95 % 1,9-242 et OR 33,7; 6,0-189,0 respectivement) (329).

En conclusion, le risque de thrombose artérielle en cas d'utilisation de CO est inférieur au risque de thrombose veineuse. Dans la population des femmes jeunes l'excès de risque reste faible, notamment en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaires associés. Il augmente de façon statistiquement significative avec le tabagisme et la présence d'anticoagulant circulant. Ainsi, en cas d'antécédents de thrombose artérielle ou en présence de multiples facteurs de risque cardiovasculaires (âge supérieur à 35 ans et tabagisme actif notamment) il est recommandé de ne pas prescrire d'œstroprogestatifs oraux et d'utiliser un autre moyen de contraception (353).



### 2.3.1.2.2 Grossesse et thrombose artérielle

Au cours de la grossesse, les risques d'AVC, d'IDM et de thrombose artérielle des membres sont très faibles et surviennent généralement chez des femmes présentant un terrain particulier : valvulopathies, valves cardiaques mécaniques, syndrome des antiphospholipides (347).

**Grossesse et risque d'IDM.** Le risque d'IDM est voisin de 5 pour 100 000 accouchements dans les études les plus récentes, la mortalité maternelle est comprise entre 5 % et 7 % et la mortalité fœtale est proche de 10 % (Tableau 18) (361,362).

**Tableau 18 : Incidence (IC 95%) des IDM au cours de la grossesse et du post-partum**

Étude	Pays, année	Type d'étude	Mesure	Taux / 100 000
Petitti (299)	États-Unis, 1991-1994 (Californie)	Registre d'hospitalisation HMO	Incidence IDM / accouchement	1,5
Lander, Obst Gyn 05	États-Unis, 1991-2000 (Californie)	Registre hospitalier	Incidence IDM / accouchement	2,7
James (362)	États-Unis 02-03	Registre hospitalier national	Incidence IDM / accouchement	6,2 (3,0 – 9,4)

Ces chiffres de mortalité publiés en 2006 sont plus faibles que ceux retrouvés antérieurement, contrairement à l'incidence qui a tendance à augmenter. Ils reflètent à la fois l'amélioration des prises en charges thérapeutiques et les modifications des techniques diagnostiques. Par rapport à une population du même âge non enceinte, la grossesse augmente le risque d'IDM par un facteur 4 environ et cet excès de risque concerne essentiellement les femmes âgées de plus de 30 ans dans la période de l'accouchement et du post-partum (348,363,364). Outre l'âge de la mère (par rapport à une femme de 20 ans, l'augmentation de risque devient statistiquement significative après l'âge de 30 ans ; après 35 ans l'odds ratio est supérieur à 16,0), les facteurs de risque d'IDM sont la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, notamment le tabagisme (OR 8,4 ; IC 95% 5,4-12,9), ainsi que l'hyperlipémie et les antécédents familiaux d'IDM (361,362). Dans la moitié des cas, l'IDM serait lié à un athérome avec rupture de plaques. Plus rarement, mais plus spécifiquement à ce type d'IDM, une dissection artérielle, un spasme vasculaire ou un état d'hypercoagulabilité sont évoqués comme mécanismes potentiels (347,348,361).

---

**Grossesse et risque d'infarctus cérébral**

*Incidence des infarctus cérébraux liés à la grossesse et au postpartum.* La majorité des études épidémiologiques disponibles sont réalisées à partir de données hospitalières, souvent monocentriques. Beaucoup sont anciennes, la plupart ont porté sur de faibles effectifs. Des études plus récentes, nord-américaines et suédoise ont porté sur un nombre élevé de grossesses issu de bases de données nationales (196,365,366). Ces études reposaient uniquement sur le codage du diagnostic à la sortie d'hospitalisation, sans étude des dossiers médicaux (196,362,365,366).

L'incidence des AVC-GP varie de 5 à 67 pour 100 000 accouchements et diffère largement d'un pays à l'autre (Tableau 19) (196,362,365-379). Les chiffres varient de 4 à 36 pour 100 000 pour les infarctus cérébraux (incluant parfois les infarctus veineux). Les seules données françaises proviennent d'une étude réalisée en Île-de-France portant sur 348 295 accouchements survenus entre 1991 et 1992 dans 63 des 65 maternités publiques de cette région (374). L'incidence était de 4,3 pour 100 000 pour les infarctus (IC 95% 2,4-7,1), une incidence comparable à celle observée hors grossesse dans une population de femmes en âge de procréer (380). Une augmentation du nombre d'hospitalisations pour AVC-GP entre 1994 et 2007 a été constatée aux États-Unis d'Amérique de près de 50 % pour les AVC de la grossesse et de 83% pour les AVC du PP, peut-être en partie du fait d'une prévalence accrue des pathologies hypertensives ou cardiaques associées (381).

*Période de survenue.* Les données actuelles suggèrent que le risque cérébrovasculaire n'est pas augmenté de façon notable pendant la grossesse elle-même (196,369,370,371,374,382,383). La période du post-partum est associée à un risque accru d'AVC, qu'il s'agisse d'infarctus cérébral, d'hémorragie ou de thrombose veineuse cérébrale. L'étude de population suédoise de Salonen Ros et al a mis en évidence un risque maximal en péripartum (des 2 derniers jours de la grossesse au 1<sup>e</sup> jour du post-partum) (196). La période prise en compte pour le post-partum dans les études est en règle de 6 semaines après l'accouchement. Il est toutefois possible que le risque de complications thrombo-emboliques persiste plus longtemps, la normalisation complète de la coagulation se faisant parfois en 3 mois (384).

**Tableau 19. Études portant sur l'incidence des AVC. Modifié d'après Tang et Jeng**

Pays	Auteurs (année)	Période de l'étude	Type d'étude	Grossesse ou post-partum (n)	Cas (n)	Incidence (pour 10 <sup>5</sup> accouchements)	(%)	
							3 <sup>ème</sup> trimestre	Post-partum
<b>Glasgow, Écosse</b>	Cross (368)	1956-1965	Etude hospitalière	~600 000	31	IC (5.2)	IC (29)	IC (48)
<b>Inde</b>	Srinivasan (377)	1975-1983	Etude hospitalière	65 840	135	ICA (9,1) TVC (195.9)	ND	ND
<b>Rochester Etats-Unis</b>	Wiebers (378)	1955-1979	Etude de population	26 099	1	IC (5.1)	ND	ND
<b>Dallas, Etats-Unis</b>	Simolke (375)	1984-1990	Etude hospitalière	89 913	15	Tout (16.7) IC (10,0) HC (4,4) HSA (2,2)	IC (11) HC (50) HSA (50)	IC (44) HC (25) HSA (0)
<b>Ile-de-France</b>	Sharshar (374)	1989-1992	Etude hospitalière	348 295	31	Tout (8.9) HC (4.6) IC (4.3)	HC (69) IC (33)	HC (19) IC (47)
<b>Baltimore-Washington États-Unis</b>	Kittner (371)	1988-1991	Etude hospitalière	1 141 243	31	Tout (21,9) HC (12.0) IC (9.9)	HC (69) IC (31)	HC (62) IC (63)
<b>Etats-Unis</b>	Witlin (379)	1988-1991	Etude nationale	79 301	20	Tout (25.2) HC (7.6) IC (17.7)	ND	HC (17) IC (36%)
<b>Etats-Unis</b>	Lanska & Kryscio (372)	1979-1991	Etude nationale	50 264 631	14 641	Tout (29.1) AVC (17.7) TVC (11.4)	Tout (28.2) AVC (31.5) TVC (22.6)	Tout (35.3) AVC (38.9) TVC (29.0)
<b>Toronto, Canada</b>	Jaigobin (369)	1980-1997	Etude hospitalière	50 700	34	Tout (67.1) HC (11.8) HSA (13.8) ICA (25.6) IV (15.8)	HC (17) HSA (14) ICA (31) IV (13)	HC (33) HSA (29) ICA (46) IV (88)
<b>Etats-Unis</b>	Lanska & Kryscio (366)	1993-1994	Etude nationale	1 408 015	353	Tout (24.6) AVC (13.0) TVC (11.6)	ND	TVC (51.2)
<b>Indianapolis États-Unis</b>	Skidmore (376)	1992-1999	Etude hospitalière	58 429	36	Tout (61.6) IC (35.9) HC et HSA (18.8) TVC (6.8)	IC (19) HC et HSA (36) TVC (0)	IC (52) HC et TSA (45) TVC (75)
<b>Suède</b>	Salonen Ros (196)	1987-1995	Etude nationale	1 003 489	ND	IC (4.0) HC (3.8)	ND	ND

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

						HSA (2,4)		
<b>Taipei, Taiwan</b>	Jeng (370)	1984-2002	Etude hospitalière	49 796	23	Tout (46,2) HC (18,1) HSA (2,0) ICA (16,0) IV (10,0)	HC (32) HSA (33) ICA (25) IV (8)	HC (32) HSA (67) ICA (38) IV (67)
<b>Etats-Unis</b>	James (362)	2000-2001	Etude nationale	8 322 799	2 850	Tout (34,2) HC et HSA (8,5) IC (9,2) TVC (0,6)	ND	HC et HSA (60) IC (45) TVC (40)
<b>Taiwan</b>	Liang. (373)	1992-2004	Etude hospitalière	66 781	26	Tout (38,9) HC (25,5) IC (13,5)	ND	HC (24) IC (44)

ICA : Infarctus cérébral artériel ; IC : Infarctus cérébral ; TVC : Thrombose veineuse cérébrale ; HC : Hémorragie cérébrale ; ND : Non disponible ; HSA Hémorragie sous-arachnoïdienne ; IV : Infarctus veineux.

*Facteurs de risque.* Hormis les facteurs de risque vasculaire classiques, les principaux facteurs de risque indépendants d'infarctus gravido-puerpéral identifiés sont l'âge maternel supérieur à 35 ans, la population noire, l'hypertension artérielle préexistante ou gestationnelle, les complications du post-partum (hémorragies et infections), les transfusions sanguines, les troubles hydro-électrolytiques, l'accouchement par césarienne et la survenue d'une migraine pendant la grossesse (196,362,372,386). D'autres facteurs de risque restent vraisemblablement à identifier.

*Causes.* La fréquence relative des causes d'AVC gravido-puerpéraux demeure très mal connue. Il est probable en outre qu'elle varie selon les pays. La fréquence des cardiopathies emboligènes est, par exemple, plus élevée dans les pays en voie de développement (370). Les causes d'infarctus cérébral spécifiques de la grossesse sont peu nombreuses, la plus fréquente d'entre elles étant l'éclampsie. Les déficits focaux d'apparition brutale sont fréquents au cours de l'éclampsie, associés aux signes classiques que sont les céphalées, les crises épileptiques et les troubles visuels. L'éclampsie représentait la cause principale des infarctus gravido-puerpéraux dans l'étude menée en Île-de-France et dans l'étude de Kittner et al (47 % et 24 % respectivement) (371,374). Ces chiffres sont toutefois à interpréter avec prudence ; en effet ces études sont antérieures à l'utilisation de l'IRM avec séquences de diffusion, qui seule permet de différencier de façon fiable les infarctus cérébraux pouvant compliquer une éclampsie des lésions d'œdème vasogénique, beaucoup plus fréquemment observées. La plupart des causes d'infarctus de l'adulte jeune ont été décrites au cours de l'état gravido-puerpéral (385,387-390). Dans 20 % à 40 % des cas des séries de la littérature, la cause de l'infarctus n'est pas spécifique ou reste incertaine et on ne

---

sait pas dans quelle mesure l'état gravido-puerpéral a joué un rôle dans la survenue de l'AVC.

*Pronostic.* La mortalité maternelle liée à AVC représente entre 5 % et 10 % de la mortalité maternelle totale ; elle était globalement de 4,1 % dans l'étude de James et al basée sur la Nationwide Inpatient Sample (362). La mortalité en fonction des sous-types d'AVC est mal connue, la mortalité après un infarctus cérébral varie de 0 % à 25 % (368,369,374), les chiffres les plus élevés provenant des séries les plus anciennes. La mortalité maternelle est plus élevée en cas d'hémorragie cérébrale qu'en cas d'infarctus ; elle était de 20 % dans une autre étude américaine (365). Les données sur le pronostic fœtal sont rares. Dans l'étude Ile-de-France, le taux de décès fœtal et de prématurité était respectivement de 13 % et de 35 % pour les infarctus cérébraux, de 13 % et de 44 % pour les hémorragies cérébrales (374). Une étude cas-témoins récente réalisée à Taïwan portant sur 161 patientes ayant eu un AVC au cours de leur grossesse comparées à 1 288 témoins n'a pas mis en évidence d'excès de prématurité, de petit poids de naissance ou de retard de croissance fœtale (391).

*Risque de récurrence au cours de grossesses ultérieures.* Les seules données concernant le risque de récurrence d'un infarctus cérébral au cours de grossesses ultérieures proviennent d'une étude multicentrique française (382). Cette étude n'a pas montré d'augmentation notable du risque d'infarctus pendant la grossesse elle-même, la période du post-partum étant associée à un risque statistiquement significatif de récurrence (RR = 9,7; IC 95 % 1,2-78,9). Les seules récurrences observées étaient liées à une cause définie d'infarctus.

## **SYNTHÈSE**

Les thromboses artérielles sont rares chez les femmes en âge de procréer. Chez les femmes âgées de 15 ans à 44 ans, la mortalité par cardiopathie ischémique est de l'ordre de 0,8 pour 100 000 et la mortalité de cause cérébrovasculaire de l'ordre de 1,6 pour 100 000. Les infarctus cérébraux sont une source de handicap sévère dans 10 % à 20 % des cas environ. L'incidence des AVC chez la femme jeune est très faible ; elle augmente avec l'âge, en particulier après 30-35 ans. Le rôle de facteurs de risque spécifiques à la femme jeune (contraception oestroprogestative, grossesse) ou plus fréquents (migraine, syndrome des antiphospholipides) est à prendre en compte alors que les facteurs de risque vasculaire classiques, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, obésité, sont un peu moins fréquents chez la femme jeune. Les causes d'infarctus cérébral sont multiples. Il n'y a pas de différence liée au sexe entre les causes classiques d'infarctus cérébral les plus fréquemment retrouvées chez l'adulte jeune (dissection, cardiopathie emboligène). En

revanche, certaines affections beaucoup plus rares (pathologies autoimmunes telles que le lupus systémique, le syndrome de Sneddon, la maladie de Takayashu ; maladies de la paroi artérielle, telles que la dysplasie fibromusculaire) sont retrouvées plus fréquemment chez la femme jeune.

La contraception oestroprogestative multiplie par un facteur 2 environ le risque de thrombose artérielle, le risque absolu restant très faible. Le risque diminue en cas de contraception faiblement dosée en œstrogènes mais il est possiblement accru par la présence d'autres facteurs de risque : hypertension artérielle, tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, obésité, migraine, en particulier avec aura, et peut-être thrombophilie.

Les thromboses artérielles sont rares au cours de la grossesse, la période du péri/post-partum étant la période à plus haut risque d'AVC. Les principaux facteurs de risque vasculaire identifiés au cours de la grossesse sont l'hypertension artérielle, la population noire, un âge maternel supérieur à 35 ans et la migraine. L'éclampsie est la principale cause d'AVC spécifique de la grossesse.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'incidence des thromboses artérielles chez la femme jeune est faible et augmente avec l'âge et la présence de facteurs de risque vasculaires associés comme le tabagisme. Compte tenu des similitudes hormonales, il est vraisemblable que les femmes ayant eu une thrombose artérielle au cours de la grossesse ou sous contraceptifs oraux, aient un risque accru de récurrence en cas de stimulation ovarienne. Il en est probablement de même en présence d'un syndrome des antiphospholipides, d'un lupus, de migraines avec aura ou d'antécédent familial de thrombose artérielle avant l'âge de 50 ans. Le risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse spontanée est mal connu, en dehors de causes particulières (coagulopathies, maladies systémiques, ...).

### **2.3.2 En cas de stimulation ovarienne et AMP**

#### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

La survenue d'occlusions artérielles a été rapportée au cours de procédures d'AMP (384,387). Il s'agissait en majorité d'infarctus cérébraux (IC). Ces événements paraissent exceptionnels mais sont potentiellement sévères, exposant les patientes à un risque de handicap, voire de décès. Leur fréquence exacte est toutefois inconnue.

En moyenne, les femmes bénéficiant d'une FIV sont plus âgées, ont un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et une parité plus faible que les femmes ayant une grossesse spontanée (388). Les données disponibles sont toutefois limitées. Le rôle des autres facteurs de risque vasculaire classiques (HTA, diabète, hypercholestérolémie, migraine, ethnie, antécédents familiaux d'AVC) est mal connu.

### **2.3.2.1 Incidence des occlusions artérielles liées à l'AMP**

En l'absence d'études épidémiologiques portant sur les complications vasculaires de l'AMP, l'incidence des occlusions artérielles, en particulier des IC, n'est pas connue. Le risque de complications thrombo-emboliques était multiplié par 2,2 (IC 95% 1,1-4,3) en cas de grossesse après FIV par rapport aux grossesses spontanées dans l'étude de population de Källen et al sans précision quant au délai de survenue par rapport à l'AMP et sans distinction des complications thrombo-emboliques veineuses et artérielles (389). Les études épidémiologiques portant sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC) liés à la grossesse, y compris les études de population récentes, n'apportent pas non plus de données spécifiques sur le rôle éventuel d'une AMP (365,385,390).

### **2.3.2.2 Description des cas de thromboses artérielles publiés**

Les seules données disponibles concernant les occlusions artérielles proviennent d'observations isolées (Tableau 20). Leur fréquence est vraisemblablement sous-estimée, tous les cas n'étant pas publiés. Elle paraît toutefois plus faible que celle des thromboses veineuses. Quarante-six cas d'occlusion artérielle, incluant 30 cas d'IC, survenus entre 1965 et 2011, ont été identifiés. Tous les IC sont prouvés par l'imagerie cérébrale et/ou artérielle. Aucune hémorragie cérébrale ou méningée n'est signalée.

#### **2.3.2.2.1 Topographie**

Il s'agit par ordre de fréquence d'IC (65 %), liés à une occlusion d'artères cervico-encéphaliques de gros ou de moyen calibre, d'infarctus du myocarde (13 %) et d'occlusions d'artères des membres (11 %).

### 2.3.2.2 Facteurs de risque

**Âge maternel** : l'âge moyen est de 31,5 ans [21-41].

**Facteurs de risque classiques.** Les facteurs de risque vasculaire « classiques » paraissent rares mais dans la majorité des cas publiés, aucune donnée spécifique n'est fournie.

**Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.** Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) sévère est présent dans 36 cas sur 46 (78 %). Il est difficile d'en préciser la gravité. Huit patientes (17 %) ont un syndrome des ovaires micropolykystiques.

**Grossesse.** Une grossesse est associée dans 19 cas (41 %), multiple dans 5 cas.

#### 2.3.2.2.3 Bilan étiologique

Le bilan étiologique n'était pas exhaustif dans la majorité des cas d'IC (explorations artérielles limitées, explorations cardiaques absentes ou incomplètes, bilan immunologique non systématique). Les thrombophilies paraissent rares mais ne sont pas systématiquement cherchées.

#### 2.3.2.2.4 Délai de survenue

Les occlusions artérielles survenaient précocement, dans les 2 1<sup>ères</sup> semaines suivant l'injection d'HCG ou le transfert d'embryons, et étaient contemporaines du SHO.

#### 2.3.2.2.5 Sévérité

La majorité des IC décrits sont cliniquement sévères (sans quantification précise du déficit neurologique). Il est possible que les cas d'IC mineur ou d'accident ischémique transitoire soient négligés ou non publiés.

#### 2.3.2.2.6 Traitement antithrombotique

La quasi-totalité des cas est survenue en l'absence de traitement antithrombotique préventif. Les médicaments antithrombotiques à visée curative prescrits sont divers, anticoagulants à dose variable, antiplaquettaires, association des 2.

#### 2.3.2.2.7 Évolution

Trois patientes sont décédées. Le handicap résiduel n'est pas quantifié. Cinq grossesses ont été menées à terme ; 8 interruptions thérapeutiques de grossesse ont été réalisées et 3 patientes ont eu un avortement spontané.



## **SYNTHÈSE**

Des occlusions artérielles ont été rapportées au cours des procédures d'AMP. Il s'agissait en majorité d'infarctus cérébraux, plus rarement de cardiopathies ischémiques ou de thromboses artérielles des membres. En l'absence d'études épidémiologiques, leur incidence n'est pas connue.

Les seules données disponibles proviennent de la publication d'observations isolées. L'analyse de la littérature a permis de rassembler 46 cas de thromboses artérielles après AMP publiés jusqu'en 2011. Il s'agit d'infarctus cérébraux dans 65 % des cas, d'infarctus du myocarde dans 13 % des cas et d'occlusion artérielle des membres dans 11 % des cas. L'âge moyen des femmes est de 31,5 ans (21 ans à 41 ans). Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère est présent dans 78 % des cas. Les thromboses artérielles sont précoces, surviennent dans les 2 semaines suivant l'injection d'hCG ou le transfert d'embryon et sont contemporaines du SHO. Une grossesse est associée aux thromboses dans 41 % des cas. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont rares mais, dans la majorité des cas, aucune donnée spécifique n'est fournie. Les thrombophilies biologiques n'ont pas été systématiquement recherchées. Trois patientes sont décédées. Chez les autres femmes, le handicap résiduel n'a pas été quantifié.

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les occlusions artérielles au cours de l'AMP sont rares mais en l'absence d'études spécifiques, leur incidence est inconnue. La majorité d'entre elles semblent précoces, associées à la survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) sévère, liées à l'occlusion d'artères de gros ou de moyen calibre. Du fait des biais de publication, les facteurs de risque, la physiopathologie et le pronostic de ces occlusions artérielles sont difficiles à préciser mais la prévention du SHO paraît le facteur essentiel de prévention des thromboses artérielles.

**Tableau 20 – Publications concernant des occlusions artérielles (observations isolées)**

Auteur, date	Age	Protocole, délai	SHO SOP	Topographie	Facteurs de risque vasculaire	Thrombophilie	Traitement antithrombotique	Evolution
Mozes (1) <i>Cas 1</i>	25	hMG, HCG J10 après HCG	SHO	A fémorale et poplitée	Obésité, autres ND	ND	Thrombectomie	Amputation, embolie pulmonaire, TVP (veine fémorale) Décès
	<i>Cas 2</i> 37	hMG, HCG J5 après HCG	SHO	IC, occlusion ACI	ND	ND	Héparine	
Humbert (2)	35	hMG, HCG J1 après HCG	SHO	IC, occlusion du tronc basilaire	ND	ND	ND	Locked-in syndrome
Dumont (3)	23	hMG, HCG J9 après Grossesse multiple	SHO	IC, occlusion ACA, ACM	ND	ND	Héparine	ND ITG
Neau (4)	31	hMG, HCG J9 après HCG Grossesse	SHO	IC, occlusion ACM	Non	ND	ND	Déficit résiduel modéré ITG
Rizk (392)	30	Agoniste GNRH, hMG, HCG J12 après GIFT	SHO	IC territoire ACM	Race noire, autres ND	ND	aspirine	Amélioration partielle Grossesse à terme

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

		Grossesse						
Kermode (393)	34	Agoniste GNRH, FSH, HCG J9 après GIFT	SHO SOP	IC, occlusion ACI	ND	ND	ND	TVP associée, hémiparésie
Inbar (394)	22	Clomifène, hMG J11 après HCG	SOP	IC territoire ACM	Non	Non	aspirine	Régression déficit
Aurousseau (243) Cas 1	36	ND J 28 après ponction ovocytes Grossesse multiple	ND	A mésentérique	ND	Non	AVK	Récupération Avortement spontané
Cas 2	34	ND J7 après ET Grossesse	ND	IC, occlusion ACI	Race noire, autres ND	Non	ND	ITG
Cluroe (395)	40	Agoniste GNRH, hMG, HCG J5 après ET	SHO	IC, territoire ACM	ND	Migraine, autres ND	Héparine	Décès
Choktanasiri (396)	34	hMG, HCG J15 après GIFT Grossesse	SHO	A fémorales et iliaques	ND	ND		ITG
Kodama (397)	30	Agoniste GNRH, hMG, FSH	SHO	IC ACM	ND	ND	ND	Hémiparésie

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

		J11 après ET							
Germond (398)	32	Agoniste GNRH, hMG, HCG J6 après ET	SHO	A sous-clavière	ND	ND	Thrombolyse, intra- artérielle, héparine, aspirine, thrombectomie, relais AVK		
Aboulghar (399)									
Cas 1	33	Agoniste GNRH, hMG, HCG J9 après TE	SHO	IC, hémipshérique D	ND	Non	Héparine efficace	Hémi-parésie régressive	
Cas 2	25	Agoniste GNRH, hMG, HCG J7 après TE	SHO	IC, pariéto-occipital	ND	Non	Héparine efficace	Hémi-parésie régressive	
Hwang (400)	22	FSH, hMG, HCG J11 après ET Grossesse	SHO	IC, occlusion ACM	Non	Non	ND	Hémi-parésie ITG	
El Sadek (401)	24	Agoniste GNRH, hMG, HCG J4 après ET	SHO SOP	IC, occlusion A choroïdienne antérieure	ND	Non	Héparine efficace, relais aspirine	Régression complète du déficit	
Mürle (402)	33	FSH, HCG J11 après HCG Grossesse	SHO SPO	AIT, occlusion ACI	Non	Non	Calciparine préventive Thrombectomie, aspirine	Avortement spontané	

Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Morris (403)	35	Clomifène, HCG J4 après HCG	SHO	IC, tronc cérébral	ND	Non	anticoagulant	Récupération
Yoshii (404)	26	hMG, HCG J7 après HCG Grossesse	SHO	IC, occlusion ACI	ND	Taux bas protéine S (phase aiguë)	ND	Régression hémiparésie ITG
Ludwig (405)	35	rFSH, HCG J3 après TE	SHO	IdM	Tabac	ND	Stent, héparine, abciximab	
Davies (406)	33	ND	SHO	IC, occlusion ACM	Non	ND	ND	Hémiplégie
Heinig (407)	39	Agoniste GNRH, HCG J4 après TE	SHO	Artère cubitale	ND	Non	Héparine dose efficace	Asymptomatique
Worrell (408)	34	Agoniste GNRH, rFSH J8 après TE	SHO	Infarctus ACM, occlusion ACI, thrombus intracardiaque	ND	Taux bas protéine S (phase aiguë)	Thrombolyse IV, relais héparine puis AVK	Hémiparésie, aphasie modérées Avortement spontané
Mancini (409)	41	FSH, HCG ND (quelques J après ET)	SHO	Occlusion A sous-clavière	Non	ND	Thrombolyse IA, thrombectomie, héparine, angioplastie	Amputation
Turkistani (410)	34	hMG, HCG J12 après HCG grossesse gémellaire	SHO	Occlusion artère centrale de la rétine, artère poplitée	ND	Non	Héparine dose efficace	Cécité œil gauche Accouchement 26 SA

Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Lalanne (411)	26	ND J14 après HCG Grossesse	SHO	IC, occlusion ACM	ND	Non	Thrombolyse IV	Déficit membre supérieur Grossesse évolutive
Koo (412)	33	ND J14 après TE Grossesse	SHO	IC, Occlusion ACM	ND	ACL positifs Taux bas de protéine S	ND	Hémi-parésie ITG
Elford (413)	28	Agoniste GNRH, rFSH, HCG J7 après TE Grossesse	SHO	IC, Occlusion ACM	Tabac -	Non	Thrombolyse intra-artérielle ; relais héparine préventive 2 mois	Déficit résiduel modéré Grossesse à terme
Akdemir (414)	26	FSH, GnRH, HCG J30 après début tt	SHO	IdM Coronarographie N	Non	Non	Aspirine, héparine, thrombolyse	Favorable
Di Micco (415)	32	FSH, HCG ND	SHO	IC, Occlusion ACI	Non	MTHFR hétérozygote Homocystéine N	Héparine hypo ; relais aspirine	Hémi-parésie
Grandone (416)	28	rFSH J10 après FSH	ND	IC, hémisphérique	ND	ACL positifs, hyperhomocystéinémie modérée	ND	ND
Togay-Isikay (417)	27	rFSH, HCG J12 après HCG Grossesse	SHO SOP	IC, tronc cerebral, cervelet, occlusion A vertébrale	ND	Mutation Leiden	Héparine, aspirine	Ataxie, hémihypoesthésie Grossesse évolutive
Celebioglu (418)	38	hMG, HCG J2 après HCG	SHO	A mésentérique supérieure	Diabète type 2	Non	ND	Décès

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Girolami (419)	40	FSH, HCG J20 après GIFT Grossesse	Non	IdM	Non	ND	HBPM 4 mois, relais aspirine	Favorable Grossesse à terme
Giner (420)	35	FSH, hMG J35 après ponction ovocytes	SHO	IC, bihémisphériques, IdM, Endocardite thrombotique	Tabac, autres ND	SAPL	AVK	Récupération neurologique complète, remplacement valvulaire
Coli (421)	38	GNRH, FSH J12 après FSH	SPO	IdM	Obésité, HTA	Non	Aspirine, HBPM, clopidogrel	Favorable
Duran (422)	33	Clomifène Grossesse, 5 semaines	ND	IdM	Non	Non	ND	ND
Demirol (423)	21	Agoniste GNRH, rFSH, HCG J1 après ponction ovocytes	Non	IC, occlusion branche ACM	Non	Non	Héparine, aspirine, relais AVK-aspirine	Récupération complète
Lin (424)	36	Agoniste GNRH, rFSH, LH J3 induction ovulation	SOP	IC, tronc cérébral	ND	Taux bas protéine S (phase aiguë)	ND	Récupération complète
Bartkova (425)	31	Protocole long, HCG J9 après TE Grossesse	SHO	IC, occlusion ACM	ND	MTHFR hétérozygote	Nandroparine efficace, relais aspirine	Régression du déficit Grossesse à terme

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

		gémellaire						
Song (426)	31	Clomifène, hMG J14 après TE Grossesse triple	SHO SPO	IC territoire ACM	Non		Héparine IV efficace, relais aspirine	Hémi-parésie, aphasie résiduelles ITG
Martí (427)	34	Agoniste GNRH, hMG, HCG J3 après TE	SHO	Infarctus rétinien, IC, occlusion ACI	ND	Non	Enoxaparine efficace, relais AVK	Baisse d'acuité visuelle persistante
Qazi (428)	30	ND J10 après FIV Grossesse	SHO	IC, territoire ACM	ND		aspirine	Récupération partielle Evolution grossesse ND
Ravel (8)	25	Angoniste GNRH, rFSH, HCG J7 après HCG	Non	IdM	Tabac	Non	Héparine, aspirine, clopidogrel	

GIFT : transfert intra-tubaire de gamètes ; TE : transfert d'embryons ; syndrome d'hyperstimulation ovarienne ; SOP : syndrome des ovaires polykystiques ; ACM : artère cérébrale moyenne ; ACI : artère carotide interne ; AIT : accident ischémique transitoire ; IC : infarctus cérébral ; IdM : infarctus du myocarde ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; ACL : anticorps anticardiolipine ; AVK : antivitamine K ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; ITG : interruption thérapeutique de grossesse.



## 2.4 Quel est le mécanisme des thromboses liées à l'AMP ?

La connaissance du mécanisme des thromboses survenant en cours d'AMP pourrait permettre une meilleure prévention des thromboses. La survenue de thromboses veineuses en cours d'AMP peut être la conséquence d'une hypercoagulabilité existant avant l'AMP ou de modifications biologiques liées à l'AMP allant dans le sens d'un effet procoagulant. Dans les 2 cas, l'efficacité d'un traitement anticoagulant préventif est probable.

Les thromboses artérielles sont plus rarement associées à des anomalies de la coagulation. Les méthodes visant à démontrer une hyperactivité plaquettaire, qui laisserait présager l'utilité d'un traitement antiplaquettaire, sont plus difficiles à appliquer.

### ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

L'identification des femmes ayant, avant l'AMP, une prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses a déjà été abordée (Questions 2 et 3). Les modifications biologiques provoquées par l'AMP, par les traitements par des œstrogènes ou par la grossesse sont abordés ici ainsi que les mécanismes pouvant expliquer la survenue de thromboses de localisation inhabituelle au niveau de la partie supérieure du corps.

#### 2.4.1 Hémostase normale

L'hémostase se déroule en 3 temps, l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. L'hémostase primaire représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives notamment le facteur Willebrand. Elle aboutit à la formation d'un thrombus plaquettaire qui permet l'arrêt temporaire d'un saignement.

La coagulation permet la consolidation du thrombus plaquettaire par le réseau de fibrine insoluble. L'élément initiateur *in vivo* est le facteur tissulaire (FT), associé au FVII. Des réactions enzymatiques impliquant les différents facteurs de coagulation (fibrinogène, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII) vont aboutir à la formation de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. La fibrine est ensuite stabilisée grâce à l'intervention du FXIII. La protection contre l'extension de la coagulation est assurée par les systèmes inhibiteurs (AT, PC, PS, TFPI).

La fibrinolyse permet à l'organisme de se débarrasser de petites quantités de fibrine qui ont pu se former. L'enzyme principale de la fibrinolyse est la plasmine, formée à partir du plasminogène (PLG) sous l'action d'activateurs (t-PA, urokinase). Ces activateurs sont

régulés par des inhibiteurs (PAI, TAFI). La plasmine dégrade principalement la fibrine, mais aussi des facteurs de coagulation. Lors de la dégradation de la fibrine stabilisée, on obtient des produits appelés d-dimères, considérés comme un bon reflet indirect de la formation d'un caillot de fibrine et de sa lyse.

Les modifications de l'hémostase qui favorisent les thromboses veineuses peuvent être des augmentations de facteurs de coagulation, des diminutions des inhibiteurs de la coagulation ou une résistance à la protéine C activée. Une hypofibrinolyse par diminution des activateurs ou augmentation des inhibiteurs est en théorie une cause possible mais moins bien documentée de thrombose veineuse.

Les thromboses artérielles sont plutôt associées à des modifications de l'hémostase primaire ou à des augmentations du PAI, inhibiteur de la fibrinolyse.

## **2.4.2 Modifications biologiques associées à l'AMP**

### **2.4.2.1 Modifications de l'hémostase**

Différentes équipes ont étudié l'impact des traitements hormonaux lors de l'AMP et notamment lors des FIV sur les différents paramètres de l'hémostase. La question de la stimulation de l'ovulation sans recours à l'AMP n'est pas abordée.

Les paramètres de l'hémostase étudiés concernent le plus souvent la coagulation, quelques données sont publiées sur la fibrinolyse et très peu d'études se sont intéressées à l'hémostase primaire. Les études différencient habituellement les modifications de l'hémostase chez les femmes en fonction de la présence ou non d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

#### **2.4.2.1.1 En l'absence de syndrome d'hyperstimulation ovarienne**

Les modifications rapportées en cours d'AMP sont habituellement considérées comme similaires à celles décrites lors de la grossesse ou de la contraception œstroprogestative (429,430).

Concernant l'hémostase primaire, en 1994, une étude rapporte une augmentation significative du taux médian de facteur Willebrand antigène (vWF:Ag) de 104 % à 124 % ( $p = 0,002$ ) 3 jours après la ponction ovocytaire chez 14 femmes (431). Ces femmes reçoivent du citrate de clomiphène et 150 UI d'hMG pendant 5 jours. Une autre étude menée en 1997 chez 22 femmes américaines (stimulation multifolliculaire par Metrodin® ou Pergonal®), n'a pas mis en évidence de modification des fonctions plaquettaires *in vitro* mais

une augmentation des taux de facteur Willebrand juste avant l'induction de l'ovulation (administration d'hCG) (432). Sur les 22 patientes initialement recrutées, seulement 5 ont eu un cycle FIV. Une étude en cytométrie de flux de l'activation plaquettaire ne retrouve pas non plus de modification (433). En 2011, une équipe suédoise a étudié pour la première fois la protéase ADAMTS13 lors du processus FIV (434). Les taux d'ADAMTS 13 diminuent parallèlement à l'augmentation des taux de facteur VIII (FVIII) et de facteur Willebrand (activité et antigène). Enfin, le VEGF (vascular endothelium growth factor) pourrait être responsable d'une activation plaquettaire (435).

