

AVC et assistance médicale à la procréation