La stimulation ovarienne est habituellement associée à une augmentation des facteurs de coagulation et à une diminution des inhibiteurs physiologiques, notamment de l'antithrombine (AT), de la protéine S (PS). En 1975, Phillips *et al* publie l'absence de variation significative du temps de céphaline plus activateur, du temps de Quick, du FV et du fibrinogène dans 2 groupes de femmes ayant reçu des gonadotrophines à faible dosage (1 ampoule) ou plus fort (2-3 ampoules) pendant 8 jours puis l'administration d'hCG (436). Les prélèvements sont effectués avant la stimulation, après 8 jours de traitement par hMG et 8 jours après administration d'hCG. En 1981, Kim *et al*, chez 7 femmes avec anovulation traitées par hMG pendant 1 à 2 semaines, rapportent une augmentation statistiquement significative du taux de fibrinogène et une diminution statistiquement significative du taux d'AT, mesurés après l'administration d'hCG (437). Dans les années 90, dans une cohorte de 20 femmes recevant 150 UI de FSH et 150 UI d'HMG puis 9 000 UI d'hCG, Aune *et al* décrivent une augmentation statistiquement significative du fibrinogène ( $2,7 \text{ g/l} \pm 0,6$  vs  $3,3 \text{ g/l} \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), une réduction du taux d'AT ( $97 \% \pm 11$  vs  $84 \% \pm 9$ ,  $p < 0,001$ ) alors que le taux de FVII n'est pas modifié de façon statistiquement significative ( $99 \% \pm 13$  vs  $96 \% \pm 10$ ), les prélèvements étant effectués avant stimulation et le lendemain de l'induction de l'ovulation (438). La même équipe confirme dans une nouvelle étude, chez 13 femmes recevant un protocole identique, l'absence de modification du FVII; de plus, elle montre une absence de modification de l'activité tissulaire des monocytes non stimulés mais par contre une expression du facteur tissulaire (FT) monocytaire, lorsqu'elle est induite par le lipopolysaccharide (LPS), 2 fois plus importante (Aune, *et al* 1993). Aune *et al* formulent alors l'hypothèse d'altérations mineures de la paroi vasculaire lors de la stimulation FIV rendant les monocytes plus sensibles à l'activité du FT. Par contre, Bremme *et al* rapportent une diminution significative du taux de FVII (taux médian, 124 % vs 94 %,  $p < 0,002$ ) et une augmentation de la PS libre (taux médian de 32 % vs 34 %,  $p < 0,039$ ) posant l'hypothèse d'un mécanisme protecteur du risque thrombotique (431). Pour les autres paramètres, les résultats sont en accord avec la majorité des données publiées : augmentation significative du fibrinogène (taux médian, 3,08 g/l vs 3,20 g/l,  $p < 0,015$ ), du FVIII (taux médian de 95 %

vs 117 g/l,  $p < 0,002$ ), diminution de l'AT (taux médian de 113 % vs 105 %,  $p < 0,008$ ) et de la PC (taux médian de 99 % vs 94 %,  $p < 0,003$ ). Lox *et al* retrouvent des résultats similaires avec des variations statistiquement significatives pour le fibrinogène et les facteurs II, V, IX et XI (439). Par contre, les taux de FVII augmentent ( $101 \% \pm 7$  vs  $132 \% \pm 12$ ,  $p < 0,03$ ). En 1997, une étude prospective française montre une diminution et une augmentation significative respectivement des taux d'inhibiteurs physiologiques et du fibrinogène restant dans les valeurs normales (440). Dans cette même étude, il n'y a pas de variation des taux des facteurs II, V, VII et X.

Les modifications mises en évidence lors de la stimulation hormonale FIV restant dans les valeurs normales, elles sont considérées par certains auteurs comme ayant un impact physiologique modéré (438,441).

Dans les années 2000, la résistance à la protéine C activée (RPCa) a été étudiée lors de la stimulation FIV. Des résultats apparemment discordants ont été publiés. Wrambsy a comparé la RPCa, évaluée par la méthode princeps de Dahlback, dans 2 groupes de femmes, l'un composé de 19 femmes (21 ans à 35 ans) lors d'un cycle menstruel, l'autre de 20 femmes (26 ans à 39 ans) ayant recours à un traitement FIV (GnRHa, FSH, hCG) (442). Les prélèvements sont effectués d'une part à J1-3, J6-8, J13-14 et J 20-24 du cycle menstruel et d'autre part à la mise au repos des ovaires, J5-8 avant la ponction, J2-3 avant la ponction, après la ponction. Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence. Précédemment, une équipe française avait avec le même test retrouvé des résultats identiques (440). Curvers *et al* montrent, avec une mesure de la RPCa différente qui utilise le Facteur Tissulaire (FT), chez 23 femmes, une augmentation modérée lors de la mise au repos des ovaires, une augmentation statistiquement significative durant la stimulation et maintenue durant la phase lutéale (443). Les auteurs soulignent l'intérêt du type de test utilisé car il a précédemment été démontré qu'il était plus sensible aux modifications induites par les stéroïdes sexuels (444).

Concernant la fibrinolyse, il existe peu de données qui rapportent l'absence ou de faibles modifications (431,433,439,440,445).

Harnett *et al* ont utilisé le thromboélastographe (TEG) pour évaluer une mesure globale de la coagulation et de la fibrinolyse (446). Deux indices sont modifiés, le temps de formation du caillot ainsi que l'index de coagulation. Cependant toutes les variables restent dans des valeurs normales, il n'y a pas d'altération de la fibrinolyse. En 2009, la comparaison des profils de génération de thrombine entre un cycle non stimulé et un cycle stimulé montre que chez les femmes ayant un profil basal à tendance prothrombotique, la réponse aux concentrations élevées d'hormones est une augmentation du profil d'hypercoagulabilité

notamment au dépend du FVIII, de l'AT et du TFPI. Il s'agit d'une étude pilote n'ayant inclus que 7 femmes (447).

#### 2.4.2.1.2 Avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Lors du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, les modifications de l'hémostase sont habituellement plus prononcées avec des taux plus élevés de fibrinogène, de FW, de FT ou de marqueurs d'activation (429,436,448-451). En 1993, dans une étude rétrospective, Todorow et al proposent d'utiliser le dosage du Facteur Willebrand comme autre marqueur pronostique du syndrome d'hyperstimulation ovarienne (451). Balasch *et al* étudient l'expression du FT monocytaire chez les 9 femmes avec un syndrome d'hyperstimulation sévère. Ils rapportent des valeurs d'AT, PC, PS, PLG, t-PA et PAI-1 dans des valeurs normales mais des marqueurs d'activation augmentés (au-delà des valeurs normales) de façon significative ainsi que l'augmentation de l'expression du FT monocytaire induite par le LPS (F1+2, TAT, D-Dimères) (448). Dans une série de 40 femmes bénéficiant d'une stimulation FIV dont 12 cycles avec un syndrome d'hyperstimulation sévère, les marqueurs d'activation (TAT, PAP) augmentent quelques jours après l'administration d'hCG et restent élevés pendant 12 jours (449). Chez les femmes avec syndrome d'hyperstimulation sévère, des caractéristiques particulières sont mises en évidence avec une augmentation des marqueurs au-delà des valeurs normales persistant 3 semaines après le début du syndrome d'hyperstimulation, diminution du taux d'AT ( $82 \% \pm 3$  vs  $92 \% \pm 2$ ,  $p < 0,01$ ) et de prékallikréine ( $85 \% \pm 5$  vs  $102 \pm 3$ ,  $p < 0,01$ , et raccourcissement du TCA ( $27,3 \text{ sec} \pm 0,3$  vs  $30,4 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ). Une étude cas-témoins italienne a comparé 3 groupes de femmes constitués de façon prospective, un groupe ayant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère ( $n = 25$ ) (cas), un groupe sans hyperstimulation ovarienne apparié sur l'âge [23 ans-42 ans] ( $n = 25$ ) (cas) et un groupe de femmes en bonne santé [22 ans-43 ans] ( $n = 25$ ) (témoins) (450).

Le protocole de stimulation associe un analogue de la GnRH (Decapeptyl®), de la FSH urinaire (Medrodin®) ou recombinante (Gonal F®) à la posologie de 150 UI/j, déclenchement par 10 000 UI d'hCG. Les prélèvements sont effectués en moyenne 12 jours après le déclenchement chez les cas et au milieu de la phase lutéale pour les témoins. Les paramètres étudiés sont les marqueurs d'activation de la coagulation et de la fibrinolyse, le FW, le FT, le TFPI. Tous les paramètres, sauf le TFPI qui est diminué, sont augmentés de façon statistiquement significative chez les cas par rapport aux témoins mais restent dans des valeurs normales. Les taux de TF, D-Dimères, TAT, F1+2, PAP et FW sont augmentés de façon statistiquement significative, le TFPI plus diminué, dans le groupe avec

---

hyperstimulation que dans le groupe sans hyperstimulation, les D-Dimères, TAT sont plus élevés lorsqu'il n'y a pas grossesse.

#### **2.4.2.1.3 Modifications de l'hémostase et hyperœstrogénémie**

La revue de la littérature montre que tous les cas de thromboses lors de stimulation FIV, sauf un, surviennent après le déclenchement par l'administration d'hCG (279,429). Les événements veineux surviennent en moyenne 40 jours après le transfert embryonnaire en FIV et 27 jours après le déclenchement de l'ovulation par l'HCG, tandis que les événements artériels surviennent plus précocement en moyenne 10,5 jours et 8,2 jours respectivement (220).

La plupart des études précédemment citées montrent une corrélation entre les modifications des paramètres d'hémostase et les valeurs d'œstradiol (431,432,437,439,441,443,445). Certaines ne mettent pas en évidence de corrélation (439,440,448). L'étude de Kim *et al*, qui montre une corrélation, est intéressante car elle est réalisée chez 7 femmes ayant une anovulation, permettant d'appréhender l'effet des estrogènes endogènes (437). Dans l'étude française, l'activation de l'hémostase est mise en évidence uniquement à la phase de plateau de la progestérone (440). Malgré des augmentations considérables des taux hormonaux, les modifications de l'hémostase restent modérées (442,443).

Pour étudier l'éventuel lien entre les variables de l'hémostase et les valeurs de stéroïdes sexuels, Andersson *et al* ont analysé les taux de fibrinogène, FVII, FVIII, FW, AT, PC, PS et plasminogène d'une part chez 12 femmes lors d'un cycle menstruel et chez 14 femmes ayant une stimulation FIV (452). Les résultats montrent que les taux des paramètres de l'hémostase obtenus aux pics hormonaux d'œstradiol (pré-traitement médiane de 105 à 4 730 pmol/l) et de progestérone (4,7 à 98 nmol/l) peuvent être prédits à partir des taux initiaux, pour tous les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation notamment dans le groupe des femmes stimulées.

Au total, la plupart des études sont souvent anciennes avec des méthodologies peu détaillées. Ce sont souvent des études longitudinales, et les procédés de stimulation sont différents des méthodes actuelles. La définition du syndrome d'hyperstimulation est parfois peu précise et variable. Cependant globalement, les modifications de l'hémostase restent modérées et notamment dans les limites des valeurs normales. Elles sont plus marquées lors d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère et persistent 2 semaines à 3 semaines.

---

### 2.4.2.2 Modifications en dehors de l'hémostase

Tous les facteurs de risque habituellement impliqués dans la survenue des thromboses doivent être pris en considération.

La stase veineuse par compression ovarienne a été évoquée comme facteur favorisant de risque thrombotique. Lors du syndrome d'hyperstimulation, les épanchements majorent la stase veineuse et l'hémoconcentration a été proposée comme facteur de risque thrombotique (217,450). Elle augmente l'hématocrite, la viscosité sanguine, la concentration des facteurs de coagulation facilitant des conditions d'activation de l'hémostase (453). Au début du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, avant l'hémoconcentration, il existe une vasodilatation périphérique qui pourrait induire une stagnation sanguine et une activation de l'hémostase (448).

Le groupe sanguin A a été associé à une augmentation du risque d'hyperstimulation précoce par rapport au groupe O (OR = 2,17, IC 95% 1,28-3,67). Dans cette série, 4 femmes ont eu un accident thrombotique, aucune du groupe O (454,455). Il est maintenant bien connu que le groupe sanguin non O est un facteur de risque thrombotique (456).

### 2.4.3 Modifications de l'hémostase lors des traitements par oestrogènes et progestatifs

#### 2.4.3.1 Médicaments œstroprogestatifs

De nombreuses études montrent l'influence des œstroprogestatifs (OP) sur les protéines de l'hémostase. La majorité des études montre une augmentation des taux de fibrinogène, FII, FVII, FVIII et FWillebrand, une diminution de l'AT et de la PS alors que les taux de FV, IX, XI, et de PC semblent peu influencés (457,458). L'effet semble dépendant de la quantité d'œstrogènes, surtout au-delà de 30 µg et surtout de 50 µg, les doses inférieures à 30 µg n'entraînant pas de différence significative (457,459). À partir des années 1990, les études se focalisent sur les effets comparés des OP avec progestatifs (P) de 2<sup>ème</sup> génération et de 3<sup>ème</sup> génération. Winkler reprend, dans une revue, 18 études ayant comparé les OP avec P de 2<sup>ème</sup> génération et ceux avec P de 3<sup>ème</sup> génération (460). Il conclut que seuls le FVII et la RPCA sont influencés différemment par les P de 2<sup>ème</sup> génération et de 3<sup>ème</sup> génération. Le dosage de PS n'étant pas régulièrement rapporté dans les études, aucune conclusion sur ce paramètre n'est avancée dans cette revue. Dans les années 2000, plusieurs équipes



rapportent une diminution des taux de PS plus importante sous OP avec P de 3<sup>ème</sup> génération que de 2<sup>ème</sup> génération et confirment les modifications plus importantes de la résistance à la protéine C activée avec les P de 3<sup>e</sup> génération (461-465). Les travaux de Kemmeren montrent que les P de 2<sup>ème</sup> génération "contrebalancent" mieux les effets de l'éthinylœstradiol que les P de 3<sup>ème</sup> génération (136). L'activité fibrinolytique est augmentée mais ne semble pas contrebalancée les effets procoagulants (466).

Les contraceptions œstroprogestatives par voie non orale (patch ou anneau vaginal entraînent des modifications de l'hémostase similaires à celles observées par voie orale (467-469).

#### **2.4.3.2 Prise de progestatif seul, sans œstrogène**

Les contraceptions progestatives seules par voie orale, en implant ou le stérilet, de même que la progestérone naturelle ne modifient pas les paramètres de l'hémostase et n'augmentent pas le risque de thrombose (136,143,144,470,471).

En résumé, les traitements à bases d'éthinyl-œstradiol entraînent des modifications de l'hémostase et une activité procoagulante.

#### **2.4.4 Modifications de l'hémostase au cours de la grossesse**

Des modifications de l'hémostase allant dans le sens d'une "hypercoagulabilité", conférant par ailleurs, très probablement, un effet protecteur vis à vis de l'hémorragie de la délivrance, sont clairement rapportées dans la littérature au cours de la grossesse (384,429,430,472-474). Toutes les étapes de l'hémostase sont concernées par ces modifications. Au niveau de l'hémostase primaire, la thrombocytopénie est l'anomalie la plus fréquente, notamment au 3<sup>ème</sup> trimestre. Elle est attribuée au moins en partie à l'hémodilution et à une destruction augmentée. Il semble exister un certain degré d'activation plaquettaire et une augmentation des taux de FWillebrand. Concernant la coagulation, les FVII, FX, FVIII et le fibrinogène augmentent progressivement pendant la grossesse. Les autres facteurs sont pas ou peu modifiés (FII, FV, FIX, FXI, FXIII). Parmi les inhibiteurs physiologiques de la coagulation, les taux de protéine S (PS) diminuent, parfois de façon importante dès le début de la grossesse. Le taux de protéine C (PC) reste dans les mêmes valeurs ou augmente modérément dès la fin du premier trimestre. Le taux d'AT diminue peu ou pas pendant la grossesse. La résistance à la PC activée est majorée durant la grossesse. Enfin, l'activité fibrinolytique diminue aussi. Cette hypofibrinolyse est associée à un excès d'inhibiteurs de la fibrinolyse, le



PAI (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)-1 et aussi à la synthèse de PAI-2 d'origine placentaire. Les produits de dégradation de la fibrine (d-dimères) augmentent de façon importante pendant la grossesse avec un taux moyen de 900 ng/ml au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Les modifications de l'hémostase se normalisent dans un délai de 4 semaines à 6 semaines après le post-partum.

En résumé, la grossesse induit une activation de l'hémostase avec une hypercoagulabilité et une activité fibrinolytique diminuée.

**Tableau 21. Principales variations des paramètres de l'hémostase lors de la grossesse**

Paramètres	
Plaquettes	↓
FII , FV	=
FVII, FVIII, F Willebrand, FX, FXII, Fibrinogène	↑
FIX, FXI	=
AT	=/↓
PC	=/↑
PS	↓
D-Dimères	↑
t-PA	↓
PAI	↑

### 2.4.5 Mécanismes des thromboses des vaisseaux de la tête et du cou

Les thromboses veineuses et artérielles survenant après AMP au niveau des vaisseaux de la partie supérieure du corps sont plus fréquemment rapportées que les thromboses veineuses des membres, les embolies pulmonaires ou les occlusions artérielles des membres inférieurs.

Les thromboses artérielles surviennent le plus souvent à la phase aiguë du SHO et sont dans 65 % des cas un infarctus cérébral. Les facteurs de risque classiques sont évoqués tels que le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, les antécédents familiaux à un jeune âge.

Les thromboses veineuses sont plus tardives et surviennent surtout après un SHO sévère, qui entraîne en particulier de l'ascite et une hémocoagulation, et en début de grossesse. Or, les thromboses veineuses habituellement observées chez les femmes enceintes sont des thromboses veineuses des membres inférieurs, en particulier du membre inférieur gauche en raison de la compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite, ou une embolie pulmonaire. Les modifications de l'hémostase et l'hypercoagulabilité n'expliquent pas la localisation particulière des thromboses en cas d'AMP. L'augmentation de volume des ovaires, l'ascite, l'hospitalisation, le repos, l'activation de la coagulation associée au SHO puis à la grossesse sont des facteurs de risque pouvant expliquer la survenue des thromboses, mais ne laissent pas présager la localisation aux vaisseaux de la tête et du cou. Il en est de même de l'existence d'une thrombophilie qui est présente dans la moitié des cas environ.

En dehors de l'AMP, ces thromboses sont généralement associées à des facteurs mécaniques (cathéters centraux) ou anatomiques (syndrome du défilé cervico-brachial), des compressions par une masse tumorale, des exercices de musculation ou l'injection de produits illicites (78,475,476). Une cause est moins connue, associée à une infection ORL, le syndrome de Lemierre ou « syndrome angine phlébite jugulaire-abcès du poumon » (477). Ce syndrome rare a tendance à réapparaître du fait de la diminution de l'utilisation des antibiotiques dans les angines suite à la campagne de l'Assurance maladie « les antibiotiques, c'est pas automatique » et de l'augmentation de la résistance de certaines bactéries aux antibiotiques. Ce syndrome peut être la complication de l'infection de kystes branchiaux (478). Les thromboses jugulaires sont associées à des embolies pulmonaires, de l'ordre de 10 % des cas rapportés par Gbaguidi (476).

En cours d'AMP, les thromboses veineuses sont localisées au niveau des veines jugulaire interne, sous-clavière, axillaire, cérébrale, veine cave supérieure. Les veines jugulaires droites et gauches sont touchées et les thromboses sont parfois bilatérales (14,3 % des cas) (279). Des extensions de thrombose ont été constatées sous HBPM, nécessitant l'administration d'héparine par voie intraveineuse mais le risque d'extension est discuté (279). Un biais de publication est possible car les thromboses de la veine jugulaire sont rares en dehors des cathéters veineux centraux. La position couchée des femmes ayant un SHO sévère pour diminuer la douleur en cas d'ascite a été évoquée comme facteur de risque de thrombose jugulaire (235,479). La relation éventuelle avec un cathéter central ne semble pas avoir été évoquée chez les femmes ayant un SHO sévère. Il a été suggéré que la stimulation ovarienne entraîne des modifications anatomiques des veines de la partie supérieure du corps responsables de flux sanguin anormal au niveau de la veine jugulaire et de thrombose (279).

Bauersachs a émis une hypothèse selon laquelle le SHO sévère s'accompagne d'ascite et les ovaires hyperstimulés produisent de grandes quantités d'œstrogènes qui sont retrouvés dans le sérum et le liquide péritonéal. Le liquide péritonéal est drainé vers le système lymphatique et le canal thoracique ce qui entrainerait des concentrations élevées d'œstrogènes au niveau des veines jugulaires et sous-clavières (480). L'œstradiol pourrait aussi diminuer les concentrations locales de thrombomoduline qui a un rôle important dans le système de la protéine C et la thromborésistance au niveau de l'endothélium (481). Il a été suggéré que l'inefficacité de la thromboprophylaxie par l'héparine dans certains cas publiés soit en rapport avec cette modification de la thrombomoduline (480).

Une autre hypothèse est celle de Salomon qui a étudié 5 femmes, âgées de 22 ans à 31 ans, ayant eu ce type de thrombose après une FIV (33 jours à 49 jours après le transfert des embryons, valeurs d'œstradiol 560 à 9 000 pg/mL, 13 à 19 ovocytes). Chez l'une des femmes, la thrombose a été rattachée à la présence de kystes branchiaux qui se remplissent de liquide en cas de SHO et entraînent une compression des veines jugulaires ou sous-clavières (290). La taille des kystes branchiaux s'est normalisée après le SHO. Les auteurs recommandent de réaliser une échographie ou une IRM chez les femmes ayant une thrombose jugulaire ou sous-clavière liée à l'AMP. Quatre des 5 patientes étaient porteuses de la mutation FV Leiden mais n'avaient pas d'antécédent personnel ou familial de MTEV. Cette hypothèse concernant les kystes branchiaux est discutable et demande à être confirmée (communication personnelle M. Wassef). On peut noter que l'infection de kystes branchiaux a été évoquée comme cause du syndrome de Lemierre avec thrombose de la veine jugulaire (478). Si cette cause était retrouvée dans certaines thromboses associées à l'AMP, elle pourrait nécessiter l'administration d'antibiotiques appropriés en association avec le traitement anticoagulant.

Au total, la localisation particulière des thromboses au niveau des vaisseaux de la tête et du cou reste à ce jour inexplicée.

## **SYNTHÈSE**

La physiopathologie des manifestations thrombotiques rencontrées lors d'une stimulation hormonale n'est pas complètement élucidée à ce jour. La survenue de thromboses en cas d'AMP est parfois la conséquence de facteurs de risque cliniques ou biologiques existant chez la patiente avant l'AMP (antécédents personnels ou familiaux de thrombose, thrombophilies héréditaires, syndrome des antiphospholipides), ce qui souligne l'importance de l'identification de ces femmes à risque avant l'AMP (cf Questions 2 et 3). Des modifications biologiques associées à l'AMP, au syndrome d'hyperstimulation ovarienne

(SHO), aux traitements par les œstrogènes ou à la grossesse participent aussi à l'augmentation du risque. Les études de l'hémostase en cours d'AMP sont pour la plupart anciennes, avec des méthodologies peu détaillées et la définition de SHO sévère est parfois peu précise et variable selon les auteurs. Les modifications biologiques sont similaires à celles observées pendant la grossesse ou au cours des traitements par des œstrogènes et restent souvent modérées. Elles induisent une hypercoagulabilité qui est plutôt en faveur d'une prédisposition aux thromboses veineuses. Elles sont plus prononcées en cas de SHO sévère, sont globalement corrélées à l'œstradiolémie en cas de protocoles avec des agonistes et persistent pendant 3 semaines à 6 semaines après le début du syndrome. L'hémostase primaire a été peu étudiée pendant AMP et il n'a pas été observé d'anomalies des fonctions plaquettaires pouvant favoriser les thromboses artérielles.

La localisation particulière au niveau des vaisseaux de la partie supérieure du corps reste inexplicée bien que certaines hypothèses aient été formulées.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les modifications de l'hémostase observées en cas d'AMP sont voisines de celles observées chez les femmes enceintes ou chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative. Elles induisent classiquement une hypercoagulabilité avec un impact possible sur le risque d'événement thrombotique veineux. La durée des modifications biologiques sert éventuellement d'indicateur pour la durée du traitement anticoagulant préventif.

En revanche, il n'a pas été mis en évidence de modifications biologiques induites par l'AMP qui soient des indicateurs de risque de thrombose artérielle.

Aucun test réalisé avant ou en cours d'AMP ne permet de prévoir la survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle ou la localisation particulière au niveau des vaisseaux de la partie supérieure du corps.

### 3 Recommandations

#### 3.1 Prévention des thromboses veineuses et artérielles chez les femmes ayant une AMP

Des thromboses veineuses et artérielles ont été rapportées en cours d'AMP. La prévention des thromboses en cours d'AMP repose principalement sur la prévention de la survenue d'un SHO sévère et sur la recherche des facteurs de risque de thromboses artérielles et veineuses, en particulier chez les femmes ayant une augmentation de risque préexistant à la stimulation ovarienne. Les données disponibles dans la littérature concernant "AMP et thromboses" sont très peu nombreuses : 2 recommandations de l'ACCP parues en juin 2012, l'une concernant l'abstention de toute prévention systématique (Grade 1B), l'autre une prévention en cas de SHO (Grade 2C) et des propositions formulées par Nelson en 2009 (221). Il existe en revanche des recommandations concernant la grossesse : françaises, britanniques et nord-américaines (9,10,12,158,179,482). Ces recommandations sont souvent de faible niveau d'évidence, ce qui contribue au manque de précision concernant la prévention des thromboses chez les femmes enceintes ou ayant une AMP dans les revues consacrées à ce sujet (221,222,262,483-488).

L'Afssaps a publié en novembre 2009 des recommandations de bonne pratique et un argumentaire sur la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique en médecine. Au niveau international, le groupe de travail sur les thromboses chez les femmes « Women's health » mis en place par l'ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) a eu un projet de constitution d'un registre des accidents de thromboses veineuses et artérielles au cours des FIV mais ce projet a été arrêté.

L'évaluation des risques de thrombose doit être faite avant ou en début d'AMP, en cours d'AMP et en cas de grossesse suivant l'AMP. En fonction du risque de thrombose, les mesures d'intervention consistent en l'adaptation du protocole de stimulation de l'ovulation pour l'AMP afin de prévenir autant que possible la survenue d'un SHO sévère et/ou l'indication d'un traitement antithrombotique préventif.

### **3.1.1 Avant l'AMP**

#### **3.1.1.1 Identification des femmes à risque de SHO sévère**

##### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est défini comme une complication de la stimulation ovarienne supraphysiologique survenant au cours de la phase lutéale ou pendant la phase précoce d'une grossesse (Question 1). Il se caractérise par des signes cliniques et biologiques pathologiques, décrits dans une classification proposée en 2010 par un comité d'experts piloté par l'Agence de la biomédecine. Les thromboses veineuses ou artérielles peuvent survenir en complication d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère ou plus rarement de façon isolée en l'absence de SHO.

Une fiche de synthèse concernant la recherche des facteurs de risques de thrombose liés à la technique d'AMP et liés aux caractéristiques personnelles de la femme est présentée ci-dessous (Tableau 22).

**Tableau 22 – Facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle lors d'une AMP**

FACTEURS DE RISQUE (FR)	THROMBOSE VEINEUSE	THROMBOSE ARTÉRIELLE
<b>Facteurs de risque de thrombose liés à l'AMP</b>	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	SHO sévère Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles Œstrogènes par voie orale FR de SHO - IMC faible - Œstradiolémie élevée - SOPK - ATCD personnel de SHO - hormone antimüllérienne élevée, nombre élevé du compte des follicules antraux
<b>Facteurs de risque de thrombose liés à la femme</b>	âge supérieur à 35 ans ATCD personnel d'ETEVE - idiopathique (non provoqué) ou provoqué - récidivant 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 - déficit en AT, PC, PS, FVL, FII G20210A Syndrome des antiphospholipides ATCD familial sévère d'ETEVE chez apparenté(e) de 1 <sup>e</sup> degré avant l'âge de 50 ans	âge supérieur à 35 ans ATCD personnel d'AVC ou IM Tabagisme Hypertension artérielle Migraine avec aura Diabète, obésité Dyslipidémie Consommation élevée d'alcool Utilisation de drogues illicites Syndrome des antiphospholipides ATCD familial sévère d'AVC ou IM chez apparenté(e) de 1 <sup>e</sup> degré avant l'âge de 50 ans Population noire
IM : infarctus du myocarde		

### 3.1.1.1.1 Facteurs de risque cliniques d'hyperstimulation ovarienne sévère

Certains facteurs de risque de SHO sont connus, bien que parfois discutés, en particulier la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques, un faible IMC ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) et l'âge inférieur à 35 ans. La définition du syndrome des ovaires polykystiques est établie depuis la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 et a été réactualisée en 2004 (489).

Le tableau ci-dessous (Tableau 23) résume les résultats de 4 études, dont l'une de 2010, de méthodologie plus rigoureuse, permet d'évaluer ces facteurs de risque.

**Tableau 23 : Études pour estimer le risque thromboembolique veineux après AMP en cas de SHO**

Auteurs Revue	Type d'étude	Population	Facteur de risque de SHO	Niveau de risque
Luke (490)	Cohorte prospective	Registre AMP US 2004-2006 214 219 cycles d'AMP	Age (jeune) Population (noire) Dysovulation RO diminuée Stérilité tubaire	0,27 (0,22-0,32) > 40 ans* 1,88 (1,58-223) 2,01 (1,80-2,24) 0,26 (0,20-0,34) 1,24 (1,10-1,40)
Papanikolaou (491)	Cohorte prospective	Centre AMP Belge 2002-2003 2 524 cycles	Age (jeune)** Nb de follicules	Pas de calcul de risque ajusté ou brut
Enskog (492)	Cohorte prospective	Centre d'AMP Goteborg Suède 1994-1995 428 femmes	Age (jeune) Nb de follicules > 15 mm (élevé) Moins de cycles FIV précédents	Pas de calcul de risque ajusté ou brut
Delvigne (226)	Cas-témoins	Centres d'AMP belges 1988-1991 128 OHSS/ 256 Témoins	Age (jeune) OPK (hyperandrogénie, anovulation, ratio LH/FSH > 2)	Pas de calcul de rapport de cotes ni brut ni ajusté

RO : Réserve ovarienne, OPK : ovaires polykystiques

\*La catégorie de référence qui a le risque 1 est constituée des femmes âgées de moins de 30 ans : plus l'âge augmente, plus le risque de SHO est faible.

\*\*âge moyen des SHO :  $30,2 \pm 0,5$  versus sans SHO :  $33,1 \pm 0,2$ ,  $p < 0,01$

D'autres études utilisent une méthodologie consistant à comparer les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques et les femmes sans ce syndrome. Le taux d'hyperstimulation ovarienne sévère est ainsi comparé aux paramètres ovariens (nombre et taille des follicules) de ces deux groupes (493,494). Toutefois compte tenu de la faible



---

incidence et de l'adaptation des protocoles de FIV, il est difficile de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

Ainsi, certains facteurs de risque de SHO sont bien établis, en particulier la présence d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'âge inférieur à 35 ans, le faible poids corporel, l'existence d'un antécédent de SHO, le nombre élevé de follicules, la concentration élevée d'œstradiol, et la survenue d'une grossesse (9,495).

### **3.1.1.1.2 Facteurs de risque biologiques et ovariens**

Une synthèse de l'ensemble des études a été faite en 2011 (496). Les auteurs ont effectué une méta-analyse de l'ensemble des études disponibles analysant le taux d'hormone antimüllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) comme facteurs prédictifs d'une hyperstimulation ovarienne. Neuf études sont ainsi disponibles et permettent de montrer que ces deux paramètres sont des puissants prédicteurs d'une réponse excessive à l'hyperstimulation ovarienne (Tableau 24). En revanche, il est difficile de déterminer une valeur seuil précise pour ces deux paramètres, la méta-analyse ayant été effectuée sur des données publiées et non sur des données individuelles. L'AMH et le CFA ont la même valeur prédictive de réponse excessive à l'hyperstimulation ovarienne.

**Tableau 24 : Études de cohortes pour estimer la prédiction de réponse excessive à l'hyperstimulation ovarienne (méta-analyse) : Valeur d'AMH**

AMH	Cycles (n)	valeur seuil (ng/ml)	Sensibilité	Spécificité
van Rooij (497)	114	3,50	0,40	0,95
Eldar-Geva (498)	53	3,50	0,72	0,89
Ebner (499)	135	1,66	0,95	0,31
	135	4,52	0,55	0,81
La Marca (500)	48	2,60	0,86	0,56
	48	7,00	0,57	0,83
Nelson Yates (501)	314	2,10	0,88	0,79
	314	3,50	0,57	0,96
Lee (502)	262	1,99	0,90	0,62
	262	3,36	0,62	0,87
Riggs (503)	123	1,59	0,84	0,67
Nardo (504)	165	3,50	0,88	0,70
Aflatoonian (505)	159	4,83	0,93	0,78

**Tableau 25 : Études de cohortes pour estimer la prédiction de réponse excessive à l'hyperstimulation ovarienne (méta-analyse) : Compte des follicules antraux (CFA)**

CFA	Cycles (n)	valeur seuil (n)	Tests anormaux (%)	Sensibilité	Spécificité	LR+ (*)	Probabilité pre-test	Probabilité post-test
Ng (506)	128	9	0,39	0,60	0,71	2,09	0,31	0,49
	128	14	0,10	0,20	0,94	3,48	0,31	0,62
van Rooij (497)	114	14	0,42	0,92	0,63	2,49	0,10	0,22
Eldar-Geva (498)	56	14	0,78	0,94	0,33	1,41	0,40	0,48
Kwee (507)	110	10	0,38	0,94	0,71	3,26	0,15	0,36
	110	14	0,21	0,81	0,89	7,64	0,15	0,57
	110	18	0,06	0,31	0,98	14,69	0,15	0,71
Aflatoonian (505)	159	16	0,31	0,89	0,92	11,26	0,28	0,82

\* ratio de vraisemblance pour un test positif

Au total, des facteurs cliniques de risque de SHO sont connus : syndrome des ovaires polykystiques, faible indice de masse corporelle, âge inférieur à 35 ans, un nombre élevé de follicules, un taux élevé d'œstradiol, et la survenue d'une grossesse. Par ailleurs, la mesure de l'hormone antimüllérienne ou le compte des follicules antraux, qui font partie du bilan systématique pré-AMP des recommandations publiées en 2010, semblent être les meilleurs prédicteurs d'une réponse excessive à la stimulation ovarienne (23).

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les facteurs de risque cliniques, paracliniques et biologiques d'hyperstimulation ovarienne sévère sont à rechercher avant l'AMP. Le dosage de l'hormone antimüllérienne ou le compte des follicules antraux sont de bons prédicteurs de la réserve ovarienne, ce que confirme l'expérience des professionnels. Leurs résultats sont à prendre en compte bien que les valeurs seuils ne soient pas clairement établies. Le dosage de l'hormone antimüllérienne n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

### 3.1.1.2 Identification des femmes à risque veineux (tableau 22)

#### ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Des facteurs de risque cliniques et biologiques qui augmentent le risque de thrombose veineuse chez la femme en âge de procréer, pendant l'AMP et en cas de grossesse, qui sont détaillés dans la Question 2, vont influencer les mesures de prévention (Tableau 26). Certains existent et doivent être détectés avant l'AMP, d'autres apparaissent en cours du processus d'AMP.

**Tableau 26 : Facteurs de risque d'EDEV**

Facteurs de risque (FR) d'EDEV	FR et AMP
ATCD personnel d'EDEV <ul style="list-style-type: none"> <li>- provoqué par un FR transitoire</li> <li>- idiopathique ou associé à un traitement hormonal ou une grossesse</li> </ul> Plusieurs ATCD personnels                     Antécédents familiaux	SHO sévère  grossesse gémellaire
Age > 35 ans Obésité  Thrombophilies héréditaires <ul style="list-style-type: none"> <li>AT</li> <li>PC, PS</li> <li>FV Leiden hétéro-/homozygote</li> <li>FII hétéro-/homozygote</li> <li>Combinées</li> </ul> SAPL Chirurgie Immobilisation, long voyage Cancer Traitements hormonaux <ul style="list-style-type: none"> <li>contraception oestroprogestative</li> <li>oestradiol voie orale</li> <li>tamoxifène</li> </ul> Tabagisme	<p style="text-align: center;"><b>FR et grossesse</b></p> ATCD familiaux Immobilisation + surpoids Immobilisation Age > 35 ans Obésité Grossesse gémellaire Thrombophilies héréditaires SAPL Drépanocytose homozygote AMP Diabète gestationnel Tabagisme

---

**ANALYSE DE LA LITTÉRATURE****3.1.1.2.1 Facteurs de risque cliniques**

Les facteurs cliniques d'EDEV à évaluer avant l'AMP sont essentiellement l'âge, les antécédents personnels et les antécédents familiaux de thrombose avant l'âge de 50 ans (Question 2A).

**3.1.1.2.2 Facteurs de risque biologiques****3.1.1.2.2.1 Thrombophilies biologiques héréditaires*****Principales thrombophilies.***

Les principaux facteurs de risque biologiques héréditaires retenus sont les déficits en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S, la mutation FV Leiden ou la mutation G20210A du gène du facteur II ou prothrombine (Question 2A). Les déficits en antithrombine (AT) sont rares mais associés à un risque très élevé (multiplié par 25 ou plus) (hors AT type II HBS) tandis que les thrombophilies les plus fréquentes (FV Leiden et FII G20210A hétérozygotes) sont classiquement associées au risque TEV le plus faible (multiplié par 10 et 5 respectivement chez des femmes jeunes), les autres thrombophilies ayant une fréquence et une sévérité intermédiaires (93,104-106). Le 1<sup>e</sup> EDEV survient généralement avant l'âge de 45 ans chez les patients ayant un déficit en AT, PC ou PS et les déficits en AT ont un risque de récurrence plus élevé (108,114,115). L'incidence annuelle de 1<sup>e</sup> épisode d'EDEV chez les apparentés asymptomatiques de déficits en AT, PC ou PS est plus élevée que chez les porteurs des mutations hétérozygotes FV Leiden ou FII G20210A (114). D'après la méta-analyse de Robertson, les mutations FV Leiden ou G20210A du gène de la prothrombine, homozygotes et aussi hétérozygotes sont associées à un risque d'EDEV lié à la grossesse qui est plus élevé que celui des déficits en AT, PC ou PS alors que dans des études antérieures le déficit en AT était associé au risque le plus élevé (208,209). Le risque du déficit en AT a pu être surestimé en raison d'une sélection des patientes et les études sont peu nombreuses. Toutefois, malgré les résultats de cette méta-analyse, des groupes continuent de considérer que le déficit en AT est associé à un risque très élevé de thrombose veineuse chez la femme enceinte, ce qui était le cas de diverses recommandations publiées avant 2012 (508).

Les thrombophilies héréditaires n'ont pas été systématiquement recherchées dans les cas de thromboses veineuses associés à une AMP rapportés dans la littérature, mais lorsqu'elles l'ont été, une thrombophilie était présente dans 34% des cas (Question 2B).

Dans une étude prospective israélienne, la fréquence de la thrombophilie est de 85 % (17/20) dans un groupe de femmes ayant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère et de 26,8 % (11/41) dans un groupe sans hyperstimulation ovarienne sévère (509). Ces fréquences élevées et les limites de cette étude ont fait l'objet d'un débat dans la même revue (510,511). En 2004, dans une étude cas-témoins de coût-efficacité comparant 3 groupes, un groupe de femmes avec hyperstimulation ovarienne sévère (n = 20), un groupe sans hyperstimulation ovarienne (n = 40) et un groupe témoin (n = 100), la fréquence de la thrombophilie n'était pas augmentée et le dépistage de la mutation FV Leiden et du FII 2010A n'était pas coût-efficace (512). Le nombre de patientes étudiées était toutefois relativement restreint. Selon Nelson et Greer, la recherche de thrombophilie est justifiée avant l'AMP chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de MTEV (513).

Les patientes ayant une thrombophilie ont aussi un risque plus élevé d'ETEVE en cas de traitement par les œstrogènes et pendant la grossesse et l'importance du risque varie avec le type de thrombophilie (145,146,209,210). L'existence d'une thrombophilie préexistant à l'AMP a donc un impact sur la prescription d'un traitement par les œstrogènes en vue de la programmation des cycles d'AMP et pour évaluer le risque de thrombose en cours d'AMP et pendant la grossesse, en particulier chez les femmes n'ayant pas d'antécédent personnel.

### ***Autres facteurs biologiques héréditaires***

D'autres facteurs biologiques héréditaires sont rares : la drépanocytose homozygote, ou les mutations homozygotes MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) ou CBS (cystathionine bêta synthase) responsables d'hyperhomocystéinémie importante.

## **3.1.1.2.2 Facteurs biologiques de risque acquis**

### ***Le syndrome des antiphospholipides***

Il s'agit d'un facteur biologique de risque artériel et veineux qui associe au moins une manifestation thrombotique veineuse ou artérielle et/ou une complication obstétricale à la présence d'anticorps antiphospholipides (118,514). La recherche de SAPL est recommandée chez les patients ayant des antécédents de thrombose datant de moins de 5

ans : thrombose provoquée ou idiopathique (non provoquée) avant l'âge de 50 ans, des thromboses de site inhabituel ou des pertes fœtales tardives (514).

### **Autres facteurs de risque biologiques**

Les syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle) sont peu fréquents chez la femme en âge de procréer.

#### **3.1.1.2.2.3 Thrombophilie et infertilité**

Des études ont suggéré un lien entre les thrombophilies héréditaires ou la présence d'APL et l'infertilité et les thrombophilies ont aussi été mises en cause dans la survenue d'échecs répétés d'implantation après AMP (515-518). L'implication du FV Leiden a été analysée dans la littérature avec des résultats contradictoires, notamment dans 2 études publiées à 1 an d'intervalle dans le Lancet. En 2001, Göpel *et al* trouvant 90 % (9/10) de succès après la 1<sup>ère</sup> tentative dans le groupe de femmes ayant la mutation FV Leiden contre 49 % (45/92) et dans celui n'ayant pas la mutation ( $p = 0,018$ ) conclut à un avantage sélectif conféré la mutation FV Leiden (519). En 2002, Juul *et al*, dans une large étude de cohorte, ne met pas en évidence de différence quel que soit le statut vis à vis de la mutation FV Leiden (520). Plus récemment dans une étude prospective ayant inclus 405 femmes, Rudick ne retrouve pas d'association (521).

Concernant la présence d'APL, la méta-analyse d'Hornstein *et al*, qui analyse 7 publications de 1987 à 1997, trouve un OR à 1,07 (IC 95% 0,66-1,75) (522). Plus récemment en 2008, ces données sont confirmées par l'équipe de Bellver *et al* (330,523).

Une méta-analyse publiée en 2011 a réuni 33 études ayant évalué l'association entre échec d'AMP et thrombophilie : 23 études avec recherche de SAPL, 5 de thrombophilie biologique et 5 avec recherche des 2 types d'anomalies (524). Dans les études cas-témoins, la mutation FV Leiden et les anticorps antiphospholipides sont plus fréquents en cas d'échec de FIV (OR 3,08 ; IC 95% 1,77-5,36 et 3,33 ; 1,77-6,2 respectivement). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études prospectives de cohortes. Les données disponibles ne permettent pas de conseiller une recherche de thrombophilie biologique dans ces situations.

#### **3.1.1.2.3 Recherche de thrombophilie**

Des recommandations se rapportant à la recherche de thrombophilie ont été publiées (9,10,12,14,158,179,525,526). La recherche de facteurs biologiques de risque

(thrombophilie) héréditaires de thrombose veineuse comporte les dosages d'AT, PC, PS, la recherche d'une résistance à la PC activée ou de la mutation FV Leiden et de la mutation FII 20210A (525,527). Les tests génétiques nécessitent l'information des patients et leur consentement écrit. Ils doivent être réalisés par des praticiens agréés par l'Agence de la biomédecine dans des laboratoires de biologie médicale autorisés par l'Agence régionale de santé. Bien qu'il n'existe pas d'obligation juridique, il est conseillé de confirmer la présence d'un facteur biologique héréditaire sur un 2<sup>e</sup> prélèvement de sang (Accord Professionnel) (525). Les patients doivent recevoir une information concernant la thrombophilie détectée. La pertinence de cette recherche dépend de l'existence ou non d'antécédent personnel, de son caractère idiopathique (non provoqué) ou provoqué, et de l'existence d'antécédents familiaux avant l'âge de 50 ans.

En cas d'antécédent datant de moins de 5 ans, et surtout s'il existe des antécédents de fausses-couches, la recherche de thrombophilie acquise doit compléter la recherche précédente selon les recommandations de l'ISTH. Elle comprend un hémogramme, la recherche d'anticoagulant circulant (TCA avec un réactif sensible, temps de venin de vipère Russell ou dRVVT) et les dosages d'anticorps anticardiolipine et anti-β2 GP1 (514,528).

*En l'absence d'antécédent personnel d'ETEVE*, dans les recommandations françaises publiées en 2009 sous l'égide du GEHT et de la SFMV, compte-tenu du risque élevé de thrombose en cas d'antécédent familial et de la transmission autosomale dominante des thrombophilies héréditaires, la recherche de thrombophilie biologique est recommandée chez les femmes en âge de procréer qui ont des antécédents familiaux d'ETEVE associés à une thrombophilie connue (Grade B) (14). La recherche est discutée si l'apparenté ayant eu une thrombose n'a pas de thrombophilie ou n'a pas été étudié (Accord professionnel). Dans ces recommandations, l'antécédent familial retenu est restreint aux apparentés de premier degré ayant eu un épisode avant l'âge de 50 ans.

La recherche du facteur de risque identifié chez le cas index est recommandée s'il s'agit de déficit en inhibiteur (AT, PC, PC), de mutation homozygote FV Leiden ou FII 20210A ou double hétérozygote FV Leiden et FII 20210A hétérozygote (Grade B). La recherche est discutée en cas d'antécédent familial avec FV Leiden ou FII 20210A hétérozygote (Grade C). Les femmes enceintes avec déficit en AT sont considérées comme à risque le plus élevé dans les recommandations de l'Anaes, du Royal College of Medicine et de l'ACCP 2008, à risque modéré dans les recommandations de la SFAR, à risque faible dans celles de l'ACCP 2012 (10) (Annexes). Les mutations FV Leiden ou FII 20210A homozygotes sont associées aux risques les plus élevés chez les femmes enceintes dans les recommandations de l'ACCP 2012 (10). Les variations observées entre les différentes recommandations résultent



très probablement des différentes stratégies d'élaboration : avis d'experts multidisciplinaires, analyse méthodologique plus ou moins stricte des données de la littérature, études de femmes enceintes ayant une thrombophilie héréditaire confirmée ou recherche d'anomalie biologique chez des femmes ayant eu un ETEV lié à une grossesse. Ainsi, les recommandations de l'ACCP 2012, qui sont différentes de celles de 2008, ont donné une grande importance aux résultats d'une revue de cas publiés (209). Dans cette revue, les mutations FV Leiden et FII 20210A homozygotes sont les facteurs de risque de MTEV les plus élevés chez les femmes enceintes, les mutations FV Leiden ou Facteur II 20210A à l'état hétérozygote ayant des risques plus faibles que les mutations homozygotes et similaires à celui des déficits en AT.

*En cas d'antécédent personnel d'ETEV*, une thrombophilie biologique est trouvée dans 40 % des cas environ. Dans les différentes recommandations publiées en dehors de la grossesse, la recherche de thrombophilie dépend du type de thrombose (thrombose veineuse profonde proximale ou embolie pulmonaire, thrombose veineuse distale, thrombose veineuse superficielle) et des circonstances de sa survenue (thrombose idiopathique ou provoquée par une circonstance déclenchante majeure : immobilisation plâtrée, chirurgie, alitement ou par une circonstance déclenchante modérée ou mineure : grossesse, contraception, voyage de plus de 6 heures par exemple) (14,526). La recherche de thrombophilie est recommandée en cas de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, non provoquée (Grade C) ou de thrombose veineuse cérébrale (Class IIa, level of evidence B) (14,529). La recherche n'est pas systématique si l'ETEV est survenu après une circonstance déclenchante majeure (Grade B) et en l'absence de famille informative (Grade C) (14). Elle n'est pas recommandée en cas d'antécédent unique de thrombose veineuse distale ou de thrombose superficielle (Grade C), car les études disponibles sont peu nombreuses et ne fournissent pas de données claires en termes de nécessité de traitement anticoagulant (14).

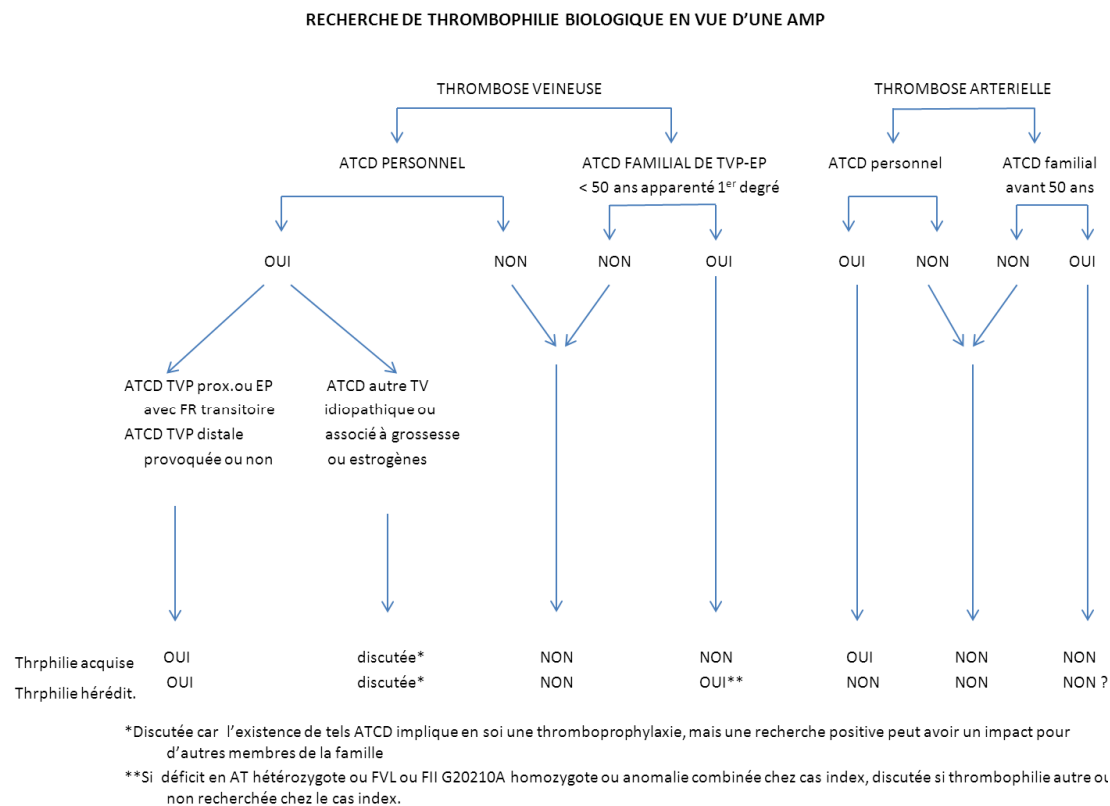
En cas de grossesse, le risque de récurrence est augmenté (183,508). Le risque est plus élevé en cas de SAPL ou de thrombophilie surtout s'il s'agit de déficit en AT, de mutation homozygote FV Leiden ou FII 20210A ou d'anomalies combinées (9,12,158,179,209). En revanche, l'existence d'une thrombophilie ne modifie pas la prévention chez une femme ayant un antécédent personnel de thrombose dans les recommandations de l'ACCP 2012. En conséquence, la recherche de thrombophilie peut être considérée comme inutile dans cette situation puisque l'existence d'une thrombophilie ne va pas modifier la prévention. En revanche, si l'antécédent de thrombose a été favorisé par un facteur transitoire, le risque de thrombose est considéré comme moins élevé et dans les recommandations de l'ACCP, une surveillance clinique est suggérée pendant la grossesse plutôt qu'une prévention par HBPM

(Grade 2C). Cette attitude ne tient pas compte des éventuelles thrombophilies ou facteurs de risque associés comme l'âge, une immobilisation, une grossesse gémellaire par exemple. Il convient en effet de souligner que le type d'antécédent veineux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse proximale, thrombose veineuse distale ou autre localisation), son ancienneté et les facteurs de risque associés ne sont pas pris en compte pour le mode de thromboprophylaxie dans les recommandations de l'ACCP à la différence des recommandations du RCOG. Après un 1<sup>e</sup> épisode d'ETEV en cours de contraception ou de grossesse, le risque de récurrence est plus élevé en cas de reprise de contraception ou de grossesse (192,508,530,531).

Au total, le risque veineux est essentiellement lié à l'existence d'antécédents personnels et/ou familiaux, l'existence de certaines thrombophilies, l'âge, et à des facteurs de risque associés.

L'algorithme de recherche d'une thrombophilie biologique en vue d'une AMP est présenté à la figure 4.

**Figure 4 – Algorithme de recherche de thrombophilie biologique en vue d'une AMP**



## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Dans son ensemble, le Groupe de Pilotage considère que les déficits en AT et le syndrome des antiphospholipides sont des facteurs de risque élevé d'ETE. Le Groupe ne suit donc pas les recommandations de l'ACCP 2012 concernant les déficits en AT qui s'appuient sur l'étude de Robertson où le nombre de déficits en AT est faible, avec une incertitude concernant la nature héréditaire de certains déficits. Les résultats de cette étude ne correspondent pas à d'autres publications ni au risque perçu par les cliniciens en charge de telles patientes, mais ils s'expliquent par le manque d'études et la très faible prévalence des déficits en AT. La détection d'un déficit en AT ou d'un syndrome des antiphospholipides, souvent associés à un traitement par les AVK au long cours, pourrait faire discuter l'indication de l'AMP en raison du risque très élevé de thrombose qui leur est associé. Les déficits en PC ou PS et les mutations hétérozygotes FV Leiden et FII G20210A ont été considérés comme des facteurs de risque modéré tandis que le déficit en AT, les mutations homozygotes FV Leiden ou FII G20210A et les thrombophilies combinées (les plus fréquentes étant les doubles hétérozygotes FV Leiden et FII 20210) ont été considérés comme à risque élevé bien que le risque des mutations homozygotes restent encore mal défini.

L'utilité de la recherche des thrombophilies est discutée, certains donnant de l'importance à la fois aux facteurs de risque cliniques et aux facteurs biologiques, d'autres privilégiant les facteurs cliniques et minimisant l'impact des facteurs biologiques.

La recherche d'antécédents familiaux, habituellement restreinte aux apparentés de 1<sup>e</sup> degré ayant des antécédents avant l'âge de 50 ans, pourrait être étendue aux apparentés de 2<sup>e</sup> degré chez les sujets jeunes n'ayant pas d'antécédents de 1<sup>e</sup> degré.

Les possibles modifications de l'hémostase liées à des situations ou des traitements particuliers, sont à prendre en compte pour l'interprétation des résultats et le déficit en AT de type II HBS est à distinguer des autres déficits en AT.

### **3.1.1.3 Identification des femmes à risque artériel (tableau 22)**

Les thromboses artérielles sont des événements potentiellement graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et source de handicap résiduel.

## **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

### **3.1.1.3.1 Facteurs de risque cliniques**

Les facteurs de thrombose artérielle les plus fréquents sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la migraine avec aura ainsi que la prise d'alcool, d'amphétamines ou de drogues illicites (Question 3A). Le mécanisme des infarctus cérébraux associés à un foramen ovale perméable est incertain et probablement non univoque. L'embolie paradoxale est le principal mécanisme invoqué mais elle est en pratique difficile à prouver.

Dans la majorité des cas de thrombose artérielle publiés en cours d'AMP, aucune donnée n'est fournie concernant les facteurs classiques d'accident artériel (Question 3B). Bien qu'il n'y ait pas de données concernant le risque de thrombose associé spécifiquement au tabagisme dans le cadre de l'AMP, compte tenu de la concordance des résultats des études publiées chez les femmes recevant des traitements hormonaux et chez les femmes enceintes, l'arrêt du tabac est recommandé en cours d'AMP d'autant que l'exposition au tabac a aussi une influence sur la fertilité et sur les résultats de l'AMP. Une information sur le contrôle des facteurs de risque avérés que sont la consommation d'alcool, d'amphétamines et de drogues illicites constitue un pré-requis chez les patientes débutant une AMP, d'autant que leur prévalence a tendance à augmenter (313,316,317).

### **3.1.1.3.2 Facteurs de risque biologiques**

#### **3.1.1.3.2.1 Thrombophilie biologique héréditaire**

L'association entre thrombophilie héréditaire et risque artériel est incertaine. Ainsi la mutation FII 20210A a été associée à la survenue d'AVC et d'infarctus du myocarde chez l'adulte âgé de moins de 55 ans, et en particulier chez les femmes, mais les associations sont de niveau modeste (532-535). La mutation FII G20210A a aussi été trouvée plus fréquemment chez les patients ayant un foramen ovale perméable (536).

### **3.1.1.3.2 Facteurs de risque biologiques acquis**

Le syndrome des antiphospholipides a un rôle majeur dans la survenue des thromboses artérielles, en particulier des infarctus cérébraux des sujets de moins de 50 ans, de même que dans la survenue des thromboses veineuses (537). La recherche d'un anticoagulant circulant et d'anticorps antiphospholipides a été détaillée dans la détection des facteurs de risque veineux.

Une augmentation modérée de l'homocystéine a été rapportée chez les patients ayant eu un AVC mais l'efficacité des folates en prévention primaire ou secondaire de l'AVC est controversée (538). Les syndromes myéloprolifératifs et la drépanocytose sont aussi des facteurs de risque artériel.

### **3.1.1.3.3 Recherche de facteurs de risque artériel**

Dans les recommandations américaines, la mesure de la pression artérielle, la recherche d'un diabète, le dosage des lipides, de l'homocystéine, la recherche des anticorps antiphospholipides et des thrombophilies héréditaires sont susceptibles d'influencer les mesures de prévention des thromboses artérielles (538).

Au total, le risque artériel est essentiellement lié à l'âge, au tabagisme et aux facteurs de risque cardiovasculaire concomitants : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, migraine avec aura mais ces facteurs de risque d'athéromatose sont rares chez la femme en âge de procréer. La prise de substances telles que l'alcool, les amphétamines, les drogues illicites sont des facteurs de risque importants et avérés. Les facteurs biologiques de risque artériel sont essentiellement le syndrome des antiphospholipides, et à un moindre degré les thrombophilies héréditaires ainsi que les syndromes myéloprolifératifs et l'hyperhomocystéinémie. Des antécédents familiaux d'AVC ou d'infarctus du myocarde précoces ou de mort subite avant l'âge de 65 ans chez la femme, et l'âge de 55 ans chez l'homme peuvent être associés à un diabète, une dyslipidémie ou une hypertension artérielle.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le Groupe de Pilotage souligne que, dans l'état actuel des connaissances, il est difficile de formuler des recommandations dans le but de détecter les femmes à risque d'accident artériel en cas d'AMP. Les thrombophilies héréditaires ou une hyperhomocystéinémie, bien

que moins fréquentes qu'en cas de thrombose veineuse, ont été trouvées chez des femmes âgées de moins de 50 ans ayant eu des thromboses artérielles et chez certaines femmes ayant eu une thrombose artérielle en cours d'AMP. Pour cette raison, le Groupe considère que la recherche de ces facteurs biologiques n'est pas systématique mais se justifie s'il existe des antécédents familiaux de thrombose veineuse ou artérielle avant l'âge de 50 ans.

### 3.1.1.4 Évaluation du risque de thrombose

#### 3.1.1.4.1 Thrombose veineuse

L'évaluation du risque d'ETEV est faite en fonction de l'entretien avec la patiente et des résultats des examens biologiques effectués. Cela conduit à différencier les femmes n'ayant aucun facteur de risque veineux clinique ou biologique chez lesquelles aucune prévention systématique ne sera *a priori* nécessaire. En revanche, l'existence de facteurs de risque cliniques (antécédents personnels ou familiaux, obésité) et/ou de facteurs de risque biologiques (thrombophilies) impliquera le recours éventuel à un traitement anticoagulant, avec ses modalités et sa durée.

L'antécédent personnel de thrombose peut avoir été idiopathique (sans facteur de risque retrouvé) ou favorisé par une grossesse ou un traitement œstrogénique, ou par un facteur transitoire (intervention chirurgicale, immobilisation plâtrée, long voyage par exemple) et le risque de récurrence est différent (Question 2A).

Les patientes ayant un traitement par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban par exemple) en début d'AMP sont en principe à risque très élevé de récurrence. En effet, la durée préconisée après un ETEV est le plus souvent de 3 mois à 6 mois, voire plus longtemps en cas de risque élevé, notamment en cas de déficit en AT, de SAPL ou de thromboses récurrentes (13).

Les facteurs de risque cliniques et les résultats des examens faits avant l'AMP permettent de distinguer différents niveaux de risque cliniques et biologiques (Tableau 26).

#### 3.1.1.4.2 Thrombose artérielle

L'existence d'un antécédent personnel de thrombose artérielle (infarctus cérébral, syndrome coronaire aigu) rend l'AMP fortement déconseillée. L'évaluation du risque artériel consiste à faire le point des facteurs de risque tels que l'hypertension artérielle, le diabète, une dyslipidémie, le tabagisme.

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Une fiche de renseignements remplie par la patiente et revue par le médecin permet de recueillir des informations standardisées et plus détaillées pour évaluer le risque individuel de thrombose et constitue un gain de temps pour le médecin.

### **3.1.1.5 Concertation pluridisciplinaire**

Pour les femmes ayant des facteurs de risque veineux (antécédent personnel et/ou thrombophilie biologique ou antécédent familial d'ETEV avant l'âge de 50 ans) ou artériel (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme), une concertation pluridisciplinaire (gynécologue en charge de l'AMP, hématologue spécialisé en hémostasethrombose, médecin vasculaire, neurologue...) permet d'évaluer le risque de thrombose lié à l'AMP, et de décider de la faisabilité de celle-ci et des conditions de sa prise en charge.

### **3.1.1.6 Information des femmes**

Une information des femmes concernant le risque de thrombose et ses conséquences permet une meilleure prévention. Cette information vient en complément des informations générales disponibles dans le Guide de l'assistance médicale à la procréation édité par l'Agence de la biomédecine et remis aux couples qui s'engagent dans une procédure d'AMP. Il est utile de préciser les symptômes évocateurs d'infarctus du myocarde, d'infarctus cérébral, de thrombose des membres, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse cérébrale qui nécessitent de consulter rapidement un médecin. L'éventualité d'un traitement anticoagulant préventif et/ou du port d'une compression élastique pendant l'AMP et la grossesse est à évoquer.

### **3.1.2 Pendant l'AMP**

La prévention des thromboses en cours d'AMP repose principalement sur la prévention de la survenue d'un SHO sévère et sur la recherche de facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle, en particulier chez les femmes ayant une augmentation de risque préexistant à la stimulation ovarienne. Les mesures d'intervention concernent donc l'adaptation du

---

protocole de stimulation de l'ovulation pour l'AMP, et/ou l'indication éventuelle d'un traitement antithrombotique préventif en fonction du risque de thrombose

### **3.1.2.1 Gestion de l'hyperstimulation ovarienne**

#### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

##### **3.1.2.1.1 Le SHO sévère : facteur de risque de thrombose veineuse et artérielle**

Un degré d'hyperstimulation ovarienne est un effet recherché des protocoles de stimulation et la fréquence des grossesses est fonction du degré de stimulation (Question 1). Les thromboses sont un des éléments du SHO sévère dans la classification retenue. Un SHO sévère peut survenir chez des femmes ayant des facteurs de risque de ce syndrome avant l'AMP (notamment un SOPK) mais il peut aussi survenir en cours d'AMP sans facteur de risque identifié. Il survient de façon précoce (environ 7 jours après le déclenchement de l'ovulation par hCG, soit 2 jours après la ponction ovocytaire) ou plus tardive en début de grossesse (soit environ 14 jours après le déclenchement de l'ovulation) lorsque la sécrétion d'hCG par le trophoblaste vient s'ajouter à celle liée au protocole d'AMP. Il est associé à une ascite cliniquement évidente, un hémocrite augmenté (> 50 %), une dyspnée sévère, une oligurie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une insuffisance rénale et parfois une thrombose selon les critères retenus.

Les modifications de l'hémostase associées à l'AMP vont dans le sens d'une hypercoagulabilité et sont plus importantes chez les patientes ayant un SHO (429,513).

En l'absence de données concernant le risque spécifique des différentes techniques, les mesures proposées pour la prévention sont globales. Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne considéré comme sévère était présent dans 78 % des 46 cas de thrombose artérielle que nous avons recensés et 77 % des 91 cas d'événements thromboemboliques veineux (Question 2B).

##### **3.1.2.1.2 Réduction du risque de SHO sévère**

L'identification avant l'AMP des femmes à risque de SHO sévère est la première étape de la prévention des thromboses veineuses et artérielles. L'évaluation du risque individuel est donc faite d'après l'entretien réalisé avant l'AMP avec la patiente et en fonction des résultats des examens effectués. Chez les femmes considérées comme à risque, l'induction de l'ovulation est personnalisée. Ainsi, chez les femmes à risque de SHO, l'utilisation d'un



antagoniste de la GnRH peut être préférée à celle d'un agoniste pour réduire le risque de SHO (501,539,540). Les doses élevées d'hCG peuvent entraîner des concentrations élevées d'oestradiolémie à l'origine de modifications plus importantes de la coagulation et éventuellement de thromboses (449). Il est donc conseillé d'administrer des doses minimales d'hCG pendant des durées les plus courtes possibles, en particulier chez les femmes à risque de SHO qui ont un SOPK, un excès de follicules ou un antécédent de SHO (19,45). Une attention particulière est portée en cas d'augmentation rapide de la concentration d'œstradiol, de concentrations élevées d'œstradiol > 2 500 pg/mL ou d'un nombre important de follicules de taille comprise entre 10 mm et 14 mm (19,45). Les autres mesures proposées sont le 'coasting' (arrêt de la stimulation par FSH et administration d'hCG retardée si les taux d'œstradiol sont élevés (> 4 000 pg/mL), le remplacement de l'hCG par de la progestérone naturelle pendant la phase lutéale. Le recours à des cycles spontanés est aussi parfois envisagé mais le taux de naissance est plus faible. La constatation de l'absence de surrisque de MTEV chez les femmes ayant reçu des embryons congelés associée à un taux de grossesse non différent des embryons frais, peut conduire à généraliser cette procédure pour éviter les thromboses (185,541). La vitrification des ovocytes est aussi une possibilité (35). Enfin, le transfert d'un seul embryon est préférable chez les femmes à risque de SHO. Aucun test d'hémostase n'a montré son intérêt dans la prédiction d'un SHO bien qu'une augmentation du taux de facteur Willebrand ait été proposée dans ce but (451).

Au total, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère est un facteur de risque de thrombose veineuse et artérielle. Sa prévention repose d'abord sur l'entretien avec la patiente lors de la consultation à la recherche des facteurs de risque et les résultats du dosage de l'hormone antimüllérienne ou du compte des follicules antraux avant l'AMP. Chez les femmes à risque d'hyperstimulation ou si des signes d'hyperstimulation ovarienne apparaissent, le processus de l'AMP peut être personnalisé (dose minimale d'hCG ou de FSH, pendant des durées les plus courtes possibles, coasting, cycles spontanés, recours à des "mild stimulation", protocoles avec des antagonistes, transfert d'embryon congelé, annulation du transfert embryonnaire, etc.).

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Une hyperstimulation ovarienne est nécessaire pour obtenir une grossesse. Lors d'une AMP la prévention d'un SHO sévère relève de la compétence des spécialistes de l'AMP.

### 3.1.2.2 Gestion du risque veineux

#### **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

La survenue d'une thrombose veineuse pendant l'AMP est favorisée par l'hyperœstrogénémie, l'hémoconcentration, l'hyperviscosité, la diminution du retour veineux en cas d'ascite, l'hospitalisation et l'immobilisation (Question 2B). Les modifications de l'hémostase sont corrélées aux concentrations d'œstradiol et restent le plus souvent dans la limite des valeurs normales (Question 4). Elles sont plus importantes en cas de SHO et apparaissent quelques jours après l'administration d'hCG, disparaissent environ 12 jours après le SHO mais persistent plus longtemps en cas de grossesse (environ 3 semaines), donc après la disparition des signes cliniques de SHO (449,450).

Des scores de risque veineux ont été proposés pour faciliter la prise en charge des femmes enceintes en dehors de l'AMP. Un score a utilisé la méthode Delphi et 19 experts français ont participé à l'élaboration de ce score (542). Un autre score a d'abord consisté en une étude rétrospective puis a fait l'objet d'une étude prospective multicentrique (543). Ces scores pourraient être adaptés aux femmes ayant une AMP.

La fréquence des ETEV liés à l'AMP peut varier en fonction des protocoles d'AMP utilisés, et elle n'est pas connue de façon précise en l'absence d'étude de cohorte (Question 2B). Les mesures de prévention concernent des traitements hormonaux administrés et la prévention des thromboses par la compression élastique et/ou un traitement anticoagulant pendant l'AMP, la grossesse, le post-partum ou seulement à l'occasion de situations à risque : longs voyages, chirurgie, immobilisation par exemple.

#### **3.1.2.2.1 Traitements hormonaux**

Les pilules œstroprogestatives contenant de l'éthinyl-œstradiol sont parfois utilisées pour la programmation des cycles d'AMP. Or, ces médicaments induisent un état procoagulant et sont associés à un risque TEV multiplié par un facteur de 3 environ (Question 2A). À visée contraceptive, le risque existe quelle que soit la voie d'administration de l'association œstroprogestative (comprimés, patch, anneau vaginal). Le risque de thrombose augmente aussi avec l'âge, en particulier après 35-40 ans, les antécédents personnels de thrombose veineuse, l'existence d'une thrombophilie biologique ou de surpoids ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et il est

plus élevé pendant les 3 premiers mois du traitement, en particulier chez les femmes ayant d'autres facteurs de risque, notamment une thrombophilie (58,157,544,545). Les contraceptifs oraux oestroprogestatifs dits de 3<sup>e</sup> génération (à base de désogestrel, gestodène ou norgestimate) exposent les femmes à un surrisque de thromboses veineuses par rapport aux contraceptifs oraux oestroprogestatifs dits de 1<sup>e</sup> génération ou de 2<sup>e</sup> génération (546).

Les médicaments œstroprogestatifs parfois utilisés pour la programmation des cycles avant l'AMP sont le plus souvent administrés par voie orale et peuvent avoir un rôle dans la survenue de thrombose peu de temps après la stimulation ovarienne. Il en serait de même en cas d'administration par anneau vaginal, voie récemment proposée dans cette indication (547,548). Il n'est pas possible d'évaluer leur rôle dans les cas publiés de thrombose en cours d'AMP.

*L'œstradiol*, œstrogène naturel, est administré chez les femmes après transfert d'embryon congelé ou ayant un don d'ovocytes. Le risque veineux existe aussi avec l'œstradiol par voie orale (bien que non évalué chez les femmes en âge de procréer) mais n'est pas retrouvé avec la voie extra-digestive aux doses de 50 µg à 100 µg par jour (patch, gel). Pour les doses plus élevées prescrites habituellement pour les dons d'ovocytes, leur administration doit faire l'objet d'une surveillance clinique attentive en l'absence de données disponibles. La voie transdermique est néanmoins préférable à la voie orale.

*La progestérone* naturelle micronisée est utilisée par voie orale ou vaginale pour le soutien de la phase lutéale après transfert d'embryon frais. Elle n'a pas été étudiée chez des femmes en âge de procréer mais n'augmente pas le risque d'ETEV chez des femmes ménopausées.

### 3.1.2.2.2 Compression veineuse

La HAS a émis en 2011 des propositions dans le cadre du Bon Usage des Technologies de Santé. Il s'agit de la prévention des thromboses veineuses chez les femmes ayant des facteurs de risque veineux en général, et aussi pendant la grossesse et les 6 semaines suivant l'accouchement (6 mois en cas de césarienne) ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201012/rapport\\_compression\\_medical\\_1276\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201012/rapport_compression_medical_1276_vf.pdf)) (15). La compression veineuse est indiquée dans le but de prévenir le syndrome post-thrombotique mais son efficacité en termes de prévention de la MTEV n'a pas été démontrée.

Il n'y a pas de différence démontrée de l'efficacité des chaussettes, bas-cuisses ou collants, même dits 'de maternité'. La compression recommandée est de classe 2 (15 mm Hg à 20 mm Hg), la compression de classe 3 étant réservée aux cas plus sévères et étant plus difficile à porter chez la femme enceinte.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le Groupe considère que la compression veineuse n'est pas systématique chez toutes les femmes ayant une AMP mais que, lorsque qu'elle est conseillée en cas d'antécédent personnel ou d'insuffisance veineuse, le choix va à la compression préférée par la patiente (chaussettes, bas ou collant).

### **3.1.2.2.3 Traitement anticoagulant préventif**

#### INDICATIONS

L'évaluation du risque veineux a permis de distinguer des femmes à risque potentiel de thrombose veineuse en cours d'AMP qui peuvent bénéficier d'un traitement anticoagulant préventif de durée courte ou plus prolongée: les femmes ayant un SHO sévère, un antécédent personnel d'ETEVE sans traitement anticoagulant ou avec un traitement anticoagulant au long cours, des facteurs de risque cliniques d'ETEVE (âge supérieur à 35 ans, obésité, immobilisation, intervention chirurgicale, long voyage, gémellarité par exemple), un antécédent familial d'ETEVE chez un(e) apparenté(e) de 1<sup>o</sup> degré avant l'âge de 50 ans et/ou un facteur de risque biologique (thrombophilie). Le bénéfice apporté par le traitement anticoagulant doit être comparé au risque éventuel de saignements. Les pertes sanguines associées à l'AMP lors de la ponction ovocytaire sont très variables mais des saignements de plus de 100 ml ont été rapportés dans 0,8 % des cas (549,550). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, l'administration d'un traitement anticoagulant pourrait augmenter le risque de saignements à ce stade de l'AMP. Ce geste peut être assimilé à une césarienne ou un geste invasif sous HBPM et incite à une interruption temporaire de 12 heures ou 24 heures selon la dose d'HBPM (482).

Le traitement anticoagulant préventif n'est pas systématique chez les femmes ayant une AMP, comme cela est mentionné dans l'une des 2 recommandations figurant dans les recommandations de l'ACCP 2012 (Grade 1B) mais il est suggéré en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère (Grade 2C) (482). Par extrapolation avec les recommandations en cours de grossesse, une thromboprophylaxie est suggérée en cours d'AMP chez certaines femmes ayant des facteurs de risque (9,12,158,179,482,551).

## CHOIX DE L'ANTICOAGULANT

L'anticoagulant choisi doit être compatible avec la grossesse car le but de l'AMP est une grossesse et les thromboses peuvent survenir en cours d'AMP ou en début de grossesse.

- **L'HNF** (héparine non fractionnée) par voie sous-cutanée est peu utilisée en raison de la nécessité de 2 injections par jour et du risque de thrombopénie et d'ostéoporose (482). Pendant la grossesse, la survenue d'une thrombopénie n'est pas rare et la distinction avec une TIH (thrombopénie induite par l'héparine), qui est exceptionnelle, est difficile. L'HNF est parfois administrée après les HBPM dans les dernières semaines de la grossesse en raison de sa demi-vie plus courte que celle des HBPM qui permet une anesthésie régionale si le délai depuis la dernière injection est de plus de 4 heures (12 heures pour les HBPM à dose préventive) (551,552).
  
- **Les HBPM** sont considérées comme l'anticoagulant de choix en dehors de la grossesse. Les Résumés des caractéristiques (RCP) de l'énoxaparine (Lovenox®), de la nadroparine (Fraxiparine®) et de la daltéparine (Fragmine®) mentionnent que, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas les utiliser à dose préventive pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et que leur administration à dose préventive pendant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres ne doit être envisagée que si nécessaire. Elles sont toutefois préférées à l'HNF chez les femmes enceintes : Grade A dans les recommandations de la RCOG 2009, Grade 1B dans l'ACCP 2012. Une étude randomisée avait pour but de comparer une HBPM à un placebo mais le recrutement a été très faible (553). En l'absence d'études randomisées de taille suffisamment importante, les recommandations concernant ces 3 HBPM reposent essentiellement sur la publication d'études d'observation comportant respectivement 486, 624, 143 grossesses, sur une étude prospective chez 126 femmes et la revue de 64 études rassemblant 2 777 grossesses (192,488,554-556). Ces études ont montré une sécurité d'emploi des HBPM pour les femmes et pour les fœtus. Les HBPM sont les mieux adaptées à la prévention des thromboses pendant la grossesse en raison de leur administration en une seule injection par jour dans la grande majorité des cas, la possibilité d'auto-injection et la surveillance biologique allégée. Le risque de thrombopénie est plus faible qu'avec l'HNF et aucun cas de thrombopénie associé à une thrombose n'a été observé dans un groupe de 2 777 grossesses (488). Le risque d'ostéoporose, également plus faible qu'avec l'HNF, existe néanmoins avec les HBPM, mais l'ostéoporose semble rare après administration de doses préventives (158,488,557,558).

Pour la tinzaparine (Innohep®), il est noté dans le Résumé des caractéristiques que, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la tinzaparine pendant la grossesse. Cette HBPM a néanmoins fait l'objet de publications récentes chez les femmes enceintes où son efficacité et sa tolérance ont été jugées satisfaisantes (559-561). Dans une étude qui a rassemblé 1 013 cas de grossesses chez des femmes ayant reçu de la tinzaparine à dose préventive ou curative, aucun cas d'ostéoporose n'a été observé avec les doses préventives (562). Les cas d'ostéoporose rapportés dans cette étude correspondaient à des patientes ayant reçu des doses curatives (3 cas sur 254) et les auteurs soulignent l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose préexistant à la grossesse (traitement prolongé par des corticoïdes et/ou d'autres héparines : HNF ou HBPM, faible poids corporel, tabagisme, antécédents d'ostéoporose). La tinzaparine ne figurait pas encore en 2003 dans les recommandations de l'Anaes mais elle fait néanmoins partie des HBPM conseillées pendant la grossesse dans les différentes recommandations internationales (10,482,551).

Les héparines, HNF (héparine non fractionnée) ou HBPM (héparines de bas poids moléculaire) n'ont d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation à titre préventif que dans les situations chirurgicales, pas pendant la grossesse. Pour une utilisation à titre curatif, aucune héparine n'a d'AMM pendant la grossesse. Selon une publication du CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes) en janvier 2013, les données publiées et l'expérience clinique en cours de grossesse et d'allaitement étant rassurantes à ce jour, l'utilisation des HBPM, énoxaparine, tinzaparine, daltéparine, nadroparine est possible en préventif et en curatif (563).

- **Le danaparoïde sodique (Orgaran®)** a été essentiellement administré à des femmes enceintes ayant des antécédents de TIH (482,564).

**Le fondaparinux (Arixtra®)**, inhibiteur spécifique du facteur Xa, a été peu étudié chez les femmes enceintes (565-568). Les risques d'effets indésirables sont considérés comme acceptables mais bien qu'il n'ait pas été observé de passage placentaire dans un modèle de cotylédon humain *in vitro*, une activité anti-Xa a été trouvée dans le sang de cordon de nouveau-nés dont la mère avait reçu du fondaparinux (569,570). Cet anticoagulant, largement utilisé en dehors de la grossesse, a généralement été administré à des femmes enceintes ayant des antécédents de TIH ou d'allergie aux HBPM et il a été suggéré d'éviter de l'administrer pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (566).

- **Les nouveaux anticoagulants oraux** à activité spécifique anti-thrombine (anti-IIa) ou anti-Xa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ont été administrés à des patients ayant une MTEV mais aucune étude n'est disponible chez les femmes enceintes. Il est donc

préférable de ne pas les utiliser (482). Pour le dabigatran, il n'existe aucune donnée clinique et, chez l'animal, des effets fœtotoxiques (diminution des poids fœtaux et de leur viabilité) ont été mis en évidence à des doses toxiques pour les mères, mais il n'y a pas d'effet tératogène. Pour le rivaroxaban, une toxicité de type fœtotoxique sans effets tératogènes est aussi observée chez l'animal, et considérant cet effet et son passage placentaire, le rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse. L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée pendant la grossesse.

- **L'aspirine**, agent antiplaquettaire, n'a pas d'efficacité démontrée pour la prévention des thromboses veineuses chez les femmes enceintes (10,482,551). En 2012, 2 essais cliniques versus placebo ont mis en évidence, en dehors de l'AMP ou de la grossesse, une diminution du risque de survenue d'événements vasculaires majeurs avec l'aspirine à la dose de 100 mg par jour, administrée après 6 mois à 18 mois de traitement anticoagulant initial classique par HBPM puis AVK (571,572).

Au total, comme les AVK sont contre-indiqués pendant la grossesse et qu'il est préférable de ne pas utiliser les nouveaux anticoagulants oraux chez les femmes enceintes, l'administration de ces médicaments doit être interrompue en vue de l'AMP.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le Groupe de pilotage considère que l'utilisation des HBPM est préférable à celle de l'HNF pendant l'AMP, sauf en cas d'indisponibilité des HBPM.

### **POSOLOGIE ET DURÉE DE LA PRÉVENTION**

Pendant la grossesse, dans les recommandations publiées, les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée à dose préventive (énoxaparine 40 mg ou 4 000 UI, tinzaparine 4 500 UI, nadroparine 4 850 UI ou daltéparine 5 000 UI une fois par jour) ou préventive forte, appelée aussi intermédiaire (40 mg ou 5 000 unités 2 fois par jour), parfois à dose curative adaptée au poids. La dose intermédiaire est préconisée dans plusieurs recommandations (9,10,482,551). Une injection de 60 mg ou 6 000 unités par jour est proposée en cas de poids supérieur à 90 kg (Tableau 27) (551). Il a en effet été remarqué que les femmes ayant un surpoids ou obèses qui ont présenté une embolie pulmonaire avaient un traitement préventif potentiellement insuffisant en fonction de leur poids (556). La dose d'énoxaparine de 60 mg soit 6 000 UI par jour correspond aussi à la dose préventive en chirurgie orthopédique (chirurgie à risque élevé) dans les études réalisées en Amérique du nord (30 mg 2 fois par jour) (573).



**Tableau 27 : Doses préventives d'HBPM proposées pendant la grossesse en fonction du poids des patientes (551)**

Poids (kg)	Énoxaparine	Daltéparine	Tinzaparine
< 50	2 000 ui/jour	2 500 ui/jour	3 500 ui/jour
50-90	4 000 ui/jour	5 000 ui/jour	4 500 ui/jour
91-130	6 000 ui/jour	7 500 ui/jour	7 000 ui/jour

Si la patiente a un traitement par les AVK ou un nouvel anticoagulant oral (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) en début d'AMP, un relais par les HBPM est pris en raison du risque tératogène des AVK entre la 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée et du manque d'information concernant les nouveaux anticoagulants oraux. Dans ce cas, les doses d'HBPM conseillées par l'ACCP pendant la grossesse sont soit une dose curative adaptée au poids corporel (énoxaparine 1 mg/kg soit 100 UI/kg 2 fois par jour, ou daltéparine 100 UI/kg 2 fois par jour, ou tinzaparine 175 UI/kg 1 fois par jour), soit 75 % de cette dose (10,482). Cette dose plus faible a été proposée en raison de l'efficacité plus grande des HBPM par rapport aux AVK dans une seule étude chez des patients à risque élevé de MTEV, chez des patients atteints de cancers (574). Les doses conseillées par la RCOG sont soit des doses curatives, soit des doses prophylactiques fortes ou intermédiaires. Pendant l'AMP, les doses proposées par Nelson sont curatives ou intermédiaires selon l'indication (221).

La durée de la prévention peut être restreinte à la phase d'hyperstimulation ovarienne en l'absence d'autres facteurs de risque mais la persistance d'anomalies de l'hémostase pendant 2 semaines à 3 semaines incite à poursuivre la prévention pendant cette durée (Question 4).

Lorsque l'AMP est suivie de grossesse, des modifications de l'hémostase vont prendre le relais de celles induites par l'AMP et il a été montré que le risque d'ETEVE est augmenté pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, en particulier s'il y a eu une hyperstimulation ovarienne sévère (185,186). La poursuite du traitement pendant le 1<sup>e</sup> trimestre sera donc justifiée en particulier après un SHO sévère, pendant plus longtemps s'il existe une thrombophilie ou des antécédents personnels d'ETEVE.

Enfin, en cas de risque de thrombose, le traitement anticoagulant est recommandé pendant toute la grossesse et poursuivi après l'accouchement pendant environ 6 semaines (179,551).

On pourra donc distinguer 4 modalités de traitement anticoagulant préventif :



- Traitement par une HBPM à dose préventive pendant la durée de l'hyperstimulation ovarienne sévère et poursuivie pendant 2 semaines à 3 semaines en l'absence grossesse ou pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse.
- Traitement préventif de risque très élevé avec des doses curatives d'HBPM pendant la stimulation, la grossesse et le post-partum avec reprise éventuelle des AVK si ce traitement était administré avant l'AMP.
- Traitement préventif de risque élevé avec des doses préventives d'HBPM pendant la stimulation, la grossesse et le post-partum.
- Traitement préventif de risque modéré avec des doses préventives d'HBPM pendant la stimulation, les 3 semaines suivant la stimulation et pendant le post-partum (6 semaines).

L'administration d'une dose préventive plus élevée (de l'ordre de 6 000 UI une fois par jour) est parfois envisagée s'il existe des facteurs de risque associés (poids > 90 kg par exemple)

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les doses d'HBPM pour le traitement anticoagulant préventif ne sont pas consensuelles. En dehors de la prévention chez les patientes ayant un risque de thrombose très élevé, les doses de 40 mg d'énoxaparine, 5 000 UI de daltéparine ou 4 500 UI de tinzaparine par jour sont les seules doses préventives considérées par certains membres du Groupe. Chez les femmes ayant un traitement par les AVK au moment de l'AMP, les doses d'HBPM proposées sont dans l'ensemble curatives. La dose de 75 % de la dose curative n'est pas consensuelle bien que son administration puisse être appropriée en fonction du type et de l'ancienneté de la thrombose et du type de thrombophilie. Une prévention débutée après la ponction d'ovocyte peut avoir un intérêt en cas de risque de thrombose modéré car les thromboses veineuses sont généralement plus tardives et cela éviterait l'augmentation possible du risque de saignements lors de la ponction ovocytaire.

### **SURVEILLANCE BIOLOGIQUE**

La surveillance biologique a en principe pour but d'éviter les récives sans augmenter le risque de saignements mais l'intérêt de la surveillance des héparines n'a pas été démontrée quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant préventif. Dans les essais thérapeutiques en dehors de l'AMP ou la grossesse, l'HNF ou les HBPM sont administrées sans surveillance biologique mais les traitements sont de courte durée avant l'administration d'AVK. Si la patiente est en cours d'AMP ou de grossesse, les AVK ne sont pas administrées en relais et les traitements par les héparines peuvent être beaucoup plus longs.

### HNF.

Dans les recommandations de l'Anaes, ce traitement est administré à dose fixe (5 000 UI 2 fois par jour) sans surveillance de l'héparinémie, ou à dose adaptée à l'héparinémie avec une activité anti-Xa comprise entre 0,1 U/ml et 0,2 U/ml, zone à la limite de la sensibilité des techniques (pas de grade d'évidence). La surveillance des plaquettes est recommandée 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement.

### HBPM,

- *Activité anti-Xa.* Dans les recommandations de l'Afssaps qui ne prennent pas en compte la situation particulière de la grossesse, le dosage de l'activité anti-Xa n'est pas recommandé mais les traitements sont le plus souvent de courte durée (575). Pendant la grossesse, dans certaines recommandations, la mesure de l'activité anti-Xa n'est recommandée qu'en cas de poids inhabituel, d'insuffisance rénale ou d'hémorragie (158,551). Une surveillance tous les 3 mois a aussi été proposée (483). Dans les recommandations de la Sfar, la posologie des HBPM doit être adaptée au poids corporel et/ou au taux d'anti-Xa. En cas d'AMP, la surveillance pourrait être conseillée chez les femmes à risque veineux élevé, en particulier celles qui ont un relais par HBPM après un traitement anticoagulant au long cours. Si un contrôle de l'activité anti-Xa est décidé, il est réalisé 3 heures à 4 heures après l'injection et la fréquence peut être une fois par mois ou tous les 3 mois. L'activité anti-Xa attendue est comprise entre 0,3 U/ml et 0,5 U/ml mais peut varier selon l'HBPM. Cette attitude est discutée en raison de la fiabilité inconstante du dosage d'activité anti-XA et de l'absence d'étude montrant une diminution des effets secondaires en cas de surveillance.
- *Numération des plaquettes.* Selon les recommandations générales de l'Afssaps de 2011, compte tenu de la rareté de l'incidence de TIH sous HBPM, une surveillance de la numération des plaquettes n'est plus recommandée de façon systématique dans un contexte non chirurgical sauf en cas d'antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois ou en cas de comorbidités importantes (575). La recommandation de l'ACCP ne préconise pas de numération des plaquettes sauf dans le cas d'un traitement antérieur par HNF (576). Pendant la grossesse, dans les recommandations de l'Anaes, la surveillance des plaquettes est la même qu'avec l'HNF : 2 fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement (Grade non déterminé) (158). Dans ce cas, la durée peut être de 9 mois, durée de la grossesse, ce qui est une contrainte importante pour un risque de TIH maximum jusqu'à 21 jours de traitement, faible avec les HBPM, très faible ou nul en cours de grossesse. Une surveillance pendant les 3

premières semaines du traitement est appropriée puisque c'est le délai maximum d'observation d'une TIH. En cas de suspicion de TIH, un avis hématologique spécialisé est recommandé.

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les avis divergent concernant le dosage de l'activité anti-Xa, certains considérant qu'il est inutile, d'autres considérant que, compte tenu de la durée du traitement préventif, un contrôle peut être utile tous les 3 mois par exemple chez les femmes ayant des poids extrêmes ou un risque de MTEV élevé.

### **Modalités de la prévention**

Un traitement anticoagulant est conseillé pendant l'AMP et/ou pendant la grossesse et le post-partum en fonction de l'évaluation du risque veineux. Le traitement pouvant augmenter le risque de saignements lors de la ponction des ovocytes, la gestion de ce traitement est extrapolée de celle recommandée lors d'une césarienne ou d'un geste invasif sous HBPM et incite à une interruption temporaire de 12 heures ou de 24 heures selon la dose d'HBPM (10,482).

#### **3.1.2.2.3.1 Prévention en cas de SHO sévère**

L'incidence des événements TEV chez les femmes ayant un SHO est très variable comprise entre 0,7 % et 10 % (9). Bien qu'il n'y ait pas d'étude ayant démontré l'efficacité d'un traitement anticoagulant pour la prévention des thromboses en cas de SHO, un traitement préventif est justifié compte tenu des thromboses rapportées en cours d'AMP qui sont souvent associées à un SHO. Selon les estimations de Bates et al, en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, l'administration d'un traitement anticoagulant préventif permet de réduire de 26 cas le nombre d'ETEV pour 1 000 femmes traitées, soit un nombre de 39 femmes à traiter si on estime le risque de base à 4 % (482). Le traitement recommandé est une dose préventive d'HBPM pendant 3 mois après la résolution du SHO sévère (Grade 2C), bien que les injections quotidiennes soient une contrainte pour la patiente et le bénéfice relativement faible. Dans les recommandations du RCOG, le traitement préventif est administré pendant au minimum la durée de l'hospitalisation pour hyperstimulation ovarienne sévère et poursuivi plus longtemps en fonction des autres facteurs de risque (9).

Un SHO sévère est souvent associé à une grossesse et le risque est plus élevé pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (185,186). Il semble que les anomalies de l'hémostase persistent 2 semaines à 3 semaines après le SHO (449,450).

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

La durée du traitement anticoagulant proposée après un SHO sévère est de 3 mois en cas de grossesse, de 2 semaines à 3 semaines si l'AMP n'est pas suivie de grossesse, ce qui correspond à la période d'augmentation du risque veineux et au retour à la normale des paramètres de la coagulation.

#### **3.1.2.2.3.2 Prévention en cas de traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anticoagulants oraux**

La durée du traitement anticoagulant après une thrombose veineuse des membres, une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse cérébrale est de 3 mois au moins, voire 6 mois à 12 mois (13). Les AVK étant associées à un risque de fœtopathie et de saignements pendant la grossesse, un relais par les HBPM est recommandé dès le début de la grossesse. Les nouveaux anticoagulants oraux ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes. Un relais par les HBPM doit donc aussi être prévu avant l'AMP mais les modalités du relais sont différentes de celles des AVK en raison des différences de leurs temps d'action et d'élimination, les modalités devant être définies de façon précise et individuelle.

Les doses d'HBPM recommandées sont curatives ou seulement 75 % de la dose curative dans les recommandations de l'ACCP (Grade 2C) (482). L'énoxaparine ou la daltéparine sont administrées à raison de deux injections par jour, la tinzaparine à raison d'une injection par jour. Une compression veineuse médicale au niveau des membres inférieurs est conseillée en raison des antécédents de thrombose d'une part, de la grossesse d'autre part (15).

En cours d'AMP, il a été proposé de débiter le relais avant la stimulation et les doses proposées sont de 0,5 à 1 mg/kg d'énoxaparine 2 fois par jour, de 50 à 100 UI/kg de daltéparine 2 fois par jour, donc des doses curatives ou plus faibles (562).

Le traitement par les HBPM puis par les AVK au long cours est repris après l'accouchement. L'utilisation d'HBPM, de warfarine et d'acénocoumarol est possible pendant l'allaitement (563).

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'existence d'un traitement anticoagulant au-delà de 6 mois témoigne du risque élevé de MTEV chez la patiente et une augmentation du risque associé à l'AMP est prévisible d'autant que les patientes ont souvent plus de 35 ans. En conséquence, le Groupe de Pilotage considère qu'il est préférable de respecter un délai avant une AMP : un an après un épisode de TVP, d'EP ou de thrombose veineuse cérébrale, 3 à 6 mois après un épisode de TVP distale. Le relais des AVK ou des nouveaux anticoagulants oraux par une HBPM est fait avant la stimulation, en lien avec le médecin en charge de la surveillance habituelle du traitement anticoagulant. Les HBPM sont administrées à doses curatives en 2 injections par jour, éventuellement 1 injection par jour s'il n'existe pas de risque préexistant d'ostéoporose. Les autres doses n'ont pas été retenues. Une interruption temporaire du traitement anticoagulant à dose curative est recommandée pendant 24 heures lors de la ponction ovocytaire avec reprise du traitement 4 heures à 8 heures après la ponction.

### **3.1.2.2.3.3 Prévention en cas d'antécédent personnel sans anticoagulant au long cours**

La prévention tient compte de l'évaluation du risque veineux : circonstances de survenue de l'antécédent (idiopathique, favorisé par une grossesse, une œstrogénothérapie ou un facteur transitoire), existence ou non de thrombophilie biologique et/ou d'antécédents familiaux (Question 2A et B, cf plus haut). Bien que les données concernant les thromboses veineuses distales soient peu nombreuses, il s'agit d'une circonstance relativement fréquente et le risque, bien que mal défini, associé à cette thrombose va s'ajouter aux autres facteurs de risque, et en particulier à l'âge souvent supérieur à 40 ans des femmes souhaitant une AMP. Trois niveaux de risque et 3 types de traitements sont distingués.

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les antécédents d'ETEVE concernent les thromboses veineuses profondes proximales ou distales, des membres inférieurs ou supérieurs, les embolies pulmonaires ou les thromboses veineuses cérébrales. Les avis divergent concernant les patientes ayant un antécédent personnel de thrombose sans traitement anticoagulant au long cours et un déficit en AT : une dose d'HBPM plus élevée que la dose préventive est préférée par certains (dose intermédiaire entre une dose préventive et une dose curative).

### **3.1.2.2.3.4 Prévention en cas de thrombophilie biologique sans antécédent personnel**

Comme rappelé plus haut, différents niveaux de risque ont été attribués aux thrombophilies : risque élevé des thrombophilies majeures : déficits en AT, des mutations FV Leiden ou FII G20210A homozygotes, et anomalies combinées ; risque modéré des thrombophilies non majeures : déficits en PC ou PS, mutations FV Leiden ou FII hétérozygotes.

L'existence d'antécédents familiaux augmente le risque d'ETE (213). Cela a été pris en compte dans les recommandations de l'ACCP 2012 (482). Une prévention par HBPM pendant la grossesse et le post-partum est suggérée en cas de mutation FV Leiden ou FII G20210A homozygote avec antécédent familial (Grade 2B), dans le post-partum seulement en l'absence d'antécédent familial (Grade 2B). Pour les autres thrombophilies (y compris les déficits en AT et les thrombophilies combinées), une prévention est suggérée pendant le post-partum seulement en cas d'antécédent familial (Grade 2C), aucune prévention en l'absence d'antécédent familial (Grade 2C) (482). Le niveau de risque des thrombophilies dans ces recommandations n'est pas celui adopté unanimement en ce qui concerne les déficits en AT et les thrombophilies combinées (508).

#### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Si une patiente a une thrombophilie héréditaire sans antécédent ni personnel ni familial, la thrombophilie a été détectée en dehors de toute recommandation et ne devrait pas être considérée. Toutefois, la recherche a pu être demandée en raison d'une famille inconnue ou non informative, ou à l'occasion d'un bilan de santé par exemple. La décision au cas par cas paraît appropriée et dépend de la thrombophilie détectée.

### **3.1.2.2.3.5 Prévention en cas de facteurs de risque associés**

Différents facteurs modulent le risque de thrombose en cours d'AMP en dehors des traitements hormonaux, de la grossesse et des thrombophilies. Il s'agit en particulier de l'âge supérieur ou égal à 35 ans, l'obésité, une immobilisation, la multiparité, une grossesse gémellaire, un épisode infectieux, les longs voyages (Question 2A).

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les longs voyages en avion sont si possible à éviter en cours d'AMP en raison du risque de SHO sévère et de thrombose.

### **3.1.2.2.3.6 Prévention des thromboses artérielles**

## **ANALYSE DE LA LITTÉRATURE**

L'étiologie des thromboses artérielles observées pendant AMP n'est pas claire. La suppression de facteurs de risque classiques, quand elle est possible, devrait permettre la prévention de ces accidents (Question 3A). C'est le cas du tabac, en particulier chez les femmes âgées de plus de 35 ans. Le risque de thrombose artérielle associé aux traitements œstroprogestatifs est surtout observé chez les fumeuses ayant plus de 35 ans.

Les données actuelles sont insuffisantes pour établir des recommandations sur les indications respectives des antiplaquettaires ou des anticoagulants oraux dans la prévention des thromboses artérielles en prévention primaire. La réduction des accidents cardiovasculaires sous aspirine est modérée et ce médicament augmente le risque de saignements (577). L'administration d'aspirine à dose comprise entre 80 mg et 325 mg est toutefois conseillée chez les femmes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire sans contre-indication à ce médicament (318). Dans cette étude, les événements les plus souvent évités sont des infarctus cérébraux mais les études portaient sur des femmes plus âgées que celles qui ont recours à l'AMP.

Dans certains protocoles d'AMP, l'aspirine est administrée après le transfert embryonnaire, parfois même débutée avant la stimulation ovarienne pour améliorer le taux de succès des AMP mais son efficacité n'est pas démontrée (578). Son administration avait été suggérée en raison de l'hyperactivité plaquettaire liée à l'augmentation du VEGF (579).

Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, l'aspirine pourrait augmenter le risque de saignements lors de la ponction des ovocytes par exemple. Les pertes sanguines associées à cette étape de l'AMP sont très variables mais des saignements de plus de 100 ml ont été rapportés dans 0,8 % des cas (549,550). Le risque serait majoré si l'aspirine est associée à un traitement anticoagulant à doses élevées d'HBPM ( $\geq 6\ 000$  unités par jour). Dans les autres cas, la prise d'aspirine à faible dose ne semble pas augmenter le risque de saignements et est compatible avec la prise d'HBPM à doses préventives. En l'absence de

---

données concernant l'utilisation du clopidogrel, du prasugrel et du ticagrelor pendant la grossesse, il est préférable de ne pas les utiliser pendant l'AMP et pendant la grossesse.

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

En raison des accidents artériels rapportés pendant l'AMP, qui peuvent être responsables de handicap sévère et, exceptionnellement, de décès, le Groupe de Pilotage a considéré que l'AMP est fortement déconseillée chez les femmes ayant des antécédents personnels de thrombose artérielle. L'utilisation d'un antiplaquettaire comme l'aspirine pourrait, en théorie, réduire le risque artériel en cas de facteurs de risque connus (diabète, hypercholestérolémie) mais aucune donnée le démontrant n'est disponible.

Une fiche de synthèse concernant la recherche des facteurs de risques liés à la technique et liés aux caractéristiques personnelles de la femme est présentée ci-dessous.

## **3.2 Traitement des thromboses veineuses et artérielles survenant en cours d'AMP**

### **3.2.1 Traitement d'une thrombose veineuse**

La survenue d'un événement thromboembolique veineux en liaison avec une AMP est une complication rare, potentiellement grave, dont l'incidence n'est pas connue de façon précise. (Question 2B). Les thromboses peuvent survenir pendant le processus d'AMP, en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère, ou plus tard, en début de grossesse. Aucun cas de décès en lien avec une thrombose veineuse en cours d'AMP n'a été publié mais la MTEV est un facteur de risque de morbidité et de mortalité chez la femme en âge de procréer et il s'agit de l'une des premières causes de mortalité maternelle en cas de grossesse (182,580). Le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et d'embolie pulmonaire (EP) est 5 fois à 10 fois plus élevé que celui des femmes de même âge non enceintes (179,191). Le risque augmente progressivement au cours de la grossesse mais il est déjà présent, et parfois même considéré comme plus élevé, pendant le premier trimestre de la grossesse (180,183,210).

Le but d'une AMP étant la survenue d'une grossesse et les thromboses veineuses survenant fréquemment pendant la grossesse suivant l'AMP, le traitement d'une thrombose en cours d'AMP doit d'emblée tenir compte de l'éventualité d'une grossesse. Les cas d'ETEVE rapportés en cours d'AMP concernent plus souvent des thromboses des veines de la partie



supérieure du corps (thrombose des veines jugulaire, sous-clavière, axillaire ou cérébrale) que des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs ou des embolies pulmonaires mais le traitement est le même.

L'objectif de ce travail étant le traitement d'un ETEV survenant en cours d'AMP, nous aurions pu proposer des recommandations extrapolées des recommandations françaises en milieu médical en dehors de la grossesse (13). D'autre part, comme le but d'une AMP est la survenue d'une grossesse et que les thromboses surviennent souvent en début de grossesse, nous aurions pu ne pas détailler le traitement et fournir simplement les références des recommandations disponibles chez la femme enceinte. Les recommandations françaises datent de 2003 et 2005 et les recommandations plus récentes sont en langue anglaise, donc moins faciles d'accès. Nous avons donc choisi l'option de donner aussi des éléments de prise en charge des thromboses en cas de grossesse. Le choix du traitement et sa durée sont en effet modifiés si la femme est enceinte.

### 3.2.1.1 Diagnostic

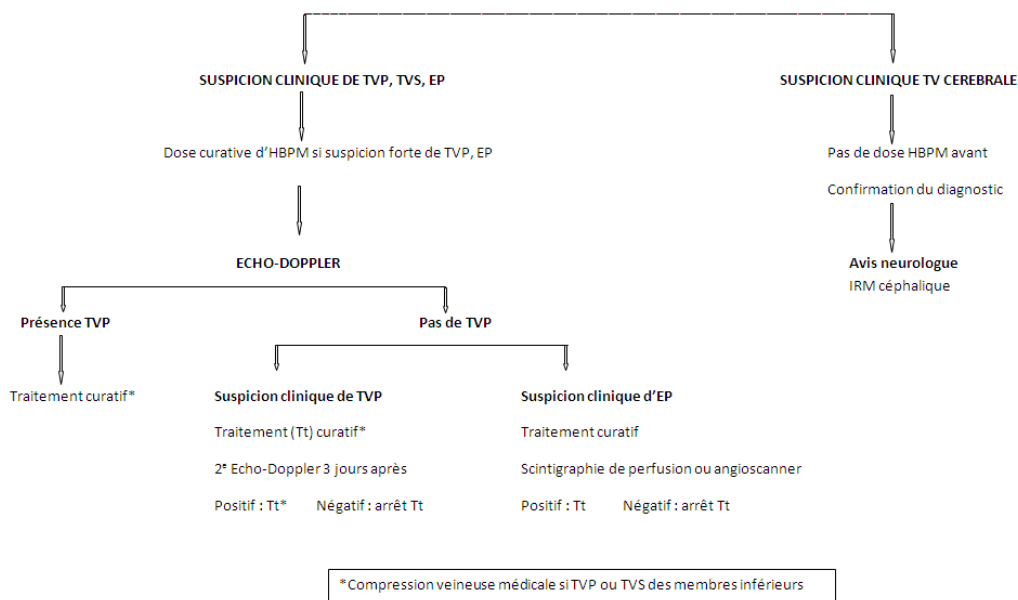
En raison du risque plus élevé d'ETEV pendant la grossesse, le diagnostic est plus souvent suspecté sur des signes cliniques mais il est moins souvent confirmé que chez une femme non enceinte : une thrombose est confirmée chez environ 10 % des femmes enceintes où le diagnostic a été suspecté alors qu'elle est confirmée dans environ 25 % des cas en dehors de la grossesse (581). La MTEV peut entraîner des séquelles : syndrome post-phlébitique, hypertension pulmonaire chronique.

Un diagnostic positif entraîne l'administration d'un traitement anticoagulant. Or, le traitement anticoagulant peut aussi être responsable de saignements, de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) avec récurrence de thrombose veineuse ou parfois artérielle, ou d'ostéoporose avec éventuellement des fractures de vertèbre (106,179). De plus, l'existence d'un antécédent de MTEV chez une femme en âge de procréer a des conséquences à long terme sur la conduite à tenir pour les grossesses ultérieures, pour la contraception et les situations à risque élevé de thrombose (chirurgie, immobilisation par un plâtre par exemple). Pour toutes ces raisons, il est important que le diagnostic d'ETEV soit confirmé et que les thromboses veineuses profondes distales et les thromboses veineuses superficielles soient différenciées des thromboses veineuses profondes proximales.

Les critères diagnostiques d'un événement thromboembolique veineux sont résumés au tableau 28.

**Tableau 28 – Diagnostic d'ETEVE pendant l'AMP**

- Signes cliniques : douleur et/ou œdème des membres inférieurs, dyspnée, douleur abdominale, lombalgie, douleur à type de torticolis
- Le diagnostic doit être réalisé en urgence et de certitude
- Dosage D-dimères ne permet pas d'éliminer le diagnostic, scores de probabilité clinique ne sont pas validés chez la femme enceinte



TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle ; EP : embolie pulmonaire ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; Tt : traitement

### 3.2.1.1.1 Thrombose veineuse des membres et embolie pulmonaire

Les signes cliniques d'ETEVE sont peu spécifiques et si la grossesse est débutée, certains ne sont pas rares : œdème des membres inférieurs, dyspnée, tachycardie. Une douleur abdominale ou une lombalgie sont des symptômes parfois présents en cas de thrombose ilio-cave. Un diagnostic rapide est important car il a été montré que la précocité de la mise à un traitement anticoagulant réduit le risque d'extension et de récurrence de thrombose (582).

Les TVP chez la femme enceinte ont certaines particularités dont la prédominance au niveau du membre inférieur gauche dans plus de 80 % des cas et la localisation plus souvent fémorale ou iliaque (583). Les thromboses en cours d'AMP étant fréquemment localisées au niveau des veines de la partie supérieure du corps, une douleur et un œdème au niveau du cou en cours d'AMP doivent faire rechercher une thrombose veineuse jugulaire.

Le diagnostic d'ETEVE comporte classiquement un score de probabilité clinique, le dosage des D-dimères et un examen permettant d'affirmer le diagnostic.

- **Le score de probabilité clinique** est un élément important du diagnostic de MTEV en milieu médical et plusieurs scores ont été proposés dont celui de Wells (87). Ces scores n'ont pas été validés en cours d'AMP ni chez les femmes enceintes.

Un score appelé 'LEFT rule' associant 3 variables a été proposé lorsque les femmes sont enceintes : localisation au niveau du membre inférieur gauche, différence de 2 cm ou plus au niveau du mollet et symptômes observés pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (584). Si ces 3 symptômes sont absents, la valeur prédictive négative est de 100 %. Ce test nécessite d'être validé dans une étude prospective et ne s'applique qu'aux thromboses des membres inférieurs.

- **Un taux normal de D-dimères**, obtenu avec certaines méthodes comme la méthode Vidas, permet en médecine d'exclure le diagnostic de TVP ou d'EP lorsqu'il est associé à un score de probabilité clinique faible ou intermédiaire (585).

En cours d'AMP, et aussi en cas de grossesse, la concentration des D-dimères augmente (448,586,587). L'augmentation est progressive au cours des 3 trimestres de la grossesse et une valeur normale par méthode Vidas a parfois été observée pendant les 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres mais elle est toujours élevée, supérieure à 500 ng/ml, pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (587). Le dosage par méthode rapide SimpliRED sur sang total réalisée au lit de la malade a été évalué dans une étude prospective chez 149 femmes enceintes ayant une suspicion de TVP (588). Les résultats de cette étude suggèrent que le test utilisé a un intérêt car sa valeur prédictive négative est de 100 %. Aucun test n'était positif pendant le 1<sup>e</sup> trimestre (IC 0 à 60 %), 24 % (IC 14 à 37 %) pendant le 2<sup>e</sup> et 51 % (IC 40 à 61 %) pendant le 3<sup>e</sup> trimestre. Ces résultats prometteurs chez des patientes ayant une TVP nécessitent d'être confirmés et ne sont applicables qu'au test SimpliRED qui n'est pas un test couramment utilisé. Le test n'a pas été évalué chez des femmes ayant une EP.

Ainsi, une valeur normale en cours d'AMP ou de grossesse pourrait, avec certains réactifs, avoir une valeur prédictive négative satisfaisante pendant le 1<sup>e</sup> trimestre. Cependant, des valeurs normales ont été observées dans un petit nombre de cas de MTEV authentifiée, y compris chez des femmes enceintes (589).

Chez la femme enceinte, le dosage des D-dimères n'est pas mentionné dans les recommandations de l'Anaes. Il est recommandé en cas de suspicion de MTE dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (Classe IC), il n'est pas recommandé par le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Grade C) (551). Dans les recommandations de l'ACCP de 2012, le dosage des D-dimères fait partie de la stratégie diagnostique chez les femmes enceintes à condition d'utiliser un test approprié très sensible comme le dosage sur sang total (581).

Ainsi, l'intérêt d'une valeur normale de D-dimères associé à un écho-Doppler normal est souligné par certains auteurs, tandis qu'une augmentation des D-dimères dans les mêmes conditions incite à pousser les tests diagnostiques ou à répéter l'écho-Doppler quelques jours après le 1<sup>er</sup> (487). La performance du test pourrait être améliorée avec certains réactifs (le Simply RED sur sang total par exemple) ou en changeant la valeur limite de la normalité au cours de la grossesse (588,590).

- **L'écho-Doppler** est l'examen de référence pour le diagnostic de TVP profonde proximale ou distale ou de thrombose au niveau des membres supérieurs (13,551,582). En cas de probabilité clinique élevée (douleur et/ou augmentation du volume d'un membre inférieur, plus rarement des deux membres inférieurs, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie), le traitement anticoagulant à dose curative peut être débuté dans l'attente de cet examen et poursuivi si la thrombose est confirmée. Il s'agit soit d'un Accord Professionnel, soit d'un Grade C ou d'un Grade 2 C (13,551,582).

Si l'écho-Doppler est négatif malgré l'existence de symptômes évocateurs de TVP, un 2<sup>o</sup> écho-Doppler est réalisé 1 semaine après le 1<sup>er</sup> (Accord Professionnel) (RCOG 2010). Le traitement est soit poursuivi si la suspicion clinique de TVP est forte, soit arrêté si la suspicion est faible (551).

Chez les femmes enceintes, les thromboses ont la particularité de débiter plus souvent au niveau fémoral ou iliaque (590). Elles peuvent se manifester par des douleurs lombaires ou abdominales qui vont orienter le diagnostic. Leur détection est parfois difficile à l'écho-Doppler. Si celui-ci n'est pas concluant, une angio-IRM, éventuellement une phlébographie avec protection abdomino-pelvienne ont été proposées mais ne sont en général pas nécessaires au diagnostic (Accord Professionnel) (551).

L'écho-Doppler est aussi un examen indispensable pour le diagnostic de thrombose veineuse jugulaire dont les signes cliniques peuvent passer relativement inaperçus en début de thrombose (douleur, parfois de type 'torticolis'). En cours d'AMP, les thromboses décrites étaient parfois bilatérales, soit initialement soit par extension. L'écho-Doppler permet aussi le diagnostic des thromboses des membres supérieurs.

- **En cas de suspicion clinique d'EP**, l'écho-Doppler fait aussi partie de l'exploration initiale (591,592).

S'il est négatif, l'angioscanner spiralé ou la scintigraphie sont réalisés (Grade C), le traitement anticoagulant est poursuivi jusqu'à l'exclusion du diagnostic d'EP (551,591). Avec la scintigraphie de ventilation-perfusion (ou de perfusion seulement chez les femmes enceintes), la dose de radiation délivrée au fœtus est très faible et cet examen a une valeur prédictive négative élevée (593,594). L'angioscanner spiralé qui a une meilleure spécificité et

une meilleure sensibilité lui est souvent préféré en raison de la dose faible de radiation délivrée au fœtus (594,595). L'irradiation est plus élevée chez la mère et pourrait augmenter le risque à distance de cancer du sein de 13,6 % (risque 1/200) (596,597). Pour cette raison, la scintigraphie de perfusion a été considérée comme l'examen de première intention chez les jeunes femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein (594). La décision dépend aussi des possibilités locales du plateau technique. Elle doit tenir compte de l'importance d'un diagnostic de certitude d'EP potentiellement mortelle comparé au risque de cancer du sein qui pourrait avoir été surestimé (598). De plus, un diagnostic faussement positif d'EP entraîne l'administration d'un traitement anticoagulant prolongé avec des injections quotidiennes astreignantes pour la mère et une augmentation du risque de saignements.

### **3.2.1.1.2 Thrombose veineuse superficielle**

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) pouvant s'étendre au réseau profond et nécessitant un traitement différent, il est important de disposer d'un écho-Doppler pour avoir un diagnostic précis de TVS et différentiel de TVP (599).

### **3.2.1.1.3 Thrombose veineuse cérébrale**

La thrombose veineuse cérébrale (TVC) est un événement thrombotique rare qui a été observé en cours d'AMP (Question 2 A et B). Elle peut aussi survenir sous contraception œstroprogestative ou en cours de grossesse et elle est fréquemment associée à une thrombophilie (65,600).

La TVC correspond à environ 2 % des accidents vasculaires cérébraux en général mais son diagnostic est essentiel en raison de la prise en charge qui est différente de celle des infarctus cérébraux (529). Le traitement anticoagulant est le traitement préconisé dans les TVC alors que les antiplaquettaires sont administrés en cas d'infarctus cérébral non embolique (529). Une TVC pouvant être associée à une hémorragie intra-cérébrale, le diagnostic doit être confirmé avant de débiter le traitement anticoagulant (529).

En cas de suspicion clinique de TVC, une valeur normale de D-dimères ne permet pas d'arrêter les investigations (529).

Le diagnostic de TVC est fait sur l'IRM céphalique (séquences T1, T2, écho de gradient, diffusion, veinographie par résonance magnétique) qui est l'examen de choix en première intention (529). Le risque du gadolinium n'étant pas connu chez les femmes enceintes, cet examen est réservé à des cas particuliers (529). Le scanner cérébral est un examen très peu sensible pour le diagnostic de thrombose veineuse cérébrale; le scanner couplé à

l'angioscanner est une alternative lorsque l'IRM n'est pas possible. L'angiographie conventionnelle est réservée aux situations de doute diagnostique.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'importance d'un diagnostic objectif de thrombose est unanimement reconnue car le diagnostic va conditionner l'attitude pendant l'AMP, pendant la grossesse et aussi plus tard pour la prévention des thromboses dans les situations à risque. La réalisation d'un échodoppler est indispensable devant une suspicion clinique de TV ou EP. Un dosage normal de D-dimères est rare en cours d'AMP et de grossesse et, pris isolément, il n'est pas interprétable en l'absence de score clinique validé dans ces situations et peut apporter une fausse sécurité. La distinction entre thrombose veineuse cérébrale et infarctus cérébral est indispensable.

#### **3.2.1.2 Hospitalisation**

En dehors de l'AMP et de la grossesse, la plupart des patients ayant une TVP proximale (Grade A) ou une EP stable (Grade C) sont traités en ambulatoire ou après une hospitalisation de courte durée afin d'évaluer les risques de récurrence thromboembolique et hémorragiques (13). En revanche, l'hospitalisation est recommandée pour :

- les patientes avec insuffisance rénale sévère, les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave, les patientes avec EP en état de choc et hémodynamiquement instables, les patientes dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile (Accord Professionnel) (13) ;
- les patientes ayant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, ou même parfois un syndrome modéré (9,19) ;
- les patientes ayant une thrombose veineuse cérébrale (529).

---

**AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Le groupe de pilotage suit les recommandations d'hospitalisation restreinte à certaines thromboses.

**3.2.1.3 Information des patientes**

Le diagnostic d'ETEVE implique la nécessité d'un traitement anticoagulant pour éviter les récurrences et le port éventuel d'une compression élastique au niveau des membres inférieurs en cas de thrombose veineuse des membres inférieurs ou d'embolie pulmonaire. Les récurrences de thrombose se manifestent par une nouvelle douleur ou l'augmentation de volume d'un membre inférieur (parfois les deux) ou des céphalées inhabituelles.

En cas de grossesse, les AVK sont contre-indiquées du fait de leurs effets tératogènes. Les injections d'HBPM peuvent être réalisées par la patiente elle-même après apprentissage auprès du personnel médical ou paramédical. Cela constitue une simplification de ce traitement quotidien qui peut durer pendant des semaines ou des mois.

Le traitement anticoagulant augmente le risque de saignements, en particulier lorsqu'il est associé à certains médicaments (aspirine ou médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique par exemple). Ainsi, la patiente doit signaler à son médecin toute prise d'aspirine.

**AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Les HBPM sont administrées sans relais par les AVK si la thrombose survient en cours d'AMP, étant donné la probabilité de survenue d'une grossesse. L'information des patientes et leurs préférences permettent une meilleure réalisation et une meilleure observance du traitement.

**3.2.1.4 Traitement antithrombotique**

Le traitement des thromboses survenant en cours d'AMP n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques mais seulement de suggestions de prise en charge par un groupe britannique (221). En l'absence d'études ayant évalué le traitement d'une thrombose en cours d'AMP, celui-ci peut être assimilé à celui d'une thrombose en milieu médical et des recommandations sont disponibles : recommandations françaises de l'Agence française de

---

sécurité sanitaire des produits de santé et recommandations nord-américaines de l'American College of Chest Physicians (13,582,601,602).

Les recommandations françaises concernant le traitement de la MTEV chez la femme enceinte ont été élaborées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) en 2003. Les recommandations publiées ultérieurement sont toutes en langue anglaise :

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (603)
- American College of Chest Physicians (ACCP) (482,581)
- Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET) (604)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (551)
- European Society of Cardiology (ESC) (591).

Des recommandations concernent plus spécialement les thromboses veineuses cérébrales (American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, 2011) (529).

Les recommandations concernant le traitement d'un ETEV au cours de la grossesse sont souvent extrapolées d'études chez des femmes non enceintes, en raison du manque d'études au cours de la grossesse, et elles sont pour la plupart de faible niveau de preuve. C'est probablement pour cette raison que la prise en charge des thromboses est peu précise et parfois différente dans les articles et documents consacrés au traitement de la MTEV chez les femmes enceintes ou chez les femmes ayant eu une AMP (222,262,483,486,487,488,562,584,605).



Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

1 **Tableau 29 – Modalités de traitement d'un ETEV pendant l'AMP**

Traitement	Posologie ou type de traitement	Biologie	Durée du traitement	
			en cas de grossesse	Pas de grossesse
HBPM	- Enoxaparine : 100 UI/kg 2 inj SC / jr	- Anti-Xa : pas de dosage sauf si poids > 90 kg, ou insuffisance rénale modérée ou risque d'ETEV très élevé	- TVP distale : dose curative pendant au moins 3 mois puis préventive jusqu'à l'accouchement	- durée de 3 mois si TVP distale
	- Daltéparine : 100 UI/kg 2 inj SC / jr		- autres thromboses : dose curative jusqu'à l'accouchement	- plus de 3 mois pour les autres thromboses
	- Tinzaparine : 175 UI/kg 1 inj SC / jr alternative en l'absence de facteur de risque d'ostéoporose	- Plaquettes : pas de surveillance sauf si exposition HNF ou HBPM dans les 6 mois précédents ou comorbidités	- reprise du traitement après l'accouchement	
HNF IV à considérer si :	- IV 20 UI/kg heure	- TCA ou anti-Xa	- IV quelques jours puis SC si EP grave ou TV cérébrale : dose curative	- mêmes durées que les HBPM
- EP grave	- SC 500 UI/kg par 24 h en 2 ou 3 injections par jour	- Plaquettes : 2 fois par semaine pendant les 3 premières semaines	- SC même protocole que les HBPM	
- TV cérébrale				
HNF IV ou SC si :	dose à adapter en fonction du TCA ou du dosage d'anti-Xa			
- Clairance créatinine ≤ 30 ml/min				
Compression veineuse	Classe 3 si TV membre inférieur		2 ans	2 ans
Danaparoïde				
Fondaparinux				
- si ATCD de TIH ou allergie aux héparines				
Thrombolytique				
à discuter au cas pas cas si EP grave				
Concentrés d'AT	40 à 50 UI/kg selon l'évolution clinique et biologique	- taux d'AT > 70%		
à discuter si déficit congénital en AT				
Aspirine	À arrêter si HBPM ou HNF à dose curative			
- non administrée pour Tt de thrombose veineuse				
Non recommandés				
- AVK				
- Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban,....				

2

### 3.2.1.4.1 Anticoagulant

- **Les antivitamines K (AVK)** sont contre-indiquées entre la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée en raison du risque tératogène, et des anomalies cérébrales fœtales qui ont été décrites sous AVK quel que soit le terme de la grossesse (158).

**L'HNF**, administrée par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée, ne traverse pas la barrière placentaire. Elle expose à un risque de thrombopénie et d'ostéoporose lors de traitements au long cours. La voie intra-veineuse est réservée aux patientes hospitalisées pour EP grave ou TV cérébrale (13,529). Par voie sous-cutanée, les doses curatives sont administrées aux patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $\leq$  30 mL/min) ou en cas d'indisponibilité des HBPM (Accord Professionnel), à raison de 2 injections par jour à 12 heures d'intervalle (13). Les doses sont déterminées en fonction du résultat du TCA : 2 à 3 fois le temps du témoin ou 1,5 à 2,5 fois le temps du témoin ou plutôt du résultat de l'activité anti-Xa de 0,3 UI à 0,7 UI à mi-distance entre 2 injections (158,551). Ceci conduit souvent chez la femme enceinte à administrer 3 injections par jour.

- **Les HBPM** sont, en dehors de la grossesse, préférées à l'HNF en raison d'une plus grande commodité d'emploi, de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase et d'une réduction du risque de thrombopénie induite (Grade A) (13,601,602). Elles sont considérées comme l'anticoagulant de premier choix pendant la grossesse dans toutes les recommandations françaises et internationales (voir aussi argumentaire de la Prévention). L'énoxaparine (Lovenox®) et la daltéparine (Fragmine®) ont montré leur efficacité et leur sécurité d'emploi chez la mère et le fœtus (192,482,488,554,555,556,562). La tinzaparine a été moins étudiée mais fait néanmoins partie des HBPM conseillées pendant la grossesse dans les recommandations internationales (551,559-562,581). D'apparition plus récente, elle ne figurait pas encore dans les recommandations de l'Anaes. Les HBPM sont d'une grande commodité d'emploi car elles sont administrées par voie sous-cutanée (en une ou deux injections par jour), les injections pouvant être faites par la patiente elle-même. Le risque de thrombopénie est plus faible qu'avec l'HNF et aucun cas de thrombopénie associé à une thrombose n'a été observé dans un groupe de 2 777 grossesses (488). Le risque d'ostéoporose est plus faible qu'avec l'HNF mais il existe aussi avec les HBPM (158,488,557,558). La revue de 8 cas d'ostéoporose associés à la grossesse montre que les doses d'HBPM étaient supérieures ou égales à 8 000 unités par jour (606). Un risque plus élevé a été évoqué pour les traitements par la tinzaparine à dose curative pendant de longues périodes, en particulier lorsqu'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose préexistant à la grossesse (traitement prolongé par des corticoïdes et/ou d'autres héparines : HNF ou HBPM, faible poids corporel, tabagisme, antécédents d'ostéoporose) (562,607).

Ainsi, aucune héparine (HNF ou HBPM) n'a d'AMM pour le traitement des thromboses pendant la grossesse mais la grossesse est mentionnée dans leurs RCP. De plus, selon une publication récente du CRAT en janvier 2013, les données publiées et l'expérience clinique en cours de grossesse et d'allaitement étant rassurantes à ce jour, l'utilisation des HBPM : énoxaparine, tinzaparine, daltéparine, nadroparine est possible en préventif et en curatif (563).

- **Le danaparoïde sodique (Orgaran®)** a été essentiellement administré à des femmes ayant des antécédents de TIH (179,482,564).
- **Le fondaparinux (Arixtra®), inhibiteur spécifique du facteur Xa**, a été peu étudié chez les femmes enceintes (565-568). Les risques d'effets indésirables sont considérés comme acceptables mais bien qu'il n'ait pas été observé de passage placentaire dans un modèle de cotylédon humain *in vitro*, une activité anti-Xa a été trouvée dans le sang de cordon de nouveau-nés dont la mère avait reçu du fondaparinux (569,570). Cet anticoagulant, largement utilisé en dehors de la grossesse, a généralement été administré à des femmes enceintes ayant des antécédents de TIH ou d'allergie aux HBPM et il a été suggéré d'éviter de l'administrer pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (566).
- **Les nouveaux anticoagulants oraux** à activité spécifique anti-thrombine (anti-IIa) ou anti-Xa : dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban, ont été administrés à des patients ayant une MTEV mais aucune étude n'est disponible chez les femmes enceintes. Il est donc préférable de ne pas les utiliser (10,482). Dans le RCP du dabigatran, il est mentionné qu'il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant son utilisation chez la femme enceinte et que des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. En conséquence, le dabigatran ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf nécessité absolue. Pour le rivaroxaban, l'existence d'une toxicité sur la reproduction observée chez l'animal est aussi mentionnée et considérant ce risque potentiel de toxicité, le risque de saignement et le passage de la barrière placentaire, le rivaroxaban est contre-indiqué pendant la grossesse. L'utilisation d'apixaban n'est pas recommandée pendant la grossesse.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

Malgré l'absence d'AMM pour le traitement des thromboses chez la femme enceinte, le Groupe de Pilotage considère que l'administration d'HBPM est préférable à celle d'HNF en

raison de son efficacité, de la commodité de l'administration par la patiente elle-même et du moindre risque d'ostéoporose au cours de ces traitements prolongés à doses curatives.

#### **3.2.1.4.2 Thrombolytique**

En médecine, en dehors de l'AMP, les thrombolytiques peuvent être utilisés par voie veineuse en cas de syndrome obstructif sévère ou *phlegmatia alba dolens* (phlébite bleue) en situation de sauvetage du membre ou en cas d'embolie pulmonaire avec état de choc (Grade C) (13).

Pendant la grossesse, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) ne traverse pas la barrière placentaire. Un petit nombre d'études portant sur de faibles effectifs de femmes enceintes ont été publiées (608-610). Compte tenu du peu d'informations disponibles, ce traitement doit être réservé à des femmes ayant une MTEV mettant leur vie en danger (embolie pulmonaire grave par exemple).

En cas de thrombose veineuse cérébrale, l'efficacité de la thrombolyse/thrombectomie n'est pas prouvée. Elle n'est envisagée qu'en cas de détérioration neurologique sous traitement anticoagulant (529).

#### **3.2.1.4.3 Filtre cave**

En médecine, l'insertion d'un filtre cave n'est pas recommandée chez les patients ayant une TVP proximale, avec ou sans EP (13).

Chez les femmes enceintes, l'insertion d'un filtre cave temporaire est parfois envisagée en cas d'événement thromboembolique survenant dans les 2 semaines précédant l'accouchement, chez les femmes présentant une hémorragie sévère contre-indiquant temporairement les anticoagulants ou s'il existe une récurrence de TVP proximale ou EP sous traitement anticoagulant bien conduit (12,591,611).

#### **3.2.1.4.4 Antiplaquettaire**

Les antiplaquettaires, en particulier l'aspirine, n'ont pas d'indication dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, que ce soit en milieu médical, en cours d'AMP ou pendant la grossesse (158).

La prise d'aspirine (dans une autre indication que le traitement de la MTEV) augmente le risque de saignements d'un traitement anticoagulant par HNF ou par HBPM. De plus, une

---

augmentation du risque de gastroschisis ou paraomphalocèle est suspectée chez des femmes ayant pris de l'aspirine pendant le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (612).

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'association d'aspirine et d'héparine à dose anticoagulante augmenterait le risque de saignements lors de la ponction des ovocytes. Le Groupe de Pilotage considère qu'il est préférable d'arrêter la prise d'aspirine en cas de traitement anticoagulant par les héparines à doses curatives.

#### **3.2.1.5 Examens à réaliser en début de traitement**

Les examens à réaliser en début de traitement ont pour but d'une part de servir de base en vue de l'interprétation de modifications parfois liées au traitement (thrombopénie par exemple), d'autre part, de rechercher l'étiologie de la thrombose (14,611). La prescription d'examens doit être précédée d'un entretien à la recherche d'antécédents familiaux de thrombose veineuse ou de facteurs de risque (traitement œstroprogestatif pour la programmation des cycles, obésité, immobilisation, long voyage par exemple). Le traitement anticoagulant peut aussi être influencé par des troubles de la fonction hépatique ou une insuffisance rénale.

Un hémogramme ainsi qu'un temps de Quick, un temps de céphaline + activateur et une évaluation de la fonction rénale et hépatique sont des examens de base conseillés en cas de TVP ou EP (Recommandation de bonne pratique) ou de TV cérébrale (Grade IC) (529).

La recherche de facteur biologique de risque de thrombose doit être envisagée. Les thrombophilies biologiques héréditaires (déficits en antithrombine, protéine C, protéine S, FV Leiden, Prothrombine 20210A) ou acquises (syndrome des antiphospholipides, SAPL) sont des facteurs de risque de MTEV (104,514,613). La recherche de facteurs biologiques de risque n'est pas recommandée en routine par la RCOG (Recommandation de bonne pratique) mais elle est recommandée chez une femme en âge de procréer en cas d'ETE, provoqué ou non, surtout s'il existe des antécédents familiaux documentés chez des apparentés de 1<sup>e</sup> degré avant l'âge de 50 ans (14).

La recherche est justifiée si elle permet une meilleure prise en charge du traitement des thromboses à la phase aiguë afin d'éviter l'extension et la récurrence des thromboses. Ainsi, l'existence d'un déficit en AT ou d'un syndrome des antiphospholipides a un impact sur le traitement anticoagulant à la phase aiguë et/ou sur sa durée : leur détection est donc importante dès le diagnostic de thrombose. En effet, la détection d'un syndrome des antiphospholipides n'influence pas le traitement initial mais un traitement prolongé à dose

curative est recommandé. En cas de déficit en antithrombine, le risque élevé de récurrence nécessite un traitement efficace. L'addition de concentrés d'antithrombine aux HBPM à la phase aiguë de la thrombose a été proposée mais aucune étude n'a permis de valider cette attitude, d'autant que les déficits en antithrombine sont très rares (1 % à 2 % chez les patients ayant des antécédents d'ETEV) (614,615). Les autres thrombophilies (déficits en protéine C ou protéine S, mutation FV Leiden ou Prothrombine 20210A à l'état hétérozygote ou homozygote) n'ont pas d'impact sur le traitement des thromboses.

Ainsi, avant ou en début de traitement anticoagulant, il est recommandé de prescrire des examens pour évaluer la fonction rénale, un hémogramme, un temps de Quick et un temps de céphaline+activateur. La recherche de thrombophilie biologique en cas de TVP proximale, d'EP, de thrombose veineuse cérébrale ou de thrombose de vaisseaux de la partie supérieure du corps comprend au minimum, le dosage d'antithrombine, la recherche d'anticoagulant circulant (TCA avec un réactif sensible et temps de coagulation en présence de venin de vipère Russel : dRVVT) et les dosages d'anticorps anticardiolipine et anti-β2 GP1 et, éventuellement, la réalisation des dosages de protéine C et protéine S et la recherche des mutations FV Leiden et Prothrombine 20210A (525,527,528). Les tests génétiques doivent être réalisés par des praticiens agréés par l'Agence de la biomédecine dans des laboratoires de biologie médicale autorisés par l'agence régionale de santé.

S'il s'agit d'un premier épisode de thrombose distale, dans les recommandations françaises, il est recommandé de ne pas faire la recherche de thrombophilie mais peu d'études sont disponibles (14). Il en est de même pour les thromboses veineuses superficielles.

La protéine S diminue en cours d'AMP et de grossesse, la protéine C augmente et l'antithrombine a tendance à diminuer, surtout en cas de thrombose étendue (cf Question 4). En conséquence, les résultats d'hémostase doivent être interprétés par un praticien ayant une expertise dans ce domaine (Accord Professionnel) (551).

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'ensemble du Groupe de Pilotage considère que la recherche de déficit en AT ou de syndrome des antiphospholipides est justifiée en raison du risque élevé d'ETEV et de l'impact possible sur le traitement antithrombotique et sa durée. La recherche des autres thrombophilies est discutée à la phase aiguë de la thrombose et peut être reconsidérée à distance de l'AMP et de la grossesse.

### **3.2.1.6 Traitement initial**

#### **3.2.1.6.1 Traitement par HBPM**

##### **3.2.1.6.1.1 Mode d'administration et posologie**

- **Traitement des TVP, EP ou thrombose veineuse cérébrale.** Les HBPM sont administrées pour le traitement des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses cérébrales. Leur efficacité a été démontrée en dehors de l'AMP et de la grossesse dans le traitement de l'embolie pulmonaire dans l'étude Thésée comparant tinzaparine à HNF IV et dans une méta-analyse chez des malades ayant une TVP et/ou une EP qui avaient reçu différentes HBPM (616,617). Les doses d'HBPM sont ajustées au poids lors de l'épisode de thrombose : énoxaparine (1 mg/kg) ou daltéparine (90 à 100 U/kg) à raison de 2 injections par jour, tinzaparine à raison d'une injection par jour de 175 U/kg. L'administration de 2 injections plutôt que d'une injection d'HBPM par jour a été conseillée en raison de la demi-vie plus courte des HBPM chez les femmes enceintes mais le niveau de preuve de cette stratégie thérapeutique est faible (Recommandation de bonne pratique) (551,618,619). Dans les recommandations de l'ACCP 2012, la daltéparine peut être administrée à raison d'une seule injection par jour à la dose de 200 U/kg et la tinzaparine à raison d'une injection par jour de 175 U/kg (10,482). Dans les recommandations du RCOG, l'administration d'une injection par jour d'énoxaparine à la dose de 1,5 mg/kg est une alternative (551). Comme cela est indiqué plus haut, l'administration de tinzaparine à dose curative est un traitement classique en dehors de la grossesse et constitue une alternative chez les femmes enceintes.
  
- **Thrombose veineuse superficielle.** En cas de thrombose veineuse superficielle, les données disponibles pour leur traitement sont pour la plupart issues d'essais de faible puissance. En dehors de l'AMP et de la grossesse, le traitement par HBPM à dose curative n'est pas recommandé en première intention sauf en cas de TVS étendue à la jonction grande saphène-veine fémorale (13). Un traitement par HBPM, HNF ou fondaparinux à dose prophylactique, associé à la compression veineuse médicale, a permis de réduire le nombre de complications thromboemboliques sans augmentation du risque de saignements (620-624). Dans l'étude prospective randomisée du fondaparinux versus placebo, la durée du traitement a été de 45 jours (624).

## **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

L'administration d'énoxaparine ou de daltéparine est généralement préférée bien que la tinzaparine puisse avoir un intérêt en raison de son administration une seule fois par jour au lieu de 2 fois pour les autres HBPM.

En cas de TVS en cours d'AMP ou de grossesse, une HBPM est préférée au traitement classique par fondaparinux en raison de la restriction d'emploi de ce dernier pendant la grossesse. En cas d'extension, la dose curative est préférée à une dose préventive en raison de l'augmentation de risque liée à l'AMP et la grossesse. Dans les autres cas, la dose d'HBPM peut être également curative, ou préventive (énoxaparine 40 mg ou daltéparine 5 000 UI une fois par jour).

### **3.2.1.6.1.2 Surveillance biologique.**

#### ***Activité anti-Xa.***

Les HBPM sont administrées en dehors de la grossesse à doses adaptées au poids corporel sans surveillance biologique (13). Toutefois, une surveillance de l'activité anti-Xa est suggérée dans les situations à risque d'accumulation (insuffisance rénale modérée) et/ou de risque hémorragique (petit poids corporel par exemple) (13) (Accord Professionnel). La surveillance biologique a pour but de vérifier que l'activité anti-Xa est de l'ordre de celle qui est attendue et, éventuellement, de modifier la posologie des HBPM. Les activités anti-Xa recherchées sont un peu différentes selon les HBPM administrées (données des Résumés des Caractéristiques du Produit). Il convient de souligner qu'en médecine, en dehors du traitement chez les patients atteints de cancers, la durée des HBPM est relativement courte (de l'ordre de 5 jours) puisque le relais par les AVK est débuté entre le 1<sup>e</sup> jour et le 3<sup>e</sup> jour de traitement par les HBPM. Dans l'étude CLOT, chez des patients atteints de cancers recevant de la daltéparine à dose curative, le dosage de l'activité anti-Xa était déconseillé s'il n'existait pas d'insuffisance rénale et le risque de saignements n'avait pas augmenté (574).

Les traitements par HBPM à dose curative sont de longue durée chez la femme enceinte. La nécessité d'une surveillance de l'activité anti-Xa est très controversée. La dose peut être déterminée en fonction du poids initial et non modifiée, ou ajustée aux variations de poids pendant la grossesse sans surveillance biologique. Il a aussi été proposé d'ajuster la dose en fonction de l'activité anti-Xa dosée tous les mois ou tous les 3 mois en recherchant une activité comprise entre 0,6 U/ml et 1,0 U/ml, 4 heures à 6 heures après l'injection en cas d'administration 2 fois par jour, un taux plus élevé en cas d'administration une fois par jour



(625-627). Pendant la grossesse, les doses d'HBPM nécessaires pour avoir une activité anti-Xa dans la zone recherchée seraient plus élevées que celles nécessaires en dehors de la grossesse (619,628). Une augmentation des doses pendant la grossesse a donc été proposée pour maintenir le niveau d'anticoagulation recherché (626). Dans une étude multicentrique portant sur 126 femmes, le dosage d'anti-Xa a été réalisé chez 90 % de femmes enceintes qui avaient eu une TVP ou une EP pendant la grossesse. Les modalités du traitement par HBPM étaient variables : 1 ou 2 injections par jour, zone thérapeutique différente d'un centre à un autre, activité anti-Xa mesurée 2 heures à 5 heures après l'injection ou juste avant l'injection, une fois par semaine ou une fois par mois (192). Malgré ces différences, il n'a pas été observé de récurrence de thrombose ce qui amène les auteurs à se poser la question de l'administration des HBPM en 1 ou 2 injections par jour, et de la nécessité d'une surveillance de l'activité anti-Xa.

Au total, dans les recommandations disponibles, plusieurs options ont été proposées :

1. Contrôle de l'activité anti-Xa pour maintenir une héparinémie comprise entre 0,5 et 1,0 U/ml avec une posologie initiale de 100 U anti-Xa/ kg toutes les 12 heures (158).
2. Mesure de l'activité anti-Xa non recommandée en routine car, lorsque la mesure est faite au pic d'activité anti-Xa, 3 heures après l'injection, les valeurs recherchées (comprises entre 0,5 et 1,2 unités/ml) sont généralement obtenues avec les traitements dont les doses sont adaptées au poids corporel. En revanche, la surveillance de l'activité est recommandée chez les femmes enceintes ayant des poids extrêmes (< 50 kg ou  $\geq$  90 kg), ou une insuffisance rénale (non sévère), ou un risque élevé de récurrence de thrombose (551).
3. Pas de recommandation formulée dans les recommandations de l'ACCP (10,482). Les auteurs ont considéré qu'aucun avis définitif ne peut être donné en l'absence d'études montrant que l'ajustement des doses augmente l'efficacité et la sécurité du traitement.

### **Numération des plaquettes**

La surveillance de la numération des plaquettes a pour but de détecter une thrombopénie à l'héparine (TIH), complication rare mais grave. La TIH se manifeste par une récurrence de thrombose veineuse ou artérielle pouvant menacer le pronostic vital et fonctionnel. La fréquence des TIH est plus rare dans les situations médicales que dans les situations post-opératoires. Ainsi, en médecine, la surveillance systématique de la numération des plaquettes a été allégée dans les différentes recommandations et elle ne paraît pas indispensable (Accord Professionnel) (13). Le risque de TIH est néanmoins plus élevé en cas de traitement antérieur par l'HNF.

Chez les femmes enceintes, la TIH est très rare si les patientes n'ont reçu qu'une HBPM (488).

Des divergences sont observées dans les différentes recommandations :

- Dans les recommandations de l'Anaes publiées en 2003, il est recommandé de faire une numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours de traitement par HBPM (de même que par HNF), puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. Il est difficile de suivre cette dernière recommandation pour des traitements durant plusieurs mois, d'autant que le risque de TIH est en principe jusqu'au 14<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour.
- Dans les recommandations du RCOG, la surveillance de la numération plaquettaire n'est pas demandée en routine sauf en cas de traitement antérieur par HNF.
- Dans les recommandations de l'ACCP, la TIH en milieu obstétrical est considérée comme non fréquente (0,1 % à 1,0 %).
- Chez les patientes recevant un traitement par HBPM, si elles n'ont pas eu de traitement antérieur par l'HNF dans les 100 jours et surtout les 30 jours qui précèdent, il est suggéré de ne pas surveiller la numération plaquettaire en routine mais il est considéré comme prudent de la surveiller entre le 5<sup>e</sup> jour et le 14<sup>e</sup> jour, période pendant laquelle la TIH peut apparaître. Si elles ont eu un traitement antérieur par l'HNF, il est recommandé de faire une numération plaquettaire avant le traitement et de la répéter 24 heures après. Il est proposé de poursuivre cette surveillance tous les 2 à 3 jours pendant 14 jours.
- Au total, la surveillance des plaquettes sous HBPM s'est beaucoup allégée et n'est plus considérée comme indispensable en dehors de la grossesse. La surveillance 2 fois par semaine les 3 premières semaines puis une fois par semaine jusqu'à la fin du traitement est excessive compte tenu de la survenue préférentielle des TIH les 21 premiers jours du traitement et de leur rareté. Une surveillance pendant les 3 premières semaines est une alternative.

### **AVIS DU GROUPE DE PILOTAGE**

En dehors des situations de cancers ou de la grossesse, les HBPM à dose curative sont rarement administrées pendant de longues périodes. Une surveillance biologique n'est donc pas nécessaire. En cas de thrombose pendant l'AMP, le traitement durera beaucoup plus longtemps, le poids de la femme augmentera si la femme est enceinte. Les avis divergent concernant la nécessité d'une surveillance biologique.

---

### 3.2.1.6.2 Traitement initial par HNF

#### 3.2.1.6.2.1 Mode d'administration et posologie

L'HNF est administrée aux patients ayant une insuffisance rénale sévère ou en cas de non disponibilité des HBPM. La voie intraveineuse est parfois choisie chez les patients ayant une embolie pulmonaire grave, ou une thrombose veineuse cérébrale (13,529). Après un bolus de 80 U/kg ou 5 000 U (3 000 U en cas de TVC), la dose administrée par voie intraveineuse est initialement de 18 U/kg/heure ou de 1 300 U/heure avec adaptation des doses en fonction du TCA ou de l'activité anti-Xa (comprise entre 0,3 et 0,7 IU/ml) (Kearon 2008). Par voie sous-cutanée, l'HNF comporte 2 injections par jour (dose initiale de 17 500 U ou dose de 250 U/kg 2 fois par jour) avec adaptation en fonction du TCA ou de l'activité anti-Xa), ce qui conduit parfois à la nécessité de 3 injections par jour.

Un schéma d'administration de l'HNF par voie sous-cutanée adaptée au poids corporel (333 unités/kg en bolus puis 250 unités/kg toutes les 12 heures) sans surveillance biologique fait partie des recommandations en médecine (585). Cette posologie repose sur une seule étude et n'a pas été évaluée chez les femmes enceintes.

#### 3.2.1.6.2.2 Surveillance biologique.

##### ***TCA ou activité anti-Xa.***

La surveillance de l'hémostase est indispensable. En dehors de la grossesse, selon les recommandations de l'Afssaps, la dose d'HNF est prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou la mesure de l'activité anti-Xa (Grade B) (13).

Dans les recommandations de l'Anaes chez les femmes enceintes, la relation entre l'allongement du TCA et l'héparinémie variant au fil de la grossesse, cela incite à ajuster le traitement en dosant plutôt l'héparinémie par la mesure de l'activité anti-Xa qui doit être comprise entre 0,3 et 0,7 U/mL. En cas d'administration sous-cutanée, le prélèvement est réalisé à mi-distance entre 2 injections, soit 6 heures après l'injection du matin. Pour obtenir l'activité anti-Xa recherchée, 3 injections par jour sont parfois nécessaires.

##### ***Numération des plaquettes.***

La surveillance régulière de la numération des plaquettes reste recommandée sous HNF en milieu médical, compte-tenu de l'incidence et de la gravité potentielle des TIH, bien que l'utilité d'une surveillance régulière ne soit pas démontrée (Accord professionnel) (13).

Pendant la grossesse, la numération est recommandée 2 fois par semaine pendant les 21 premiers jours du traitement, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement (158). Cette surveillance est donc très lourde en cas de grossesse alors que les TIH surviennent essentiellement entre le 5<sup>e</sup> jour et le 21<sup>e</sup> jour après l'instauration du traitement héparinique. Les recommandations du RCOG sont similaires.

### **3.2.1.6.3 Compression veineuse**

La compression veineuse élastique a pour but de réduire le risque de récurrence et de syndrome post-thrombotique (SPT). Une étude randomisée réalisée en dehors de la grossesse a montré que la compression élastique diminuait le risque de SPT de 20 % à 11 % sur une période de 2 ans (629). Le port de chaussettes ou de bas de compression veineuse élastique délivrant 30 mm Hg à 40 mm Hg à la cheville (classe 3) est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP en médecine (13,15). La compression élastique est prescrite soit seulement pour le membre concerné par la thrombose, soit pour les 2 membres inférieurs. Il n'y a pas de différence démontrée de l'efficacité des chaussettes, bas-cuisses ou collants, même dits 'de maternité' (15). La durée de la compression est de 2 ans environ (Grade A) (13).

### **3.2.1.6.4 Autre traitement : concentrés d'antithrombine**

L'addition de concentrés d'antithrombine (AT) aux HBPM à la phase aiguë de la thrombose a été proposée chez les femmes ayant un déficit congénital en AT en raison de la relative résistance à l'héparine des déficits en AT (614,615,630). Aucune étude n'a permis de valider cette attitude, d'autant que les déficits en antithrombine sont très rares (1 % à 2 % chez les patients ayant des antécédents d'ETE). Le but est de normaliser le taux d'AT (taux supérieur à 80 %) pendant la phase aiguë s'il s'agit d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire grave.

Ce traitement ne s'applique pas aux déficits hétérozygotes en AT de type HBS car ceux-ci ne sont pas associés à une augmentation du risque de thrombose veineuse (107).

### **3.2.1.7 Suivi du traitement anticoagulant**

#### **3.2.1.7.1 ETEV en cours d'AMP, non suivie de grossesse**

Si la thrombose est survenue en cours d'AMP mais que celle-ci n'est pas suivie de grossesse, la durée du traitement peut être extrapolée de celle recommandée en dehors de l'AMP et de la grossesse. La thrombose a été favorisée par un traitement hormonal et le facteur favorisant a été transitoire. Après relais de l'HBPM par les AVK, le traitement anticoagulant est poursuivi pendant une durée minimale de 3 mois en cas de TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire, voire 6 mois s'il existe une thrombophilie biologique majeure (déficit en antithrombine, FV Leiden homozygote, mutation 20210A du gène de la prothrombine à l'état homozygote ou thrombophilie combinée (13). Cette attitude est différente de celle de l'ACCP 2012 où les thrombophilies ne sont pas considérées comme des facteurs à prendre en compte (582,585). La durée du traitement anticoagulant après thrombose veineuse cérébrale n'a pas été déterminée à partir d'études randomisées. Elle est souvent de 6 mois à 12 mois (529).

En cas de thrombose veineuse distale, les performances diagnostiques de l'écho-Doppler sont moins bonnes que pour les thromboses proximales. Leur taux d'extension au niveau proximal et de récurrence est mal connu, d'autant que ces thromboses étaient exclues de la plupart des essais thérapeutiques qui comportaient thromboses proximales et embolies pulmonaires. Les recommandations de l'Afssaps concernant les TVP distales en médecine sont extrapolées de celles des TVP proximales (13).

#### **3.2.1.7.2 ETEV en cours d'AMP suivie de grossesse**

Si l'AMP est suivie de grossesse, ou si la thrombose survient après le début de la grossesse, la durée du traitement de l'ETEV est influencée par le facteur de risque de thrombose qui est majoré par l'AMP (surtout s'il existe un SHO), déjà élevé en début de grossesse, va persister plusieurs mois et qui est même plus élevé pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. L'attitude thérapeutique est extrapolée du traitement pendant la grossesse (482,551). En cas de TVP proximale, d'EP ou de thrombose veineuse cérébrale, le traitement est poursuivi pendant toute la grossesse mais une réduction de dose à 75% de la dose curative est discutée après 3 mois à dose curative. Cette attitude est extrapolée de celle proposée en dehors de la grossesse chez les patients atteints de cancers. Chez ces patients, le risque d'ETEV est élevé, lié à la maladie et souvent aussi aux traitements cytotoxiques, et une réduction de la dose après un mois de traitement à la dose curative habituelle a néanmoins été considérée comme efficace (574). Cette réduction des doses d'HBPM n'a pas été validée chez les

femmes enceintes mais elle serait en particulier appropriée pour les femmes ayant des facteurs de risque de saignements ou d'ostéoporose. Le traitement par HBPM est arrêté temporairement au moment de l'accouchement.

Le post-partum étant associé à un risque élevé d'ETEV, le traitement est repris à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement puis à dose curative poursuivi pendant au moins 3 mois avec ou sans relais par les AVK, selon les préférences de la patiente. Les HBPM et la warfarine sont compatibles avec l'allaitement maternel (482,551). En l'absence de données, la fluindione est à éviter. En cas de relais par la warfarine, celle-ci est commencée plus de 3 jours après l'accouchement pour éviter un risque de saignements en post-partum.

En cas de TVP distale survenant en cours d'AMP ou en début de grossesse, une durée de traitement d'au moins 3 mois à dose curative est appropriée par extrapolation des recommandations en médecine (13). Après cette période minimum de 3 mois, la poursuite du traitement anticoagulant est conseillée jusqu'à l'accouchement compte-tenu du risque d'ETEV lié à la grossesse mais la dose n'est pas définie : dose curative ou dose plus faible (482). Une réduction des doses d'HBPM peut être envisagée en raison de risque de récurrence qui serait faible en cas de TVP distale et du risque d'ostéoporose des traitements prolongés à doses curatives. L'HBPM pourrait être poursuivie à une dose préventive de 4000 à 5000 unités par jour en une injection. Une dose de 6000 unités par jour, en une injection, serait également appropriée par extrapolation des doses préventives administrées dans les études nord-américaines pour la prévention dans la chirurgie à risque élevé (3 000 unités 2 fois par jour). La dose dite intermédiaire des recommandations de l'ACCP chez la femme enceinte est de 4 000 unités 2 fois par jour (482). Bien qu'aucune étude n'ait validé une dose 6 000 unités par jour après une TVP distale pendant la grossesse, cette dose est suggérée de préférence à l'abstention de tout traitement anticoagulant ou à l'administration d'une dose d'HBPM plus faible de 4 000 à 5 000 unités. Une dose de 8 000 unités pourrait être appropriée en cas de surpoids.

### **3.2.1.8 Consultation à distance de l'AMP**

L'existence d'un antécédent d'ETEV documenté est un facteur de risque ultérieur de récurrence, notamment en cas de nouvelle AMP, de grossesse et dans les situations à risque augmenté. Elle va déterminer la durée du traitement anticoagulant, les mesures de prévention par un traitement anticoagulant adapté et la contre-indication de certains traitements hormonaux. Si une modification biologique a été détectée chez la patiente, la confirmation de cette anomalie à distance de la grossesse (thrombophilie héréditaire ou

---

SAPL) va avoir un impact dans le suivi de la patiente (durée du traitement anticoagulant) et peut permettre la prévention d'un premier épisode de thrombose chez des apparenté(e)s.

### **3.2.2 Traitement d'une thrombose artérielle**

La survenue d'un syndrome coronaire aigu, d'un infarctus cérébral ou d'une thrombose artérielle des membres est exceptionnelle chez une femme en âge de procréer en cours d'AMP ou en dehors de l'AMP (Question 3A). Les rares cas de décès liés à une AMP ont été décrits chez des femmes ayant des thromboses artérielles (Question 3B).

Ces patientes sont hospitalisées et prises en charge en milieu spécialisé selon les recommandations habituelles de prise en charge des patients atteints de thromboses artérielles.

**Annexes**

Annexe 1. Méthode de travail.....	169
Annexe 2. Recherche documentaire.....	180



---

## Annexe 1. Méthode de travail

### Méthode *Recommandations par consensus formalisé*

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode « Recommandations par consensus formalisé » est une méthode rigoureuse d'élaboration de RBP, qui repose sur :

- la participation de professionnels et de représentants de patients ou d'usagers concernés par le thème ;
- le recours à une phase de lecture externe ;
- la transparence, avec mise à disposition de l'analyse critique de la littérature, des points essentiels des débats au cours des réunions de travail, des décisions prises suite à l'analyse des résultats des votes du groupe de cotation, des avis et commentaires des membres du groupe de lecture, de la liste de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de pilotage, groupe de cotation, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de pilotage et du groupe de cotation.

#### Choix du thème de travail

L'Agence de la biomédecine prend l'initiative de l'élaboration de ces recommandations.

Une phase de cadrage préalable à l'élaboration de ce document est mise en œuvre. Elle vise à choisir la méthode d'élaboration de la recommandation et à en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation. L'Agence de la biomédecine a donc préparé une note de cadrage du projet. Cette note de cadrage a été présentée au Comité de validation des recommandations (CVR) de bonnes pratiques professionnelles de la HAS lors de séance du 21 septembre 2010. L'avis du CVR est présenté ci-dessous.

Avis CVR 2010-09 n°1 : Cadrage des Recommandations de bonne pratique (RBP) "Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation" - Label de la HAS demandé par l'Agence de la biomédecine

Le CVR donne un "Avis favorable avec demandes de modifications mineures sans nouvel examen par le CVR" au cadrage "Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation".

Les modifications demandées par le CVR ont été les suivantes :

#### 1. Définition et présentation du travail

Le titre doit être modifié : "Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge".

La notion de femme jeune est à définir.

Ces RBP concernant l'assistance médicale à la procréation, il est important d'évoquer et d'inclure le conjoint, qui est partie prenante d'emblée.

La justification du thème est liée à la gravité de ces événements rares. La question est posée sur la nature de ces événements rares (après utilisation de spécialités médicamenteuses utilisées dans l'hyperstimulation ovarienne), leurs modalités de recueil et sur l'autorité en ayant la charge : Afssaps ou Agence de la biomédecine.

## 2. Synthèse des données de la littérature

Il n'y a pas de description dans le cadrage des pratiques actuelles (protocoles mis en place) et aucune donnée sur l'incidence.

## 3. Délimitation du thème de travail et des questions à traiter

Le promoteur a choisi de limiter le thème de ces RBP à la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Il précise dans la note de cadrage que cette partie spécifique liée à l'AMP n'a pas été HAS/DAQSS/SBPP/Compte-rendu de la réunion du CVR du 21 septembre 2010 2/2 abordée dans les RBP de l'Afssaps de 2009 qui, par ailleurs, concernent uniquement les thromboses veineuses.

Les questions sont clairement posées. Il est demandé d'ajouter une question sur l'information des couples.

## 4. Implication des structures professionnelles ou parties prenantes concernées

Dans les patients concernés, il faut ajouter le couple que l'on assiste.

Il n'y a pas de sages-femmes ou de représentants d'usagers dans les groupes.

## 5. Composition des groupes

Il est demandé d'ajouter dans les groupes :

- un représentant d'un centre de référence de l'hémostase (groupe de pilotage ou cotation) ;
- des sages-femmes ;
- des représentants associatifs d'usagers.

## 6. Adéquation de la méthode de travail choisie

La méthode du consensus formalisé est adaptée.

## 7. Modalités de réalisation et calendrier prévisionnel

Pas de commentaires particuliers sur ce point.

## **Coordination du projet**

Le déroulement de l'élaboration de ces recommandations, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine chargée :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de l'Agence de la biomédecine a participé à l'ensemble des réunions et a veillé notamment à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Dans le cadre de la procédure d'attribution du label par la HAS, un chef de projet de la HAS a accompagné et a apporté une aide méthodologique à l'Agence de la biomédecine.

En particulier, l'aide méthodologique a porté sur les points suivants :

- un appui à la recherche documentaire en lien avec le service documentation de l'Agence de la biomédecine et de la HAS ;
- la gestion des conflits d'intérêt :
  - o l'Agence de la biomédecine transmet les déclarations d'intérêts des experts et un tableau récapitulatif des déclarations d'intérêts ;
  - o le chef de projet vérifie les documents et les transmet au bureau de la commission de gestion des conflits d'intérêts pour avis. Le chef de projet transmet à l'Agence de la biomédecine les avis sur les déclarations d'intérêts des candidats : avis favorable, avec ou sans réserve, ou avis défavorable à la participation au groupe de travail. Les experts ayant des conflits d'intérêts considérés comme majeurs selon le guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ne peuvent pas être inclus dans le groupe de travail, de nouveaux candidats doivent alors être proposés par l'Agence de la biomédecine.
- la conformité de la composition des groupes par rapport à la note de cadrage ;
- une lecture commentée des premiers chapitres de l'argumentaire rédigés par les différents groupes de rédacteurs ;
- une lecture commentée de l'argumentaire et des recommandations destinées au groupe de lecture ;
- la participation à la réunion de travail du groupe de cotation ;
- la participation à la réunion de travail durant laquelle les commentaires du groupe de lecture sont discutés et intégrés dans les recommandations et dans l'argumentaire ;
- la simple lecture de la version destinée à la Commission des recommandations de bonne pratique de la HAS.

Pour chaque question identifiée et retenue, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### **Phase de revue systématique de la littérature**

Cette phase a abouti à la production de l'argumentaire scientifique et d'une liste de propositions de recommandations à soumettre au groupe de cotation sous forme de questionnaire.

Elle est réalisée par le groupe de pilotage (GP) qui comprend 9 professionnels dont la présidente du GP, un chef de projet de la HAS ainsi que 5 membres de l'Agence de la biomédecine. Le GP a pour rôles de délimiter le thème, de synthétiser, d'analyser les données bibliographiques de manière critique, de rédiger les propositions de recommandations et de coordonner l'ensemble du travail. Le GP est l'acteur principal de la phase préparatoire. Ses membres ont une bonne connaissance de la pratique professionnelle dans le domaine correspondant au thème des recommandations (thrombose, AMP) et sont capables de juger de la pertinence des études publiées et des différentes situations cliniques évaluées. La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du GP.

La recherche et l'analyse de la littérature sont primordiales dans le processus, notamment pour confirmer l'absence de données disponibles et identifier les consensus déjà existants.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. L'Agence de la biomédecine et la présidente du groupe de pilotage participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par la documentaliste de l'Agence de la biomédecine. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par l'Agence de la biomédecine et la présidente du groupe de pilotage en amont de la première réunion du GP puis dans le cadre de la veille documentaire.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

Le GP a été réuni 8 fois en réunion physique ou en conférence téléphonique entre juin 2010 et mai 2012 afin de discuter des points principaux de l'argumentaire scientifique. Parallèlement, les textes des différentes questions ont été rédigés par des membres du GP et ont circulé par voie électronique pour validation par le GP. Le GP a été impliqué à toutes les phases de rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations jusqu'à leurs versions finales.

### Composition du groupe de pilotage

#### Membres externes :

Présidente du groupe : Madame Jacqueline Conard, hématologue biologiste, CHU Hôtel-Dieu (AP-HP), Paris

Dr Joëlle Belaïsch-Allart, gynécologue-obstétricien (Sèvres)

Dr Christine Biron-Andréani, médecin hématologue biologiste (Montpellier)

Dr Jean-Philippe Galanaud, médecin vasculaire (Montpellier)

Dr Catherine Lamy, neurologue (Paris)

Mme Silvy Laporte, pharmacologue (Saint-Etienne)

Dr Lionel Larue, gynécologue-obstétricien (Paris)

Pr Dominique Mottier, médecine interne (Brest)

Dr Geneviève Plu-Bureau, gynécologue médicale (Paris)

#### Membres internes à l'Agence de la biomédecine en appui scientifique :

Dr Hervé Creusvaux, médecin de santé publique (pôle sécurité-qualité, Agence de la biomédecine, Saint-Denis)

Mme Gaëlle Lemardeley, master en sciences (pôle sécurité-qualité, Agence de la biomédecine, Saint-Denis)

Dr Françoise Merlet, référente AMP (Direction de la procréation, embryologie, génétique humaine, Agence de la biomédecine, Saint-Denis)

Dr Ann Pariente-Khayat, médecin de santé publique (pôle sécurité-qualité, Agence de la biomédecine, Saint-Denis)

Mme Sylviane Pint, documentaliste (Agence de la biomédecine, Saint-Denis)

### Phase de cotation

Cette phase se déroule en 3 temps. Elle permet d'identifier, par un vote en deux tours et une réunion intermédiaire avec retour d'information, les points d'accord et les points de divergence ou d'indécision entre les membres du groupe de cotation (GC), concernant le caractère approprié des propositions soumises.

Cette phase aboutit à la sélection des propositions qui font l'objet d'un consensus au sein du GC. Les règles de cotation et d'analyse des réponses sont définies *a priori* et transmises au groupe de cotation. Le rôle du GC est de donner un avis sur les différentes propositions de recommandations en fonction du niveau de preuves et de l'expérience pratique des membres. Ce groupe est l'acteur principal de la phase de cotation. Les membres du GC sont désignés par le GP. Le GC est pluridisciplinaire et multiprofessionnel piloté par la présidente du GP. Il est constitué de 11 professionnels directement impliqués dans leur pratique quotidienne sur ce sujet, avec une bonne connaissance de la pratique professionnelle sur l'ensemble des propositions et recommandations.

Afin de constituer le groupe de cotation, les présidents des sociétés savantes concernées par cette thématique (BlefcO : biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la

conservation de l'œuf ; SMR : Société de médecine de la reproduction ; SPLF : Société de Pneumologie de langue française ; CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français ; SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; SFMV : Société française de médecine vasculaire) ont été sollicités. En complément, des experts ont été sollicités directement par l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine a veillé à respecter une représentation équilibrée des différents modes d'exercice, courants d'opinion et origine géographique.

Les textes (argumentaire scientifique et recommandations) ont été envoyés le 25 septembre 2012 aux membres du GC pour cotation avant le 5 novembre 2012 au plus tard. Tous les membres ont coté les 153 recommandations selon les instructions de la méthode à l'aide du logiciel Graal (Gestion rationalisée des avis de lecture). Le GC a été réuni le 14 novembre 2012 à l'Agence de la biomédecine afin de discuter des cotations. Lors de cette réunion, les résultats du 1<sup>e</sup> tour de cotation ont été restitués puis les propositions jugées « incertaines », c'est-à-dire en indécision ou absence de consensus ont été discutées. Les membres du GC ont ainsi pu expliciter les arguments qui sous-tendent les votes « pour » (7-9), « contre » (1-3) ou « indécis » (4-6) afin de permettre à chaque membre de juger s'il lui semble opportun de modifier sa cotation au cours du 2<sup>e</sup> tour. Au total, ont été discutées en réunion les 46 recommandations avec absence de consensus et les 2 recommandations en indécision (n = 2) ainsi que les 51 recommandations avec accord relatif. Seules les 54 propositions en accord fort ont été acceptées telles quelles, non discutées en réunion, et non recotées au 2<sup>e</sup> tour de cotation. Les textes modifiés ont été envoyés au GC pour le 2<sup>e</sup> tour de cotation qui s'est déroulé entre le 16 novembre et le 26 novembre 2012.

Composition du groupe de cotation :

Groupe de cotation présidé par Madame Jacqueline Conard, hématologue biologiste, CHU Hôtel-Dieu (AP-HP), Paris

Dr Stéphanie Bonhomme, médecin vasculaire, CH Saint-Joseph, Paris

Dr Dominique Brunet, médecin vasculaire, AP-HM, Marseille

Dr Claire de Vienne, gynécologue, CHU Caen

Dr Nathalie Hezard, médecin biologiste de l'hémostase, CHRU Reims

Pr Rachel Lévy, médecin biologiste de la reproduction, CHU Jean Verdier, Bondy

Dr Florence Parent, pneumologue, CHU Antoine Béclère, Clamart

Dr Catherine Rongières, gynécologue de la reproduction, CHRU Strasbourg

Dr Betty Rossin, médecin gynécologue, gynécologue, Marseille

Dr Marie-Antoinette Sevestre, médecin vasculaire, CHU Amiens

Dr Françoise Toubas, anesthésiste, CHU Cochin

Dr Olivier Varenne, cardiologue, CHU Cochin, Paris

## Règles de cotation et d'analyse des réponses

Les règles de cotation et d'analyse des réponses utilisées lors de l'élaboration de recommandations de bonne pratique selon la méthode « Recommandations par consensus formalisé » sont les suivantes.

Ces règles sont définies *a priori* et transmises au groupe de cotation avant le premier tour de cotation. Elles conviennent pour un groupe d'au moins 9 experts.

### ► Règles de cotation

Les membres du groupe de cotation doivent remplir les questionnaires qui leur sont soumis dans leur intégralité, afin de limiter les valeurs manquantes. Ceux qui n'ont pas participé à la réunion entre les deux tours ne participent pas au second tour de cotation ni aux réunions suivantes.

En regard de chaque item du questionnaire est placée une échelle numérique discrète graduée de 1 à 9 (cf. figure 1) :

- la valeur 1 signifie que le cotateur juge la proposition totalement inappropriée (ou non indiquée, ou non acceptable) ;
- la valeur 9 signifie que le cotateur juge la proposition totalement appropriée (ou indiquée, ou acceptable) ;
- les valeurs 2 à 8 traduisent les situations intermédiaires possibles ;
- la valeur 5 correspond à l'indécision du cotateur.

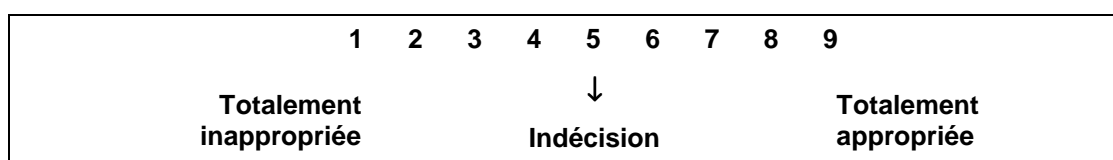


Figure 1. Signification de l'échelle numérique discrète graduée de 1 à 9.

Pour chaque proposition listée, le cotateur doit impérativement donner une réponse en cochant l'un des chiffres entre 1 et 9. Les réponses situées entre 2 chiffres ne sont pas acceptées ; le cas échéant, elles sont remplacées par le nombre entier immédiatement inférieur.

La cotation doit être fondée sur :

- la synthèse des données publiées dans la littérature (argumentaire joint au questionnaire et dont le but est d'informer sur l'état des connaissances publiées) ;
- l'expérience du cotateur dans le domaine abordé.

Il peut arriver que certaines propositions soient contradictoires ou complémentaires dans la mesure où plusieurs points de vue opposés ou complémentaires ont respectivement pu être émis au sein du groupe de pilotage. Toutes les propositions doivent néanmoins être appréciées sur le fond et sur la forme et cotées indépendamment l'une de l'autre, qu'elles soient ou ne soient pas jugées acceptables.

### ► Règles d'analyse des réponses

L'analyse permet de distinguer les propositions jugées appropriées de celles qui sont jugées inappropriées ou de celles pour lesquelles le groupe de cotation reste indécis (cf. tableau 1).

Le caractère approprié ou inapproprié de la proposition est défini par la valeur de la médiane et la distribution des réponses obtenues sur l'échelle de 1 à 9. La distribution de toutes les réponses obtenues permet de définir l'accord entre experts : il y a accord lorsque les cotations prises en compte sont toutes  $\leq 5$  ou toutes  $\geq 5$ .

Une proposition est jugée :

- appropriée, lorsque la valeur de la médiane est  $\geq 7$  et que les cotations sont toutes  $\geq 5$  ;
- inappropriée, lorsque la valeur de la médiane est  $\leq 3,5$  et que les cotations sont toutes  $\leq 5$  ;
- incertaine, lorsque la valeur de la médiane est comprise entre 4 et 6,5 (indécision) ou lorsqu'il y a absence de consensus entre les membres du groupe de cotation (toutes les autres situations).



<b>Tableau 1. Conditions d'obtention d'un accord entre experts et jugement retenu, selon la valeur de la médiane et la répartition des cotations prises en compte.</b>			
Proposition jugée	Degré d'accord du groupe	Conditions d'obtention	
		Valeur de la médiane	Répartition des cotations dans l'intervalle
Appropriée	Accord fort	$\geq 7$	[7 - 9]
	Accord relatif	$\geq 7$	[5 - 9]
Inappropriée	Accord fort	$\leq 3$	[1 - 3]
	Accord relatif	$\leq 3,5$	[1 - 5]
Incertaine	Indécision	$4 \leq \text{médiane} \leq 6,5$	[1 - 9]
	Absence de consensus	Toutes les autres situations	

Les réponses prises en compte sont différentes au premier et au second tour, une tolérance pour définir l'accord entre les membres étant acceptée au second tour.

**Lors de l'analyse des résultats du 1<sup>e</sup> tour de cotation**, toutes les réponses obtenues sont prises en compte pour définir le degré d'accord du groupe.

Lors de valeur manquante (non-réponse à l'une des propositions alors que le cotateur a rempli et rendu son questionnaire) la proposition est considérée incertaine.

Les propositions, appropriées ou inappropriées, ayant obtenu un accord fort sont acceptées telles quelles ; elles ne sont pas discutées en réunion, ni soumises au second tour de cotation.

Toutes les autres propositions sont soumises au deuxième tour de cotation.

Sont prioritairement rediscutées en réunion toutes les propositions incertaines.

**Lors de l'analyse des résultats du 2<sup>nd</sup> tour de cotation**, l'analyse est réalisée à partir des questionnaires disponibles des membres ayant participé à la réunion : le non-retour du questionnaire d'un membre du groupe de cotation conduit à son exclusion du groupe et non à considérer sa non-réponse comme valeur manquante à chaque proposition.

S'il persiste des valeurs manquantes malgré les efforts pour les éviter, l'analyse est considérée valide si au moins 80 % des réponses sont obtenues.

Un degré de tolérance dans la définition de l'accord et de sa force est accepté au second tour :

- Si le groupe de cotation comprend entre 9 et 15 membres, et s'il n'y a pas de valeur manquante, une valeur extrême peut être exclue des réponses prises en compte pour l'analyse du degré d'accord selon les règles suivantes :
  - la valeur minimale est exclue si la médiane est strictement supérieure à 5 ;
  - la valeur maximale est exclue si la médiane est inférieure ou égale à 5.
- Si le groupe de cotation comprend entre 16 et 30 membres, il est accepté d'exclure 1 valeur extrême s'il existe 1 valeur manquante ou deux valeurs extrêmes s'il n'y a pas de valeur manquante (ex. : 2 valeurs minimales si la médiane est strictement supérieure à 5).

Pour plus de détails sur les règles d'analyse, se reporter au guide méthodologique publié en 2010 par la HAS « Élaboration de recommandations de bonne pratique - Méthode Recommandations par consensus formalisé »

([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_consensus\\_formalise.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_consensus_formalise.pdf)).

### Phase de rédaction et gradation de la version initiale des recommandations

La présidente du GP, en collaboration avec l'Agence de la biomédecine, a rédigé à partir des résultats de la cotation, la version initiale des recommandations qui a été soumise au groupe de lecture.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS. En l'absence de publications permettant de juger du niveau de preuve, les recommandations sont fondées sur l'accord d'experts obtenu par le processus de cotation. 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.

### Phase de lecture

La version initiale des recommandations a été soumise le 19 décembre 2012 à un groupe de lecture (GL) indépendant qui a donné un avis formalisé sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur applicabilité, leur acceptabilité et leur lisibilité au moyen du logiciel Graal et de commentaires libres avant le 20 janvier 2013. Un délai a été accordé jusqu'au 23 janvier 2013.

Cette phase aboutit à la production d'un rapport d'analyse qui collige l'ensemble des cotations et commentaires des membres du groupe de lecture et, le cas échéant, des participants à la consultation publique.

Le GL comprend 55 personnes concernées par le thème, expertes ou non du sujet. Il a permis d'élargir l'éventail des participants au travail en y associant des représentants des différentes spécialités médicales, des sages-femmes, des professions non médicales ou des représentants des usagers non présents dans les groupes de pilotage et de cotation. Au total, 32 questionnaires ont été remplis soit 57,1 % de participation. Les membres ont rendu un avis consultatif, à titre individuel par voie électronique<sup>2</sup> et n'ont pas été réunis.

Le GL est pluridisciplinaire et représentatif des différents domaines professionnels, écoles de pensée, modes d'exercice et d'origine géographique variée et inclut des usagers du système de santé. Aucun membre du GP ou du GC ne peut faire partie du GL.

Il n'y a pas de réunion physique du GL. Chaque membre du GL a dû donner son accord pour signature avant publication et diffusion.

Le groupe de lecture est l'acteur principal de la phase de lecture.

Afin de constituer le GL, les mêmes sociétés savantes ont été sollicitées que pour constituer le GC, en recherchant la pluridisciplinarité.

---

<sup>2</sup> Utilisation de l'outil informatique GRaAL (Gestion rationalisée des avis de lecture) disponible sur le site de la HAS



### **Phase de finalisation**

La version finale des recommandations a été rédigée au cours d'une réunion plénière, le 6 février 2013 rassemblant les membres du GP et du GC, après analyse et discussion des cotations et commentaires du GL. Lors de cette réunion, l'ensemble des commentaires du GL ont été discutés. De plus, les 11 propositions de recommandations ayant obtenu plus de 10 % de désaccord ont été rediscutées en réunion et ont fait l'objet d'une contre-proposition du GC. Les 26 propositions ayant obtenu entre 5 % et 10 % de désaccord n'ont été rediscutées en réunion en fonction des commentaires que si des questions de fond étaient soulevées. Le GC avait la possibilité de maintenir sa position en cas de consensus.

### **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis le 16 avril 2013 puis au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### **Diffusion**

La liste des productions prévues est la suivante :

- Argumentaire ;
- Recommandations ;
- Synthèse des recommandations ;
- Documents d'information pour les patients et leur entourage, à partir des recommandations.

Plan de diffusion et de communication envisagé

Les documents seront mis en ligne sur le site internet de l'Agence de la biomédecine ainsi que des sociétés savantes associées à la réalisation de ce travail avec un lien possible à partir du site de la HAS.

### **Gestion des conflits d'intérêts**

Tous les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à l'Agence de la biomédecine et à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestions des conflits d'intérêts (consultable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. La présidente du groupe de pilotage n'a pas de conflits d'intérêts financiers majeurs en lien avec le thème traité.

Les conflits d'intérêts en lien avec le thème traité peuvent concerner soit les traitements administrés pour l'AMP, soit les traitements antithrombotiques.

Concernant les traitements antithrombotiques, il convient de rappeler que la grossesse est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire, en particulier chez des femmes ayant des facteurs de risque préexistants (antécédent personnel de thrombose ou de thrombophilie biologique par exemple). Les antivitamine K ne sont pas administrés en début de grossesse en raison du risque d'embryopathie, ni en fin de grossesse en raison du risque hémorragique. Ils ne sont pratiquement plus administrés à la femme enceinte en dehors des femmes ayant une prothèse valvulaire cardiaque mécanique pendant le deuxième trimestre de la grossesse. L'héparine non fractionnée par voie intraveineuse ou sous-cutanée (Calciparine®) n'est presque plus utilisée chez la femme enceinte en raison de la surveillance biologique indispensable et souvent compliquée, ainsi que du risque de thrombopénie et d'ostéoporose. Le fondaparinux (Arixtra®) de la firme

Sanofi Aventis et le danaparoïde sodique (Orgaran®) de la firme Schering-Plough ne sont pas autorisés chez la femme enceinte en dehors de cas particuliers (allergie ou thrombopénie induite par les héparines). Les nouveaux anticoagulants par voie orale : dabigatran (Pradaxa®) de la firme Boehringer et rivaroxaban (Xarelto®) de la firme Bayer ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) seulement pour la prévention des thromboses en chirurgie orthopédique ; ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte comme le seront probablement d'autres nouveaux anticoagulants comme l'apixaban ou l'edoxaban. Ainsi, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), (Lovenox® Sanofi Aventis, Fragmine® Pfizer, et Innohep® Leo Pharma) sont considérées comme les anticoagulants de choix chez la femme enceinte dans les différentes recommandations internationales (American College of Chest Physicians, 2008 ; Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2003), bien qu'elles aient en France des précautions d'utilisation particulières dans la grossesse.

### **Travail interne à l'Agence de la biomédecine**

Un chef de projet assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS. Un appui méthodologique est apporté par un chef de projet HAS. Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée au thème. Elle est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire scientifique. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Les textes de l'argumentaire scientifique et des recommandations ont été présentés pour information puis validation aux membres du Comité médical et scientifique (CMS) de l'Agence de la biomédecine le 9 octobre 2012 et le 5 février 2013. Un avis favorable a été rendu par le CMS en février 2013.

De plus, les textes ont été présentés pour information au Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine le 23 mai 2013.

### **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations par consensus formalisé, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode *Recommandations par consensus formalisé* ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).



## Annexe 2. Recherche documentaire

### Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le groupe de pilotage et a été limitée aux publications essentiellement en langue anglaise et française. Il existe toutefois quelques exceptions concernant des articles en espagnol, allemand, tchèque, japonais, serbe). La recherche, effectuée en octobre 2010, n'a pas été limitée dans le temps (date de l'article le plus ancien 1964).

### Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline (voir combinaison de mots clés ci-dessous)
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique (SIGN, NICE, AHRQ, AFSSAPS)
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié : Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), Groupe d'Etude Français Hémostase Thrombose (GEHT), Thrombosis Interest Group of Canada (TIGC), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISHT), British Committee for Standards in Haematology (BCSH)

Cette recherche a été complétée par des références citées dans une sélection d'articles pertinents, choisis par la présidente du groupe de pilotage, et par la bibliographie des experts.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-dessous.

La stratégie de recherche a été construite en combinant une liste de mots clés « principaux » avec des mots clés « secondaires » dans Medline (interface PubMed). Voir le détail ci-après. Elle s'est aussi fondée, pour d'autres bases de données (Pascal, BDSP, EMC, COCHRANE LIBRARY) sur des termes issus de thésaurus ou sur des termes libres (du titre ou du résumé).

<b>LISTE DES MOTS CLÉS CROISÉS SOUS PUBMED</b>	
MÉTHODOLOGIE : Chaque mot clé principal a été associé à tous les mots clés secondaires. En anglais puis en français <b>Bases de données PubMed et Cochrane Library</b>	
MOTS CLES PRINCIPAUX EN ANGLAIS	MOTS CLES SECONDAIRES EN ANGLAIS
Assisted conception	Anticoagulant treatment
Assisted reproductive technology (ART)	Arterial thrombosis
In vitro fertilization (IVF)	Aspirin
Infertility	Branchial cyst
Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)	Carotid thrombosis
Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)	Central retinal vein occlusion
Ovulation induction	Cerebral ischemic accident
Pregnancy	Cerebro vascular accident
	Cerebral venous thrombosis
	Coagulation
	Deep vein thrombosis
	Factor V Leiden
	Factor II Mutation
	Fibrinolysis
	Gonadotropins
	Hemostasis
	Heparin
	Intracranial sinus thrombosis
	Jugular vein thrombosis
	Low Molecular Weight Heparin (LMWH)
	mesenteric venous thrombosis
	Myocardial infarction
	Platelets
	Portal vein thrombosis
	Prekallikrein
	Prothrombin mutation
	Pulmonary embolism
	Stroke
	Subclavian vein thrombosis
	Superficial vein thrombosis
	Systemic lupus erythematosus
	transient ischemic accident
	Thrombin generation
	Thrombophilia
	Thrombophlebitis
	Thrombosis
	Tissue Factor
	Venous thromboembolism (VTE)
	Venous thrombosis
MOTS CLÉS PRINCIPAUX EN Français	MOTS CLÉS SECONDAIRES EN Français
<b>Bases de données Pascal, BDSP,EMC</b>	
Assistance Médicale à la Procréation (AMP)	Accident ischémique cérébral
Fécondation <i>in vitro</i> (FIV)	<u>accident ischémique transitoire</u>
Grossesse	Accident vasculaire cérébral
Induction d'ovulation	Embolie pulmonaire

## Prévention et prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP

Infertilité	Facteur tissulaire
Injection intracytoplasmique de sperme	Facteur V Leiden
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Fibrinolyse
	Génération de thrombine
	Gonadotrophines
	Hémostase
	Héparine
	Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM)
	Infarctus du Myocarde
	Kyste branchial
	Lupus érythémateux disséminé
	Mutation Facteur II G20210A
	Mutation prothrombine
	Occlusion veine centrale rétine (OVCR)
	Plaquettes
	Prékallicréine
	Thrombophilie
	Thrombophlébite
	Thrombose
	Thrombose artérielle
	Thrombose de la carotide
	Thrombose de la veine jugulaire
	Thrombose de la veine porte
	Thrombose de la veine sous-clavière
	Thrombose sinus cérébral
	Thrombose veineuse
	Thrombose veineuse mésentérique
	Thrombose veineuse profonde
	Thrombose veineuse superficielle
	Traitement anticoagulant

## Veille

Une veille documentaire et bibliographique a été mise en place sur Medline depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010. Cette veille est restée active pendant toute la durée d'élaboration des recommandations et nous a permis de collecter en moyenne 1 nouvel article par mois. Les sommaires des revues suivantes (abonnements du Centre de Documentation de l'Agence de la biomédecine) ont aussi été dépouillés tout au long du projet : Fertility and Sterility , Human Reproduction, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Gynécologie Obstétrique Fertilité, Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie, La Lettre du Gynécologue.

## Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a porté principalement sur les études épidémiologiques relatives à notre thème pouvant apporter une plus-value scientifique par rapport à l'avis d'experts.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'utilisateurs) ;
- revues systématiques d'essais comparatifs, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais;
- essai comparatif randomisé ou non, dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte avec suivi longitudinal, dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

Les articles ont ensuite été sélectionnés sur des critères de pertinence clinique, de qualité méthodologique : nombre de patients inclus, type d'étude, méthodologie utilisée, niveau de preuves.

## Résultats

À partir d'un 1<sup>e</sup> recensement large réalisé en octobre 2010, environ 1 200 références ont été analysées par la présidente du groupe de pilotage. Au total plus de 600 références ont été retenues en incluant celles repérées grâce à la veille mise en place.

## Références bibliographiques

1. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, David A, Salomy M. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet*. 1965;2:1213-5.
2. Humbert G, Delaunay P, Leroy J, Robert M, Schuhl JF, Poussin A, Augustin P. Cerebrovascular accident during treatment with gonadotropins *Nouv Presse Med*. 1973;2:28-30.
3. Dumont M; A Combet A, Y Domechini Y. Thrombose artérielle cérébrale à la suite d'une hyperstimulation ovarienne: grossesse sextuple, avortement thérapeutique *Nouv Presse Med*;1980 9:3628-9.
4. Neau JP, Marechaud M, Guitton P, Pourrat O, Gil R, Lefevre JP. Occlusion de l'artère cérébrale moyenne lors d'une induction de l'ovulation par les gonadotrophines *Rev neurol* 1989;145: 859-861.
5. Boulieu D, Ninet J, Pinede L, Didier-Laurent JF, Franco A. Thrombose veineuse précoce de siège inhabituel, en début de grossesse après hyperstimulation ovarienne. *Contracept Fertil Sex* 1989, 17: 725-727.
6. Vauthier-Brouzes D, Lefebvre G, Seebacher J, Wechsler B. Thrombose veineuse jugulaire interne en cours de grossesse après hyperstimulation ovarienne pour FIV. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21: 33-35.
7. Benifla JL, Conard J, Naouri M, Daraï E, Bascou V, Neuraz A, Deval B, Gugliemina JN, Crequat J, Madelenat P. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne et thrombose : à propos d'un cas de thrombose de la veine jugulaire interne. *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994 ;23: 778-783.
8. Ravel P. et coll. "Infarctus du myocarde et stimulation ovarienne : à propos d'un cas" *Annales de Cardiologie et d'Angéologie* 2009; 58: 313-317.
9. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. 2006 Green-top Guideline No.5
- 10 Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (suppl):e691S-e736S.
11. Club de périfoetologie et al. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. Conférence de consensus. Paris: ANAES; 2003. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie\\_grossesse\\_%20long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie_grossesse_%20long.pdf)
12. Benhamou D. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC). 2005.
13. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Décembre 2009. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) consulté le 11 octobre 2011.
- 14- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse *J Mal Vasc*. 2009;34:156-203.
15. HAS. La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse. Bon Usage des Technologies de santé. Décembre 2010
16. Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
17. Article L. 2141-2 du code de la santé publique
- 18 Agence de la biomédecine. Le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine 2011. [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) consulté le 24 juillet 2012.



19. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4).
20. Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, de Mouzon J; groupe FIVNAT. Ovarian stimulation for IVF in France: choice and results according to protocols and gonadotrophin. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009; 37:864-72.
21. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JP, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-816.
22. Maheshawari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod* 2008;23:538-42.
23. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 :S1.
24. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;2:366.
25. Frydman R, Testart J., Lassalle B, Belaisch-Allart JC, Papiernick E. Technics and results of external fertilization and embryo transfer. *Bull Acad Natl Med* 1982;166:965-70.
26. Frydman R, Belaisch-Allart JC, Fries N, Hazout A, Glissant A, Testart J. An obstetric assessment of the first 100 births from the in vitro fertilization program at Clamart, France. *Am J Obstet Gynec* 1986;154:550-555.
27. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305:707-9.
28. Trounson A, Leeton J, Besanko M et al. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized in vitro. *Br Med J* 1983;286:835-36.
29. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an ovocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.
30. Testart J, Belaisch-Allart J. Procréations Médicalement Assistées. In: Papiernick E, Rozenbaum H, Belaisch-Allart J, ed. *Gynécologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1990 : 403-424.
31. Pelinck MJ, Vogel NE, Hoek A, Simons AH, Arts EG Mochtar MH, Beemsterboer S, Hondelink MN, Heineman MJ. Cumulative pregnancy rates after three cycles of minimal stimulation IVF and results according to subfertility diagnosis: a multicentre cohort study. *Hum Reprod* 2006; 21:2375-83.
32. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 25;(1):CD002808.
33. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandation de bonne pratique : les médicaments inducteurs de l'ovulation. Avril 2004. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) consulté le 11 octobre 2011.
34. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments inducteurs de l'ovulation : les gonadotrophines. Actualisation 2007. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) consulté le 11 octobre 2011.
35. Cobo A, Vajta G, Remohí J. Vitrification of human mature oocytes in clinical practice. *Reprod Biomed Online*. 2009;19 Suppl 4:4385.
36. Hubayter ZR, Muasher. SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril* 2008;89:749-758.
37. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2010;93:428-36.
38. Poustie VJ, Dodd SR, Drakeley AJ. Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;17:CD004832.

39. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, Haapsamo M, Dirckx K, Schoot BC, et al. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Hum Reprod Update*. 2011;17:501-509.
40. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007;369:743-749.
41. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
42. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992 ; 58(2):249-61.
43. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-el R. The role of vasculay endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod Update* 1997;3:255-66.
44. Golan A, Weissman A. Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009;19:28-32.
45. Élaboration d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère - Agence de la biomédecine.
46. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.* 1992;232:155-160.
47. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am. Heart J.* 1987;114:1262-1264.
48. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 1991;151:933-938.
49. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1994;154:861-866.
50. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:585-593.
51. Nylander G, Olivecrona H. The phlebographic pattern of acute leg thrombosis within a defined urban population. *Acta Chir Scand* 1976;142:505-511.
52. Kierkegaard A. Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. A phlebographic study. *Acta Chir Scand.* 1980;146:267-269.
53. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation.* 1973;48:839-846.
54. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128:737-740.
55. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBO Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83:657-60.
56. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:692-699.
57. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009;339:b2890.
58. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.

59. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009;101:478-482.
60. Le Moigne E, Gueguen C, Delluc A, Novak E, Mottier D, Le Gal G. Récidive après une MVTE survenue sous contraception oestroprogestative : quel risque ? Quels facteurs de risque ? *La Revue de Médecine Interne.* 2010;31(Supplement 3):S382.
61. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thromb. Res.* 2011;127 Suppl 3:S89-92.
62. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2000;108:272-274.
63. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *New Engl J Med* 2005; 352 1791-98.
64. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004; 35:664-670.
65. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2006; 107:2766-2773.
66. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8:200-205.
67. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151:167-175.
68. Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology.* 1986;90:807-811.
69. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. *Thromb. Res.* 2010;125:e335-338.
70. Thomas IH, Zierler BK. An integrative review of outcomes in patients with acute primary upper extremity deep venous thrombosis following no treatment or treatment with anticoagulation, thrombolysis, or surgical algorithms. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39:163-174.
71. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Doggen CJM. Venous thrombosis of the upper extremity: effect of blood group and coagulation factor levels on risk. *Br. J. Haematol.* 2010;149:118-123.
72. Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis. *Circulation.* 2002;106:1874-1880.
73. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008;133:143-148.
74. Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2002;28:89-99.
75. Lechner D, Wiener C, Weltermann A, Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Comparison between idiopathic deep vein thrombosis of the upper and lower extremity regarding risk factors and recurrence. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6:1269-1274.
76. Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins: epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequelae. *Eur J Vasc Surg.* 1988; 2:161-165.
77. Shebel ND, Marin A. Effort thrombosis (Paget-Schroetter syndrome) in active young adults: current concepts in diagnosis and treatment. *J Vasc Nurs.* 2006; 24:116-126.
78. Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation.* 2004;110:1605-161.

79. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004;110:566-570.
80. Gbaguidi X, Marie I, Cailleux N, Primard E, Levesque H. Thromboses veineuses jugulaires internes : étude rétrospective à propos de 29 observations. *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29 (Supplement 1):S23.
81. Ascher E, Salles-Cunha S, Hingorani A. Morbidity and mortality associated with internal jugular vein thromboses. *Vasc Endovascular Surg*. 2005;39:335-339.
82. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo J, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
83. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.
84. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1997;337:657-62.
85. Buller H, Agnelli G, Hull R, Hyers T, Prins M, Raskob G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):401S-428S.
86. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med*. 2004;164:1077-1083.
87. Wells P, Anderson D, Rodger M, Forgie M, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2005;165:733-8.
88. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2004;140:867-873.
89. Sevestre M, Quashié C, Genty C, Rolland C, Quéré I, Bosson J. Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: the Optimev study. *J Mal Vasc*. 2010;35:242-249.
90. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost*. 2009;7 Suppl 1:318-321.
91. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2009;28:401-409.
92. Samuelsson E, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives--an approach to specifying rates. *Eur. J. Epidemiol*. 2005;20:509-516.
93. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S. Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur. Heart J*. 2002;23:984-990.
94. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999;19:700-703.
95. Oger E, Lacut K, Le Gal G, Van Dreden P, Bressollette L, Scarabin P, Leroyer C, Mottier D. Is APC resistance a risk factor for venous thromboembolism in patients over 70 years? *Thromb Haemost*. 2002;88:587-91.
96. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, Douketis JD, Mottier D, Kearon C. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest*. 2009;136:1537-1545.



97. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2002;162:2357-2360.
98. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6
99. Marchiori A, Mosenza L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007;92:1107-1114.
100. Procare Group. Is recurrent venous thromboembolism more frequent in homozygous patients for the factor V Leiden mutation than in heterozygous patients? *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003;14:523-529.
101. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 1999;81:684-689.
102. Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, Rosendaal FR, Koder S, Zoghalmi-Rintelen C, et al. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. *J. Thromb. Haemost.* 2004;2:430-436.
103. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation.* 2010;121:1706-1712.
104. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353(9159):1167-73.
105. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med.* 2001;1:7-26.
106. Bates SM, Ginsberg JS. Clinical practice. Treatment of deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:268-277.
107. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost.* 1987;58:1094.
108. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996;87:3531-3544.
109. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Mannucci PM. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:799-800.
110. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defcets associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998;92:2353-8.
111. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, Finazzi G, Baudo F, Quintavalla R. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1026-33.
112. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, Prandoni P, Bura A, Rejto L, Wells P, Mannucci PM, Girolami A, Büller HR, Prins MH. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood.* 1999;94:3702-6.
113. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Borrell M, Coll I, Vallvé C, Souto JC, Martínez-Sánchez E, Fontcuberta J. Contribution of prothrombin 20210A allele and factor V Leiden

mutation to thrombosis risk in thrombophilic families with other hemostatic deficiencies. *Haematologica*. 2001;86:1200-8.

114. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5314-22.

115. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer JM, Pabinger I, Palareti G, Preston FE, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR. Risk of first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005;3:459-64.

116. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica*. 2006;91:695-698.

117. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, Souto JC, Scharrer I, Preston FE, Palareti G, Pabinger I, van der Meer FJ, Makris M, Fontcuberta J, Conard J, Rosendaal FR. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005;25:1992-1997.

118. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.

119. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Eur-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid antibodies. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis*. 2009;68:1428-1432.

120. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J. Autoimmun*. 2000;15:145-151.

121. Barbaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:59-69.

122. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am. J. Med*. 1998;104:332-338.

123. Blom J, Vanderschoot J, Oostindier M, Osanto S, van der Meer F, Rosendaal F. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006 Mar;4(3):529-35.

124. Romero A, Alonso C, Rincón M, Medrano J, Santos J, Calderón E, Marin I, Gonzalez MA. Risk of venous thromboembolic disease in women. A qualitative systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2005;121:8-17.

125. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360:817-824.

126. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, Paridaens R, Markopoulos C, Hozumi Y, Hille ET, Kieback DG, Asmar L, Smeets J, Nortier JW, Hadji P, Bartlett JM, Jones SE. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:321-31.

127. Toulemon L, Leridon H. Contraceptive practices and trends in France. *Fam Plann Perspect*. 1998;30:114-120.

128. Skouby SO. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010;15 Suppl 2:S42-53.

129. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
130. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006;73:223-28.
131. Rad M, Klufft C, Ménard J, Burggraaf Jn de Kam ML, Meijer P, Sivin I, Sitruk-Ware RL. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:72-7.
132. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109:339-46.
133. Johnson JV, Lowell J, Badger GJ, Rosing J, Tchaikovski S, Cushman M. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:278-84.
134. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012 ;344:e2990.
135. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2012;1-10.
136. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Brit Med J* 2001;323:119-20.
137. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75:344-354.
138. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2007;110:587-593.
139. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011;340:e2139.
140. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011;342:d2151.
141. Dunn N. The risk of deep venous thrombosis with oral contraceptives containing drospirenone. *BMJ*. 2011;342:d2519.
142. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183:1319-1325.
143. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437-41.
144. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-2300.
145. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 2001;344:1527-1535.

146. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, Walker ID, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb. Haemost.* 2005;94:17-25.
147. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1993;32:227-30.
148. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;114:341-53.
149. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, Wechsler B, Blétry O, Piette JC, Gompel A. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* 2011;83:229-37.
150. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
151. WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO scientific group. WHO technical report series: 877. WHO. 1998;
152. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html).
153. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, Fredenrich A, Gompel A, Lamiche-Lorenzini F, Moreau C, Plu-Bureau G, Vambergue A, Vergès B, Kerlan V. Consensus Hormonal contraception in women at risk for vascular or metabolic diseases: Guidelines of the French Society of Endocrinology 2010. *Ann Endocrinol* 2012;73:469-487.
154. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen P. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2008;117:93-102.
155. Pomp E, Rosendaal F, Doggen C. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008;83:97-102.
156. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol* 2010; 149:824-833.
157. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception.* 2002;65:187-196.
158. Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations 2004.
159. Snell A. The relation of obesity to fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch Surg.* 1927; 15:237-244.
160. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9•1 million participants. *Lancet* [Internet]. 2011 Feb 3 [cited 2011 Feb 14]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/21295846>
161. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:728-9.
162. Oren E, Smith N, Doggen C, Heckbert S, Lemaitre R. Body mass index and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2273-2275.



163. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.
164. Abdohalli M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.
165. Trussell J, Guthrie KA, Schwarz EB. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis. *Contraception* 2008;77:143-46.
166. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2011;152:31-34.
167. Clérel M, Caillard G. [Thromboembolic syndrome from prolonged sitting and flights of long duration: experience of the Emergency Medical Service of the Paris Airports]. *Bull Acad Natl Med.* 1999;183:985-997; discussion 997-1001.
168. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizières M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:779-783.
169. Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:2766-2770.
170. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007; 22:107-114.
171. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1485-1489.
172. Schwarz T, Langenberg K, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, et al. Deep vein and isolated calf muscle vein thrombosis following long-haul flights: pilot study. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002;13:755-757.
173. Jacobson BF, Münster M, Smith A, Burnand KG, Carter A, Abdool-Carrim ATO, et al. The BEST study--a prospective study to compare business class versus economy class air travel as a cause of thrombosis. *S. Afr. Med. J.* 2003;93:522-528.
174. Hughes RJ, Hopkins RJ, Hill S, Weatherall M, Van de Water N, Nowitz M, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: the New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet.* 2003;362:2039-2044.
175. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:2771-2774.
176. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med.* 2006;3:e307.
177. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med.* 2007;4:e290.
178. Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Rapport sur la mortalité maternelle. [Internet]. 2006; disponible sur [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/mortalite\\_maternelle/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/mortalite_maternelle/index.html)
179. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
180. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:265-271.

181. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG*. 2001;108:56-60.
182. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1311-5.
183. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008; 198:233.e1-7.
184. Sharma S, Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence and risk factors in a large Victorian health service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48:44-9.
185. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012; 97:95-100.
186. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
187. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J*. 1996;4:83-86.
188. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77:170-
189. Lindqvist P, Dahlbäck B, Maršál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol*. 1999;94:595-599.
190. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 Pt 1):730-734.
191. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med*. 2005;143:697-706.
192. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol*. 2007;139:545-58.
193. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, Van Hook JW, Sibai BM. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1118-1121.
194. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am. J. Cardiol*. 2004;93:259-262.
195. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:500-512.
196. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001;12:456-460.
197. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002;186:198-203.
198. Jacobsen A, Skjeldestad F, Sandset P. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:905-12.
199. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*. 2002;100:1060-1062.

200. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:1439-1444.
201. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br. J. Haematol.* 2006;135:386-391.
202. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb. Res.* 2007;120:505-509.
203. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;184:104-110.
204. Lindqvist PG, Kublikas M, Dahlbäck B. Individual risk assessment of thrombosis in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:412-416.
205. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb. Haemost.* 2001;86:800-803.
206. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost.* 1990;63:319-20.
207. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
208. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78:1183-8.
209. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006;132:171-196.
210. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J. Thromb. Haemost.* 2008;6:632-637.
211. Couturaud F, Leroyer C, Mottier D. Risk factors and clinical presentation of venous thromboembolism according to the age of relatives of patients with factor V Leiden. *Thromb. Haemost.* 2008;99:793-794.
212. Bazire A, Guinard S, Tromeur C, Mottier D, Leroyer C, Couturaud F. Risque de maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV) au cours de la grossesse chez femmes apparentées à des sujets porteurs du facteur V Leiden (FVL). *La Revue des Maladies Respiratoires.* 2011;28(1 Supplément 1):A23.
213. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2009;169:610-5.
214. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-Specific familial risks for venous thromboembolism: A nationwide epidemiological study based on hospitalization in Sweden. *Circulation* 2011;124:1012-1020.
215. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Qvigstad E, Sandset PM. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb. Res.* 2004;113:283-288.
216. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *BJOG.* 2001;108:835-839
217. Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod.* 1997;12:2167-73.

218. Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, Chang Chien CC. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report. *Hum Reprod.* 2003;18:2375-81.
219. Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod.* 2005;20:3307-12.
220. Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res.* 2008;121:713-26.
221. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 3:S8-S15.
222. 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.
223. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. *Human Reprod* 2012;27(5) : 1499-1503.
224. Mára M, Koryntová D, Rezábek K, Kaprál A, Drbohlav P, Jirsová S, Zivný J. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study *Ceska Gynekol.* 2004;69:312-6.
225. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril* 1998; 70:638-642.
226. Delvigne A, Deáoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L, Gordts S, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod.* 1993;8:1353-60.
227. Levin MF, Kaplan BR, Hutton LC. Thoracic manifestations of ovarian hyperstimulation syndrome. *Can Assoc Radiol J.* 1995;46:23-6.
228. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1999;71:645-51.
229. Todros T, Carmazzi CM, Bontempo S, Gaglioti P, Donvito V, Massobrio M. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and deep vein thrombosis in pregnancy: case report. *Hum Reprod.* 1999;14:2245-8.
230. Merhi ZO, Haberman S. Syncopal episode as the presenting symptom of jugular vein thrombosis in pregnancy. *J Reprod Med* 1997; 52:535-536.
231. Lee VY, Liu DT, Li CL, Hoi-Fan, Lam DS. Central retinal vein occlusion associated with clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril.* 2008;90:2011.e11-2.
232. Santoro R. A woman with rectal sinus and left transversal sinus thrombosis after ovarian stimulation: case report. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15:711-3.
233. Chleir F, Bacourt F, Vin F. Thromboses des veines jugulaires internes au cours des fécondations in vitro *Angeiologie* 1996,48:47-51.
234. Kaaja R, Sieberg R, Tiitinen A, Koskimies A. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis. *Lancet.*1989;2:1043.
235. Fournet N, Surrey E, Kerin J. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril* 1991;56:354-6.
236. Ong AC, Eisen V, Rennie DP, Homburg R, Lachelin GC, Jacobs HS, Slater JD. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): a possible role for ovarian renin. *Clin Endocrinol* 1991;34:43-9.
237. Rajah R, Boothroyd A, Lees WR. A pain in the neck! *Br J Radiol.* 1991;64:867-8.
238. Mills MS, Eddowes HA, Fox R, Wardle PG. Subclavian vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1992;7:370-1.
239. Waterstone JJ, Summers BA, Hoskins MC, Berry J, Parsons JH. Ovarian hyperstimulation syndrome and deep cerebral venous thrombosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:439-40.



240. Ayhan A, Urman B, Gürgan T, Tuncer ZS, Deren O. Thrombosis of the internal jugular vein associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993 ;33:436-7.
241. Bachmeyer C, Grateau G, Bruel D, Séréni D. Thrombosis of the internal jugular vein in ovarian hyperstimulation syndrome *Rev Med Interne.* 1994;15:52-4.
242. Thill B, Rathat C, Akula A, Blaise M, Pourriat JL. Accidents thrombo-emboliques lors des fécondations in vitro. *Ann Fr Anesth Rea* 1994;13:726-729.
243. Aurousseau MH, Samama MM, Belhassen A, Herve F, Hugues JN. Risk of thromboembolism in relation to an in-vitro fertilization programme: three case reports. *Hum Reprod.* 1995;10:94-7.
244. El Kouri D, Bani-Sadr F, De Faucal P, Hamidou M, Ripoll P, Planchon B. Thrombose jugulaire après hypérestimulation ovarienne : une complication évitable ? *La Presse médicale* 1995,24:547.
245. Hignett M, Spence JE, Claman P. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. *Hum Reprod.* 1995;10:3121-3.
246. Hulinsky I, Smith HC. External jugular vein thrombosis: a complication of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Med J Aust.* 1995;162:335-6.
247. Kligman I, Noyes N, Benadiva CA, Rosenwaks Z. Massive deep vein thrombosis in a patient with antithrombin III deficiency undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1995;63:673-6.
248. Laprevote-Heully MC, Schmidt C, Briquel ME, Guillet-May F, Larcan A. Thrombose veineuse profonde et fécondation in vitro : à propos d'un cas. *Annales médicales de Nancy et de l'Est* 1995;34:297-299.
249. Hollemaert S, Wautrecht JC, Capel P, Abramowicz MJ, Englert Y, Delbaere A. Thrombosis associated with ovarian hyperstimulation syndrome in a carrier of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* 1996;76:275-7.
250. Horstkamp B, Lübke M, Kentenich H, Riess H, Büscher U, Lichtenegger W. Internal jugular vein thrombosis caused by resistance to activated protein C as a complication of ovarian hyperstimulation after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1996;11:280-2.
251. Moutos DM, Miller MM, Mahadevan MM. Bilateral internal jugular venous thrombosis complicating severe ovarian hyperstimulation syndrome after prophylactic albumin administration. *Fertil Steril.* 1997;68:174-6.
252. Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Upper limb thrombosis associated with assisted conception treatment. *Hum Reprod.* 1997;12:2174-5.
253. Ellis MH, Nun IB, Rathaus V, Werner M, Shenkman L. Internal jugular vein thrombosis in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1998;69:140-2.
254. Bettahar-Lebugle K, Garbin J, Ohl J, Wittemer C, Moreau L, Nisand I. Traitements inducteurs de l'ovulation et thromboses en dehors du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. A propos d'un cas - Revue de la littérature. *Références en gynécologie-obstétrique* 1999;6: 139-143.
255. Brechmann J, Unterberg C. Superior vena cava thrombosis after in vitro fertilization *Dtsch Med Wochenschr.* 2000;125:1429-32.
256. Lamon D, Chang CK, Hruska L, Kerlakian G, Smith JM. Superior vena cava thrombosis after in vitro fertilization: case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg.* 2000;14:283-5.
257. Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Deep vein thrombosis during administration of HMG for ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263:139-41.
258. Ricardo-Loret de Mola J, Kiwi R, Austin C, Goldfarb JM. Subclavian deep vein thrombosis associated with the use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F) complicating mild ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1253-1256.

259. Schanzer A, Rockman CB, Jacobowitz GR, Riles TS. Internal jugular vein thrombosis in association with the ovarian hyperstimulation syndrome. *J Vasc Surg.* 2000;31:815-8.
260. Sobande AA, Archibong EI, Albar HM. Ovarian hyperstimulation syndrome and deep vein thrombosis. *Saudi Med J.* 2000;21:783-4.
261. Tang OS, Ng EH, Wai Cheng P, Chung Ho P. Cortical vein thrombosis misinterpreted as intracranial haemorrhage in severe ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum Reprod.* 2000;15:1913-6.
262. Arya R, Shehata HA, Patel RK, Sahu S, Rajasingam D, Harrington KF, Nelson-Piercy C, Parsons JH. Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol.* 2001;115:153-5.
263. Belaen B, Geerinckx K, Vergauwe P, Thys J. Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2001;16:510-2.
264. Tavmergen E, Ozçakir HT, Levi R, Adakan F, Ulukuş M, Terek MC. Bilateral jugular venous thromboembolism and pulmonary emboli in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001;27:217-20.
265. Thomas RV, Reid W, Perry DJ. Internal jugular vein thrombosis following in-vitro fertilization in a woman with protein S deficiency and heterozygosity for the prothrombin 3' UTR mutation, despite anticoagulation with heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:487-9.
266. Hirano Y, Kasashima F, Abe Y, Matsumoto Y, Endo M, Sasaki H, Takita Y. The use of a Greenfield filter to treat a pregnant woman for internal jugular venous thrombosis: report of a case. *Surg Today.* 2002;32:635-7.
267. Vázquez F, Penchasky D, de la Parra I, Pavlovsky A, Adamczuk Y. Bilateral internal jugular thrombosis associated with thrombophilia after ovarian induction for infertility. *Medicina* 2002;62:328-30.
268. Berker B, Demirel C, Satiroglu H. Internal jugular vein thrombosis as a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome in an ICSI patient. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270:197-8.
269. El Haddad R, Kaprál A, Zivný J. Internal jugular vein thrombosis in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome *Ceska Gynekol.* 2003;68:114-7.
270. Jesudason WV, Small M. Internal jugular vein thrombosis following ovarian hyperstimulation. *J Laryngol Otol.* 2003;117:222-3.
271. McGowan BM, Kay LA, Perry DJ. Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations. *Am J Hematol.* 2003;73:276-8.
272. Ulug U, Aksoy E, Erden H, Bayazit N, Bahçeci M. Bilateral internal jugular venous thrombosis following successful assisted conception in the absence of ovarian hyperstimulation syndrome *Eur J Obst Gyn Reprod Biol* 2003;109:231-233.
273. Chang FW, Chan CC, Yin CS, Wu GJ. Predicted value of renin activity in a woman who had severe ovarian hyperstimulation syndrome with internal jugular vein thrombosis. *Fertil Steril.* 2004;82:937-9.
274. Alexopoulou A, Mantzoukis D, Brountzos E, Dourakis SP. Budd-Chiari syndrome after in vitro fertilization in a patient with latent thrombophilia. *J Gastroenterol.* 2005;40:1001-2.
275. Jirsová S, Drbohlav P, Hájek Z, Brejchová M, Pasková A, Bláhová K, Rezábek K. Delivery of a healthy child from pregnancy after IVF complicated hyperstimulation syndrome, phlebothrombosis and resection of uterine horn. Case report *Ceska Gynekol.* 2005;70:149-52.
276. El-Ghazali AM, Hill D. Internal jugular vein thrombosis due to ovarian hyperstimulation syndrome. *J Laryngol Otol.* 2005;119:737-9.
277. Mancuso A, De Vivo A, Fanara G, Di Leo R, Toscano A. Upper body venous thrombosis associated with ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32:149-54.

278. Bedarida GV, Hoffmann U, Tatò F. Jugular vein thrombosis with severe local and systemic inflammation in a woman with ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Haemost.* 2006;95:1035-7.
279. 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.
280. Cupisti S, Emran J, Mueller A, Dittrich R, Beckmann MW, Binder H. Course of ovarian hyperstimulation syndrome in 19 intact twin pregnancies after assisted reproduction techniques, with a case report of severe thromboembolism. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9:691-6.
281. Ergas D, Levin D, Elbirt D, Shelanger H, Sokolovsky N, Sthoeger ZM. Internal jugular vein thrombosis following mild ovarian hyperstimulation syndrome in women with factor V Leiden mutation. *Am J Med Sci.* 2006;332:131-3.
282. Kitao K, Ohara N, Funakoshi T, Yata A, Moriyama T, Morita H, Maruo T. A late complication of thrombosis in internal jugular vein and subclavian vein in a pregnant woman with ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:116-8.
283. Sinha A, Karkanevatos A, Saravanan R, Lowe C, Dodds P. Need for an urgent ultrasound examination for neck lump. *Laryngoscope.* 2006;116:833-4.
284. Edris F, Kerner CM, Feyles V, Leung A, Power S. Successful management of an extensive intracranial sinus thrombosis in a patient undergoing IVF: case report and review of literature. *Fertil Steril.* 2007;88:705.e9-14.
285. Kinori M, Saar N, Justo D, Almog R. Determination of anti-Xa levels in pregnant women treated with low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism: a case report and review of the literature. *Thromb Res.* 2008;122:289-90.
286. Raw DM, Collins MC. Internal jugular vein thrombosis and ovarian hyperstimulation syndrome. *J R Soc Med.* 2007;100:339-40.
287. Alasiri SA, Case AM. Thrombosis of subclavian and internal jugular veins following severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:590-7.
288. Leibman Y, Ayalon M, Steiner IP. Internal jugular venous thrombosis after in vitro fertilization. *J Emerg Med.* 2009;37:29-31.
289. Chipwete SE, Bugren S, Rafla N. Thrombosis post ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2009;91:1956.e13-4.
290. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, Dor J, Itzchak Y. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology--new observation. *Fertil Steril.* 2009;92:620-5.
291. Seong SW, Park JH, Shin SK, Jin SA, Park YK, Choi SW. A Case with Upper Extremity Deep Vein Thrombosis after in vitro Fertilization. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18:98-100.
292. Dorais J, Jones K, Hammoud A, Gibson M, Johnstone E, Peterson CM. A superior mesenteric vein thrombosis associated with in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2011;95:804.e11-3.;
293. Gong F, Cai S, Lu G. Jugular vein thrombosis, subclavian vein thrombosis and right brachiocephalic vein thrombosis after in vitro fertilization and embryo transfer: a case report. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011;36:453-6.
294. Man BL et al Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome. *Hong Kong Medical Journal* 2011;17:155-156.
295. Vonnák E, Langmár Z, Sipos M, Pajor A. Thrombosis of the jugular vein during pregnancy. *Orv Hetil.* 2011 16;152:1703-6.
296. Lidegaard O. Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3 Pt 2):S62-7.

297. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7:915-26.
298. Kurth T, Bousser MG. Stroke in women: an evolving topic. *Stroke.* 2009;40:1027-8.
299. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP et al. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997;28:280-283.
300. Gentil A, Béjot Y, Lorgis L, Durier J, Zeller M, Osseby GV, Dentan G, Beer JC, Moreau T, Giroud M, Cottin Y. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1006-11.
301. Lidegaard Ø, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *New Engl J Med* 2012;366:2257-66.
302. Eged M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005;81:741-5.
303. Kapral MK, Fang J, Hill MD, Silver F, Richards J, Jaigobin C, Cheung AM; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2005;36:809-14.
304. Hindfelt B, Nilsson O. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. *Acta Neurol Scand* 1992;86:440-5.
305. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke* 1999;30:2320-5.
306. Camerlingo M, Casto L, Censori B, Ferraro B, Caverni L, Manara O, Finazzi G, Radice E, Drago G, De Tommasi SM, Gotti E, Barbui T, Mamoli A. Recurrence after first cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;102:87-93.
307. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, Godefroy O. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology.* 2002 9;59:26-33.
308. Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. *J Neurol.* 2004;251:1507-14.
309. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schroth G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:191-5.
310. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, Metso TM, Arto V, Kaste M, Tatlisumak T. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2010;68:661-71.
311. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Fernández-Domínguez J, Ortega-Casarrubios Mde L, Aguilar-Amar MJ, Abenza-Abildúa MJ, Idrovo-Freire L, Díez-Tejedor E. Young women have poorer outcomes than men after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:455-63.
312. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:462-74
313. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2010;9:1085-96.
314. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18:154-9.
315. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, Silva FA, Tuna A, Rodrigues M, Ferreira C, Pinto AA, Leitão A, Gabriel JP, Calado S, Oliveira JP, Ferro JM. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study--screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke* 2010;41:431-6.



316. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Ann Neurol* 2011;70:713-21.
317. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke*. 2010;41:2768-74.
318. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1997;96:2468-82.
319. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340:1801-11.
320. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39:2439-43.
321. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1995; 29;332:1758-66.
322. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol*. 2005;4:533-42
323. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006;296:283-91.
324. Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:63.
325. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 27;339:b3914.
326. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509.
327. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Hebel JR, Kittner SJ. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke*. 2002;33:2396-400.
328. Meroni PL, Peyvandi F, Foco L, Bernardinelli L, Fetiveau R, Mannucci PM, Tincani A. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies and the risk of myocardial infarction in young premenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2421-8.
329. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2009;8:998-1005.
330. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92:1803-10.
331. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
332. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1195-99.
333. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekblom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):713-9.
334. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(2):338-46.
335. Manzi S, Meilhan EN, Rairie JE, Conte CG, Medger TA, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus. Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 154 : 408-415.

336. McKillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2007;335:933-6.
337. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, Cravioto MD. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2539-49.
338. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ, Heath-Holmes M, Dooley MA, Von Feldt J, Friedman A, Tan M, Davis J, Cronin M, Diamond B, Mackay M, Sigler L, Fillius M, Rupel A, Licciardi F, Buyon JP; OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8.
339. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:550-6.
340. Le Thi Huong Du, Wechsler B, Piette JC. Induction d'ovulation et lupus. *Ann Med Interne* 2003;154:45-50.
341. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Grosogogeat Y. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988;318:1148-52.
342. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-9.
343. Mas JL. Patent foramen ovale and stroke: still a controversial issue. *Rev Med Interne* 2009;30:737-40.
344. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covatt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *Am Coll Cardiol*. 2006;47:440-5.
345. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:797-802.
346. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.
347. Walker ID. Arterial thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:297-310.
348. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-80.
349. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8:668-78.
350. Rubinstein SM, Peerdeman SM, van Tulder MW, Riphagen I, Haldeman S. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke*. 2005;36:1575-80.
351. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003;3:69-84.
352. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Practice Clin Endocrinol Metab* 2012;1-11.
353. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3863-70.
354. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhage stroke, overall stroke, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996;348:505-10.

355. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives results in an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-9.
356. Chasan-Taber L, Stampfer M. Oral contraceptives and myocardial infarction—the search for the smoking gun. *N Engl J Med*. 2001;345:1841-2.
357. Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, Raghunathan TE, Kelaghan J, Koepsell TD. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation*. 1998;98:1058-63.
358. Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996;335:8-15.
359. Yang L, Kuper H, Sandin S, Margolis KL, Chen Z, Adami HO, Weiderpass E. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women. *Stroke* 2009;40:1050-8.
360. van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, Mali WP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Algra A, Van Der Graaf Y The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost*. 2003;1:439-44.
361. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Med Int* 1996;125:751-762.
362. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005;106:509-16.
363. Sullivan JM, Ramanathan KM. Management of medical problems in pregnancy – severe cardiac diseases. *NEJM* 1985;313:304-309.
364. Hankins GD, Wendel GD, Leveno KJ, Stoneham J. Myocardial infarction during pregnancy: a review. *Obst Gyn* 1985;65:139-146.
365. Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006;67:424-9.
366. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1274-82.
367. Bashiri A, Lazer T, Burstein E, Smolin A, Lazer S, Perry ZH, Major M. Maternal and neonatal outcome following cerebrovascular accidents during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:241-7.
368. Cross J, Castro P, Jennett WB. Cerebral strokes associated with pregnancy and the puerperium. *Br Med J* 1968;3:214-8.
369. Jaigobin C, Silver FL. Stroke and pregnancy. *Stroke* 2000;31:2948-2951.
370. Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy. *J Neurol Sci*. 2004;221:25-9.
371. Kittner SJ, Stern BJ, Feiser BR et al. Pregnancy and the risk of stroke. *NEJM* 1996 335:768-774.
372. Lanska DJ, Kryscio RJ. Stroke and intracranial venous thrombosis during pregnancy and puerperium. *Neurology*. 1998;51:1622-8.
373. Liang CC, Chang SD, Lai SL, Hsieh CC, Chueh HY, Lee TH. Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurol*. 2006;13:1256-60.
374. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of stroke associated with pregnancy and puerperium: A study in public hospitals of Ile-de-France. *Stroke* 1995;26:930-936.
375. Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obst Gynecol* 1991;78:37-42.
376. Skidmore FM, Williams LS, Fradkin KD, Alonso RJ, Biller J. Presentation, etiology, and outcome of stroke in pregnancy and puerperium. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2001;10:1-10.

377. Srinivasan K. Cerebral venous and arterial thrombosis in pregnancy and puerperium. A study of 135 patients. *Angiology*. 1983;34:731-46.
378. Wiebers DO. Ischaemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch Neurol* 1985;42:1106-1113.
379. Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, Frangieh AY, Sibai BM. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy--beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:1139-45.
380. Giroud M, Milan C, Beuriat P, Gras P, Essayagh E, Arveux P, Dumas R. . Incidence and survival rates during a two years period of intracerebral and subarachnoid haemorrhages, cortical infarcts, lacunes and transient ischemics attacks. The Stroke Registry of Dijon ; 1985-1989. *Int J Epidemiol* 1991;20:892-9.
381. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*. 2011;42:2564-70.
382. Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology*. 2000;55:269-74.
383. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993;24:1880-4.
384. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-14.
385. Tang SC, Jeng JS. Management of stroke in pregnancy and the puerperium. *Expert Rev Neurother* 2010;10:205-15.
386. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol* 2005;4:743-51.
387. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:240-5.
388. Helms AK, Kittner SJ. Pregnancy and stroke. *CNS Spectr* 2005;10:580-7.
389. Lamy C, Mas JL. AVC de la grossesse et du post-partum. In: Bousser MG, MAS JL, editors. *Accidents vasculaires cérébraux*.Rueil-malmaison: Doin; 2009. p. 819-35.
390. Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J* 2008;84:238-45.
391. Kang JH, Lin HC. Stroke during pregnancy: no increased risk of preterm delivery and low birth weight, a nationwide case-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1211-4.
392. Rizk B, Meagher S, Fisher AM. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and cerebrovascular accidents. *Hum Reprod*. 1990;5:697-8.
393. Kermode AG, Churchyard A, Carroll WM. Stroke complicating severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Med*. 1993;23:219-20.
394. Inbar OJ, Levran D, Mashiach S, Dor J. Ischemic stroke due to induction of ovulation with clomiphene citrate and menotropins without evidence of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1994;62:1075-6.
395. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology*. 1995;27:344-6.
396. Choktanasiri W, Rojanasakul A. Acute arterial thrombosis after gamete intrafallopian transfer: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12:335-7.
397. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. In vitro fertilization of in vitro matured oocytes obtained from the follicles without hCG exposure for prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *J Obstet Gynecol* 1996;22:61-65.
398. Germond M, Wirthner D, Thorin D, Ruchat P, Essinger A, De Grandi P. Aorto-subclavian thromboembolism: a rare complication associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1996;11:1173-6.



399. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod.* 1998;13:2088-91.
400. Hwang WJ, Lai ML, Hsu CC, Hou NT. Ischemic stroke in a young woman with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Formos Med Assoc.* 1998;97:503-6.
401. El Sadek MM, Amer MK, Fahmy M. Acute cerebrovascular accidents with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13:1793-5.
402. Mürrle GA, Wetzel V, Burck C, Hasselbach G, Voss EU. Floating thrombus of the internal carotid artery as a rare complication in ovarian hyperstimulation syndrome after in vitro fertilization/embryo transfer *Chirurg.* 1998;69:1105-8.
403. Morris RS, Paulson RJ. Increased angiotensin-converting enzyme activity in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71:562-3.
404. Yoshii F, Ooki N, Shinohara Y, Uehara K, Mochimaru F. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurol* 1999;53:225-7.
405. Ludwig M, Tölg R, Richardt G, Katus HA, Diedrich K. Myocardial infarction associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *JAMA.* 1999;282:632-3.
406. Davies AJ, Patel B. Hyperstimulation--brain attack. *Br J Radiol.* 1999;72:923-4.
407. Heinig J, Behre HM, Klockenbusch W. Occlusion of the ulnar artery in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;96:126-7.
408. Worrell GA, Wijdicks EF, Eggers SD, Phan T, Damario MA, Mullany CJ. Ovarian hyperstimulation syndrome with ischemic stroke due to an intracardiac thrombus. *Neurol* 2001;57:1342-4.
409. Mancini A, Milardi D, Di Pietro ML, Giacchi E, Spagnolo AG, Di Donna V, De Marinis L, Jensen L. A case of forearm amputation after ovarian stimulation for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2001;76:198-200.
410. Turkistani IM, Ghourab SA, Al-Sheikh OH, Abuel-Asrar AM. Central retinal artery occlusion associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11:313-5.
411. Lalanne B; Carvalho M; Fargier A, Tourame P, Padovani R, Dupont M. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec thrombose artérielle cérébrale traitée par fibrinolyse *Presse Medicale* 2001;30:1595.
412. Koo EJ, Rha JH, Lee BI, Kim MO, Ha CK. A case of cerebral infarct in combined antiphospholipid antibody and ovarian hyperstimulation syndrome *J Korean Med Sci.* 2002;17:574-6.
413. Elford K, Leader A, Wee R, Stys PK. Stroke in ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy treated with intra-arterial rt-PA. *Neurology.* 2002;59:1270-2.
414. Akdemir R, Uyan C, Emiroglu Y. Acute myocardial infarction secondary thrombosis associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Cardiol.* 2002;83:187-9.
415. Di Micco P, D'Uva M, Romano M, Di Marco B, Niglio A. Stroke due to left carotid thrombosis in moderate ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Haemost.* 2003;90:957-60.
416. Grandone E, Vecchione G, Colaizzo D, Cappucci F, Margaglione M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in a woman undergoing ovarian follicular stimulation: prospective clinical and laboratory evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:370-1.
417. Togay-Isikay C, Celik T, Ustuner I, Yigit A. Ischaemic stroke associated with ovarian hyperstimulation syndrome and factor V Leiden mutation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:264-6.
418. Celebioglu B, Topatan B, Güler A, Aksu TA. Fatal mesenteric artery thrombus following oocyte retrieval. *BJOG.* 2004;111:1301-4.
419. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24:169-74.

420. Giner V, Oltra MR, Esteban MJ, García-Fuster MJ, Salvador A, Núñez J, Redón J. Catastrophic antiphospholipid syndrome related to severe ovarian hyperstimulation. *Clin Rheumatol.* 2007;26:991-3.
421. Coli S, Magnoni M, Melisurgo G, Persico P, Doldi N, De Cobelli F, Del Maschio A, Cianflone D, Maseri A. Myocardial infarction complicating the initial phase of an ovarian stimulation protocol. *Int J Cardiol.* 2007;115:e56-7.
422. Duran JR, Raja ML. Myocardial infarction in pregnancy associated with clomiphene citrate for ovulation induction: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52:1059-62.
423. Demiroglu A, Guven S, Gurgan T. Aphasia: an early uncommon complication of ovarian stimulation without ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:29-31.
424. Lin HC, Chen MJ, Chou CH, Young YH. Lateral medullary syndrome in a woman after ovulation induction. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:383-5.
425. Bartkova A, Sanak D, Dostal J, Herzig R, Otruba P, Vlachova I, Hlustik P, Horak D, Kanovsky P. Acute ischaemic stroke in pregnancy: a severe complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Neurol Sci.* 2008;29:463-6.
426. Song TJ, Lee SY, Oh SH, Lee KY. Multiple cerebral infarctions associated with polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur Neurol.* 2008;59:76-8.
427. Martí E, Santamaría A, Mateo J, Tolosa A, Querol L, Viscasillas P, Fontcuberta J. Carotid thrombosis after in vitro fertilization: a relatively new thrombotic complication in women. *Br J Haematol.* 2008;141:897-9.
428. Qazi A, Ahmed AN, Qazi MP, Usman F, Ahmad A. Ischaemic stroke with ovarian hyperstimulation syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2008;58:411-3.
429. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2008;14:623-45.
430. Trigg DE, Wood MG, Kouides PA, Kadir RA. Hormonal influences on hemostasis in women. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:77-86.
431. Bremme, K., Wramsby, H., Andersson, O., Wallin, M, Blomback, M. Do lowered factor VII levels at extremely high endogenous oestradiol levels protect against thrombin formation? *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:205-210.
432. Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Mammen EF, Alshameeri RS, Morgan D, Moghissi KS. In vitro platelet function in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril.* 1997;67:923-7.
433. Magnani B, Tsen L, Datta S, Bader A. In vitro fertilization. Do short-term changes in estrogen levels produce increased fibrinolysis? *Am J Clin Pathol.* 1999;112:485-91.
434. Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res.* 2012;130:649-53.
435. Várnagy A, Bódis J, Márfai Z, Wilhelm F, Busznyák C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93:2281-4.
436. Phillips LL, Gladstone W, vande Wiele R. Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins. *J Reprod Med.* 1975;14:138-43.
437. Kim HC, Kemmann E, Shelden RM, Saidi P. Response of blood coagulation parameters to elevated endogenous 17 beta-estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:807-10.
438. Aune B, Høie KE, Oian P, Holst N, Osterud B. Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state? *Hum Reprod.* 1991;6:925-7.
439. Lox C, Cañez M, Prien S. The influence of hyperestrogenism during in vitro fertilization on the fibrinolytic mechanism. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43:34-9.

440. Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, Bernard I, Aguilar-Martinez P, Schved JF, Hedon B. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study. *Fertil Steril*. 1997;67:104-9.
441. Aune B, Oian, P. & Osterud, B. Enhanced sensitivity of the extrinsic coagulation system during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993;8:1349-1352.
442. Wramsby ML, Bokarewa MI, Blombäck M, Bremme AK. Response to activated protein C during normal menstrual cycle and ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2000;15:795-7.
443. Curvers J, Nienhuis SJ, Nap AW, Hamulyák K, Evers JL, Rosing J. Activated protein C resistance during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:222-4.
444. Curvers J, Thomassen MC, Nicolaes GA, Van Oerle R, Hamulyak K, Hemker, HC, Tans G, Rosing J. Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br J Haematol* 1999, 105, 88-94.
445. Rice VC, Richard-Davis G, Saleh AA, Ginsburg KA, Mammen EF, Moghissi K, Leach R. Fibrinolytic parameters in women undergoing ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1549-53.
446. Harnett MJ, Bhavani-Shankar K, Datta S, Tsen LC. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography. *Anesth Analg*. 2002;95:1063-6.
447. Brummel-Ziedins KE, Gissel M, Francis C, Queenan J, Mann KG. The effect of high circulating estradiol levels on thrombin generation during in vitro fertilization. *Thromb Res*. 2009;124:505-7.
448. Balasch J, Reverter JC, Fábregues F, Tàssies D, Ordinas A, Vanrell JA. Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1996;66:608-13.
449. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1996;66:417-24.
450. Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, Prisco D, Abbate R. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:277-82.
451. Todorow S, Schricker ST, Siebzehnuebl ER, Neidhardt B, Wildt L, Lang N. von Willebrand factor: an endothelial marker to monitor in-vitro fertilization patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1993;8:2039-46.
452. Andersson O, Blombäck M, Bremme K, Wramsby H. Prediction of changes in levels of haemostatic variables during natural menstrual cycle and ovarian hyperstimulation. *Thromb Haemost* 1997;77:901-904.
453. Verdy E. Évaluation du risque thromboembolique avant stimulation ovarienne : Quel bilan ? Quelle prévention. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28: 875-879.
454. Binder, H, Flegel, WA, Emran J, Muller A, Cupisti S, Beckmann MW, Eckstein, R, Dittrich R, Ringwald J. Blood group A: an overseen risk factor for early-onset ovarian hyperstimulation syndrome? *Reprod Biomed Online*, 2008a; 17,185-189.
455. Binder H, Flegel WA, Emran J, Muller A, Dittrich R, Beckmann MW, Zingsem J, Eckstein R, Ringwald, J. Association of blood group A with early-onset ovarian hyperstimulation syndrome. *Transfus Clin Biol* 2008b;15, 395-401.
456. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Zakai NA, Rosamond WD, Folsom AR. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost* 2007 5, 1455-1461.

457. Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:1042-8.
458. Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost.* 1997;78:315-26.
459. Beller FK, Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1985;40:425-36.
460. Winkler U. Effects on hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonorgestrel-containing oral contraceptives: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S51-61.
461. Koenen RR, Christella M, Thomassen LG, Tans G, Rosing J, Hackeng TM. Effect of oral contraceptives on the anticoagulant activity of protein S in plasma. *Thromb Haemost.* 2005;93:853-9.
462. Mackie IJ, Piegsa K, Furs SA, Johnson J, Bounds W, Machin SJ, Guillebaud J. Protein S levels are lower in women receiving desogestrel-containing combined oral contraceptives (COCs) than in women receiving levonorgestrel-containing COCs at steady state and on cross-over. *Br J Haematol.* 2001;113:898-904.
463. Quehenberger P, Loner U, Kapiotis S, Handler S, Schneider B, Huber J, Speiser W. et al. Increased levels of activated factor VII and decreased plasma protein S activity and circulating thrombomodulin during use of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1996;76:729-34.
464. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, Bouma BN, Büller HR, Rosing J. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost.* 2000;84:15-21.
465. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, Rosing J, Prins MH, Büller HR. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000;84:4-8.
466. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, Rosing J, Büller HR, Bouma BN. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost.* 2000;84:9-14.
467. Kluff C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives on hemostasis variables. *Contraception.* 2008;77:77-83.
468. Johnson JV, Lowell J, Badger GJ, Rosing J, Tchaikovski S, Cushman M. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:278-84.
469. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Contraception* 2009;123:429-35.
470. Winkler UH, Howie H, Bühler K, Korver T, Geurts TB, Coelingh Bennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception* 1998;57:385-92.
471. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin JM, Aiach M, Ochat N, Scarabin PY. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1594-600.
472. Hellgren M, Blombäck M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. 1. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141-154.



473. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176-82.
474. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998;79:1166-70.
475. Horattas MC, Moorman DW. Cardiopulmonary needle embolization: a complication of central venous drug abuse. *Am J Emerg Med*. 1988;6:27-30.
476. Gbaguidi X, Janvresse A, Benichou J, Cailleux N, Levesque H, Marie I. Internal jugular vein thrombosis: outcome and risk factors. *QJM*. 2011;104:209-19.
477. Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Lelong SC, Theochari EG, Alexopoulou TD, Assimakopoulos AD. Lemierre's syndrome. A systematic review. *Laryngoscope* 2009;119:1552-9.
478. Lwin AA, Lohani S. Lemierre's syndrome complicated by an infected branchial cyst. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:308-10.
479. Weber RR, Shackelford HL, Bernhart WR. Position-induced internal jugular vein thrombosis. *W V Med J*. 1988;84:509-11.
480. 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.
481. Richardson MA, Berg DT, Calnek DS, Ciaccia AV, Joyce DE, Grinnell BW. 17 beta-estradiol, but not raloxifene, decreases thrombomodulin in the antithrombotic protein C pathway. *Endocrinol* 2000;141:3908-11.
482. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Chest* 2012;141(Suppl):e691S-e736S.
483. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, Hamersley SL, et al. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:457.e1-21.
484. Conard J, Horellou MH, Samama MM Grossesse et maladie thromboembolique veineuse. À propos des recommandations nord-américaines et européennes *J Mal Vasc* 2009;34:300-313.
485. Conard J, Plu-Bureau G, Horellou MH, Samama MM, Gompel A. Thrombosis and assisted reproductive techniques (ART). *J Mal Vasc*. 2011;36:145-54.
486. Le Gouez A, Naudin B, Grynberg M, Mercier FJ. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:353-62.
487. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359:2025-33.
488. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-407.
489. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Rotterdam. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
490. Luke B, Brown MB, Morbeck DE, Hudson SB, Coddington CC 3rd, Stern JE. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertil Steril*. 2010;94:1399-404.
491. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2006;85:112-20.

492. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999;71:808-14.
493. Esinler I, Bayar U, Bozdogan G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2005;84:932-7.
494. Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael Z, Rudak E, Mashiach S. The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod*. 1990;5:816-8.
495. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human Reprod Update* 2002;8:559-77.
496. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:46-54.
497. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17:3065-71.
498. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 2005;20:1814-9.
499. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Tews G. Basal level of anti-müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod* 2006;21(8):2022-6.
500. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive Technology. *Human Reprod* 2007;22:766-71.
501. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. *Human Reprod* 2007;22:2414-21.
502. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reprod* 2008;23:160-7.
503. Riggs RM, Duran EH, Baker MW, Kimble TD, Hobeika E, Yin L, Matos-Bodden L, Leader B, Stadtmauer L. Assessment of ovarian reserve with anti-Müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, inhibin B, and age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:202.e1-8.
504. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92:1586-93.
505. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2-6 mm). *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:319-25.
506. Ng EH, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian response in an IVF programme. *Human Reprod* 2000;15:1937-42.
507. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2008;90:737-43.
508. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:319-332.

509. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, Mashiach S, Rabinovici J. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:463-7.
510. McDonough PG. Estrogen levels and thrombophilia-an intervening variable or a confounder? *Fertil Steril* 2002;78:889-90.
511. Bellver J, Simón C, Pellicer A. Estrogen levels and thrombophilia--an intervening variable or a confounder? *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):887-8; author reply 888-9.
512. Fábregues F, Peñarrubia J, Vidal E, Casals G, Vanrell JA, Balasch J. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a self-controlled clinical study. *Fertil Steril*. 2004;82:827-33.
513. Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2006;4:1661-3.
514. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
515. Simur A, Ozdemir S, Acar H, Colakoğlu MC, Görkemli H, Balci O, Nergis S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67:109-12.
516. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21:2694-8.
517. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, AL6akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:246-53.
518. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online* 2006;12:322-7.
519. Göpel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Möller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet*. 2001;358:1238-9.
520. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: relation to fertility? *Lancet*. 2002;359:894.
521. Rudick B, Su HI, Sammel MD, Kovalevsky G, Shaunik A, Barnhart K. Is factor V Leiden mutation a cause of in vitro fertilization failure? *Fertil Steril*. 2009;92:1256-9.
522. Hornstein MD. Antiphospholipid antibodies in patients undergoing IVF: the data do not support testing. *Fertil Steril*. 2000;74:635-6.
523. Bellver J, Soares SR, Alvarez J, Munoz E, Ramirez A, Rubio C, Serra V, Remohi J, Pellicer A. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008;23:278-84.
524. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N, Tiboni GM, Cuccurullo F, Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011;118:2670-78.
525. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, Freyburger G, Le Querrec A, Reber G. La recherche des facteurs biologiques de risque établi de maladie thromboembolique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *STV* 2009, 21 ;n° spécial :12-39.
526. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H: British Committee for Standards in Haematology. Clinical Guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
527. HAS. Recherche complémentaire et identification d'un anticoagulant circulant lupique. Septembre 2006.

528. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand H, Ortel TL, Galli M, De Groot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
529. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, de Veber G, Ferro JM, Tsai FY; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011;42:1158-92.
530. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-61.
531. CEMACH Saving mother's lifes: reviewing maternal deaths to make motherhood safer-2003-2005. The seventh report of the Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kindom.RCPG 2007
532. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estelles A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004;91:1031-4.
533. Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, Mickielewicz A, Czlonkowska A, Mendel T, Kuczynska-Zardzewialy A, Szelagowska D, Windyga J, Schröder W, Herrmann FH, Jedrzejowska H. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:346-50.
534. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-6.
535. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductas C677T mutations and events of the arterial circulatory system:a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003;146:948-57.
536. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Lodigiani C, Ferrazzi P, Spalloni A, Patrlla R, Giossi A, Volonghi I, Iacoviello L, Magoni M, Rota LL, Rasura M, Padovani A. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2009;73:17-23.
537. Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke*. 1992;23:189-93.
538. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack:a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011;42:227-76.
539. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94 (2) : 389-400.
540. Griffin DW, Benadiva CA, Kummer NE, Ellassae AA, Nulsen JC, Engmann LL. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) and low dose human chorionic gonadotropin (hCG) to optimize conception rates in high responders. *Fertil Steril* 2011 96(3):S20-S21.
541. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2593-7.
542. Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet MN, Decousus H, Mismetti P; STRATHEGE Group. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotic prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010;126:88-92.
543. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes C, Arnuti B, Miranda P, Négrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009;145:825-35.



544. Jick S, Kaye JA, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007;76:4-7.
545. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49-52.
546. HAS - Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les «pilules» de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération - Fiche Bon Usage du Médicament. Novembre 2012
547. Pinkas H, Sapir O, Avrech OM, Ben-Haroush A, Ashkenzi J, Fisch B, Farhi J. The effect of oral contraceptive pill for cycle scheduling prior to GnRH-antagonist protocol on IVF cycle parameters and pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:29-33.
548. Liu KE, Alhajri M, Greenblatt E. A randomized controlled trial of NuvaRing versus combined oral contraception pills for pretreatment in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2011;96:605-8.
549. Ragni G, Scarduelli C, Calanna G, Santi G, Benaglia L, Sonigiana E. Blood loss during vaginal oocyte retrieval. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:32-35.
550. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of trans vaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2760 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet* 1993;10:72-77.
551. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. February 2007, Reviewed 2010, Green-top Guideline No. 37b.
552. Horlocker TT, , Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation. *Reg Ansth Pain Med* 2003;28:172-97.
553. Gates S, Brocklehurst P, Ayers S, Bowler U; Thromboprophylaxis in Pregnancy Advisory Group. Thromboprophylaxis and pregnancy: two randomized controlled pilot trials that used low molecular-weight heparin. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1296-1303.
554. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S, Mac Gillavry MR, Hamulyak K, Theunissen IM, Hunt BJ, Buller HR. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
555. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoal C, Oriollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety and efficacy in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134-1140.
556. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008;115:453-61.
557. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004;19:1211-14.
558. Casele H, Haney EI, James A, Rosene-Montella K, Carson M. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1109-13.
559. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:495-501.
560. Ní Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, Milner M, Sullivan AO, White B, O'Donnell J. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:689-92.

561. Parent F, Deruelle P, Jilwan F, Sanchez O, Wolf M, Jaïs X, Simonneau G. Treatment of VTE during pregnancy with a once-daily regimen of LMWH. *Thromb Res* 2009;123, suppl 2: S144.
562. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, Greer IA. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biology* 2011;159:293-9.
563. Centre de référence sur les agents tératogènes. Anticoagulants. Site internet Crat <http://www.lecrat.org/medicament.php3>
564. Magnani HN. An analysis of clinical outcome of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 2010;125:297-302.
565. Gerhardt A, Zotz RB, Stocksclaeder M, Scharf RE. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost.* 2007;97:496-7.
566. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1876-9.
567. Harenberg J, Jörg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica* 2004;89:1017-18.
568. Winkler UH, Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception* 2009 ; 79(1):15-23.
569. Lagrange F, Brun JL, Vergnes MC, Paolucci F, Nadal T, Leng JJ, Saux MC, Bannwarth B. Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier: study using the in-vitro human dually perfused cotyledon model. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41 Suppl 2:47-9.
570. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med.* 2004 Apr 29;350(18):1914-5.
571. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(21):1959-67.
572. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012 ; 367(21):1979-87.
573. Falk-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SC, Colwell Jr CW. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e278-e325.
574. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Kovacs MJ, Gent M. Randomized comparison of low-molecular weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. *New Engl J Med* 2003;349:146-53.
575. Afssaps. Recommandations. Modifications des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire. Octobre 2011 : 2 pages.
576. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM ; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based practice guidelines. *Chest* 2008;133(Suppl):340S-380S.
577. Antithrombotic trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849\_60.

578. Groeneveld E, Broeze KA, Lambers MJ, Haapsamo M, Dirx K, Schoot BC, Salle B, Duvan CI, Schats R, Mol BW, Hompes PG; IPD MARIA study group. Is aspirin effective in women undergoing in vitro fertilization (IVF)? Results from an individual patient data meta-analysis (IPD MA). *Human Reprod Update* 2011;17:501-9.
579. Varnagy A, Bodis J, Manfai Z, Wilhelm F, BusZnyak C, Koppan M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:2281-4.
580. CMACE Saving Mothers'Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *Br J Obs Gynaecol* 2011; 118:1-203.
581. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt G. Diagnosis of DVT. American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2012;141(2)(Suppl): e351S-e418S.
582. Kearon C, Akl A, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Khan SR; American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy for VTE disease. *CHEST* 2012;141(2)(Suppl)e419S-e494S.
583. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *Can Med J Assoc* 2010; 182 :657-660.
584. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, Ginsberg JS. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med.* 2009;151(:85-92
585. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther MA, Turpie AG, Bates SM, Lee A, Brill-Edwards P, Finch T, Gent M. A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis: D-dimer testing compared with repeated ultrasonography. *Ann Intern Med.* 2005 5;142:490-6.
586. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res.* 1995;78:399-405.
587. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115:150-2.
588. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med.* 2007;147:165-70.
589. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28:222-3.
590. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1004-11.
591. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
592. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
593. Scarsbrook, AF, Gleeson FV. Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Br Med J* 2007;334:418-9.
594. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *Br Med J* 2005;331:35.

595. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1857-8.
596. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, Meyer G, Frija G. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology.* 2011;258:590-8.
597. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology.* 1999;212:615-36.
598. Allen C, Demetriades T. Radiation risk overestimated. *Radiology.* 2006;240:613-4; discussion 614.
599. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A; Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-24.
600. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Bousser MG, Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 2009;40:2356-61.
601. Prescrire Rédaction "Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Première partie : traitement initial : héparine de bas poids moléculaire le plus souvent" *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (352) : 116-123.
602. Prescrire Rédaction "Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. Deuxième partie : prévention des récurrences : warfarine ou héparine de bas poids moléculaire pendant au moins 3 mois" *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (352) : 124-128.
603. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guideline 62 section 9: Pregnancy and puerperium. 2009, guideline 62, section 9.
604. Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D; Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2009;124:e19-25.
605. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl):S57-63.
606. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus.* 2010;19:3-12.
607. Byrd LM, Shiach CR, Hay CR, Johnston TA. Osteopenic fractures in pregnancy: is low molecular weight heparin (LMWH) implicated? *J Obstet Gynaecol.* 2008;28:539-42.
608. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med.* 2002;162:1221-7.
609. Leonardt G, Gaul C, Ntetsch HH, Buerke M, Scluessener E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-76.
610. Te Raa GD, Ribbert LSM, Snijder RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy: a case-report and review of literature. *Thromb Res* 2009;124:1-5.
611. Baglin TP, Brush J, Streiff M. British Committee for Standards in Haematology Writing Group. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol.* 2006;134:590-5.
612. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1623-30.
613. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2001 Apr 19;344(16):1222-31.
614. Tiede A, Tait RC, Shaffer DW, Baudo F, Boneu B, Dempfle CE, Horellou MH, Klam Roth R, Lazarchick J, Mumford AD, Schulman S, Shiach C, Bonfiglio LJ, Frieling JT, Conard



- J, von Depka M. Antithrombin alpha in hereditary antithrombin deficiency: a phase 3 study of prophylactic intravenous administration in high risk situations. *Thromb Haemost* 2008;99:616-22.
615. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin deficiency :experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982;14:127-41.
616. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997;337:663-9.
617. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2004;140:175-83.
618. Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9:343-50.
619. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1113-7.
620. STENOX Group. Quenet S, Laporte S, Décousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003;38:944-9.
621. Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Venniker R. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomised, controlled follow-up study. *Angiology*. 1999; 50: 523-9.
622. Gorski G, Szopinski P, Michalak J, Marianowska A, Borkowski M, Geremek M, Trochimczuk M, Brotanek J, Sarnik S, Semenka J, Wilkowski D, Noszczyk W. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology*. 2005; 56: 9-17.
623. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal fur Kardiologie* 2003;10(9):375–8.
624. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010;23;363:1222-32.
625. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *BJOG*. 2003;110:139-44.
626. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1024-9
627. Patel JP, Hunt BJ. Where do we go now with low molecular weight heparin use in obstetric care? *J Thromb Haemost*. 2008;6:1461-7.
628. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, Conard J, Cornet A, Dommergues M, Piette JC, Lechat P. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:370-7.
629. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349:759-62.

---

630. Liimbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G as Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMT) Working Party. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. Blood Transfus 2009;7:325-34.

## Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à une ou plusieurs réunions de travail ont été analysées selon la grille d'analyse du Guide des déclarations d'intérêts et de gestions des conflits d'intérêts (consultable sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

## Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et les associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

Les organismes suivants ont été sollicités pour participer au projet.

Agence de la biomédecine

ANSFC : Association nationale des sages-femmes cliniciennes

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Association Agat : groupe amitié Turner

Association Amphore

Association Enfant Espoir

Association Pauline et Adrien : association d'usagers

Blefc : Biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf

CFPV : Collège français de pathologie vasculaire

CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français

CNSF : Collège national des sages-femmes

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

ESHRE : European society of human reproduction and embryology

FFER : fédération française d'étude de la reproduction

Geff : Groupe d'étude de la fécondation *in vitro*

GEHT : Groupe étude français hémostasie thrombose

InVS : Institut de veille sanitaire

Sfar : Société française d'anesthésie réanimation

SFC : Société française de cardiologie

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SFMV : Société française de médecine vasculaire

SFNV : Société française neurovasculaire

SMR : Société de médecine de la reproduction

SPLF : Société de pneumologie de langue française

SFPT : Société française de pharmacologie et de thérapeutique

## Groupe de pilotage

Groupe de pilotage présidé par Madame Jacqueline Conard, hématologue biologiste, CHU Hôtel-Dieu (AP-HP), Paris

membres externes

Dr Joëlle Belaisch-Allart, gynécologue-obstétricien (Sèvres)

Dr Christine Biron-Andréani, médecin hématologue biologiste (Montpellier)

Dr Jean-Philippe Galanaud, médecin vasculaire (Montpellier)

Dr Catherine Lamy, neurologue (Paris)

Mme Silvy Laporte, pharmacologue (Saint-Etienne)

Dr Lionel Larue, gynécologue-obstétricien (Paris)

Pr Dominique Mottier, médecine interne (Brest)

Dr Geneviève Plu-Bureau, gynécologue médicale (Paris)

Membres internes à l'Agence de la biomédecine en appui scientifique :

Dr Hervé Creusvaux, médecin de santé publique (pôle sécurité-qualité, Saint-Denis)

Mme Gaëlle Lemardeley, master en sciences (pôle sécurité-qualité, Saint-Denis)

Dr Françoise Merlet, référente AMP (Direction de la procréation, embryologie, génétique humaine, Saint-Denis)

Dr Ann Pariente-Khayat, médecin de santé publique (pôle sécurité-qualité, Saint-Denis)

Mme Sylviane Pint, documentaliste (Saint-Denis)

## **Groupe de cotation**

Groupe de cotation présidé par Madame Jacqueline Conard, hématologue biologiste, CHU Hôtel-Dieu (AP-HP), Paris

Dr Stéphanie Bonhomme, médecin vasculaire, CH Saint-Joseph, Paris

Dr Dominique Brunet, médecin vasculaire, AP-HM, Marseille

Dr Claire de Vienne, gynécologue, CHU Caen

Dr Nathalie Hezard, médecin biologiste de l'hémostase, CHRU Reims

Pr Rachel Lévy, médecin biologiste de la reproduction, CHU Jean Verdier, Bondy

Dr Florence Parent, pneumologue, CHU Antoine Béclère, Clamart

Dr Catherine Rongières, gynécologue de la reproduction, CHRU Strasbourg

Dr Betty Rossin, médecin gynécologue, gynécologue, Marseille

Dr Marie-Antoinette Sevestre, médecin vasculaire, CHU Amiens

Dr Françoise Toubas, anesthésiste, CHU Cochin

Dr Olivier Varenne, cardiologue, CHU Cochin, Paris

## **Groupe de lecture**

Membres ayant répondu au questionnaire via Graal

Pr Jean-Marie Antoine, gynécologie-obstétrique, Paris

Dr Jean-Philippe Ayel, gynécologie-obstétrique, Argenteuil

Pr Marie-Germaine Bousser, neurologie, Paris

Dr Isabelle Cedrin-Durnerin, endocrinologie, Paris

Dr Francis Couturaud, pneumologie, Brest

Dr Béatrice Delépine-Panisset, biologie de la reproduction, Reims

Dr Aviva Devaux, biologie de la reproduction, Amiens

Dr Emmanuel de Maistre, hématologie biologique, Dijon

Dr Petra de Sutter, gynécologie, Gent, Belgique

Dr Valérie Domingo, neurologie, Paris

Dr Philippe Edelman, gynécologie, Paris

Dr Elisabeth Eléfant, CRAT, Paris

Pr Joseph Emmerich, cardiologie, ANSM, Saint-Denis

Dr Philippe Girard, pneumologie, Paris

Dr Hélène Grandjean, épidémiologie, Toulouse

Pr Jean-Christophe Gris, hématologie biologique, Nîmes

Dr Marie-Hélène Horellou, hématologie biologique, Paris

Mme Dominique Lenfant, association de patients Pauline et Adrien

Dr Florence Lesourd, gynécologie-obstétrique, Toulouse

Dr Jacqueline Mandelbaum, biologie de la reproduction, Paris  
Dr Françoise Merlet, AMP, Agence de la biomédecine, Saint-Denis  
Pr Philippe Merviel, gynécologie-obstétrique, Amiens  
Dr Bernard Nicolle, gynécologie-obstétrique, Écully  
Mme Laurence Peda-Gagliano, sage-femme, Marseille  
Pr Gilles Pernod, médecine vasculaire, Grenoble  
Dr Olivier Pirrello, gynécologie-obstétrique, Strasbourg  
Dr Jean-Clément Sage, gynécologie-obstétrique, Saint-Martin d'Hères  
Dr Benoit Schubert, biologie de la reproduction, Écully  
Dr Françoise Shenfield, gynécologie-obstétrique, Londres  
Dr Jean-Paul Taar, biologie de la reproduction, Bagnolet  
Dr Nathalie Trillot, hématologie biologique, Lille  
Dr Chadi Yazbeck, gynécologie-obstétrique, Paris

Plusieurs associations de patients et d'usagers ont été sollicitées pour le groupe de lecture mais au final une seule a réalisé ce travail.

### **Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet**

Mme Joëlle André-Vert, chef de projet HAS, Saint-Denis

### **Remerciements**

L'Agence de la biomédecine et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus.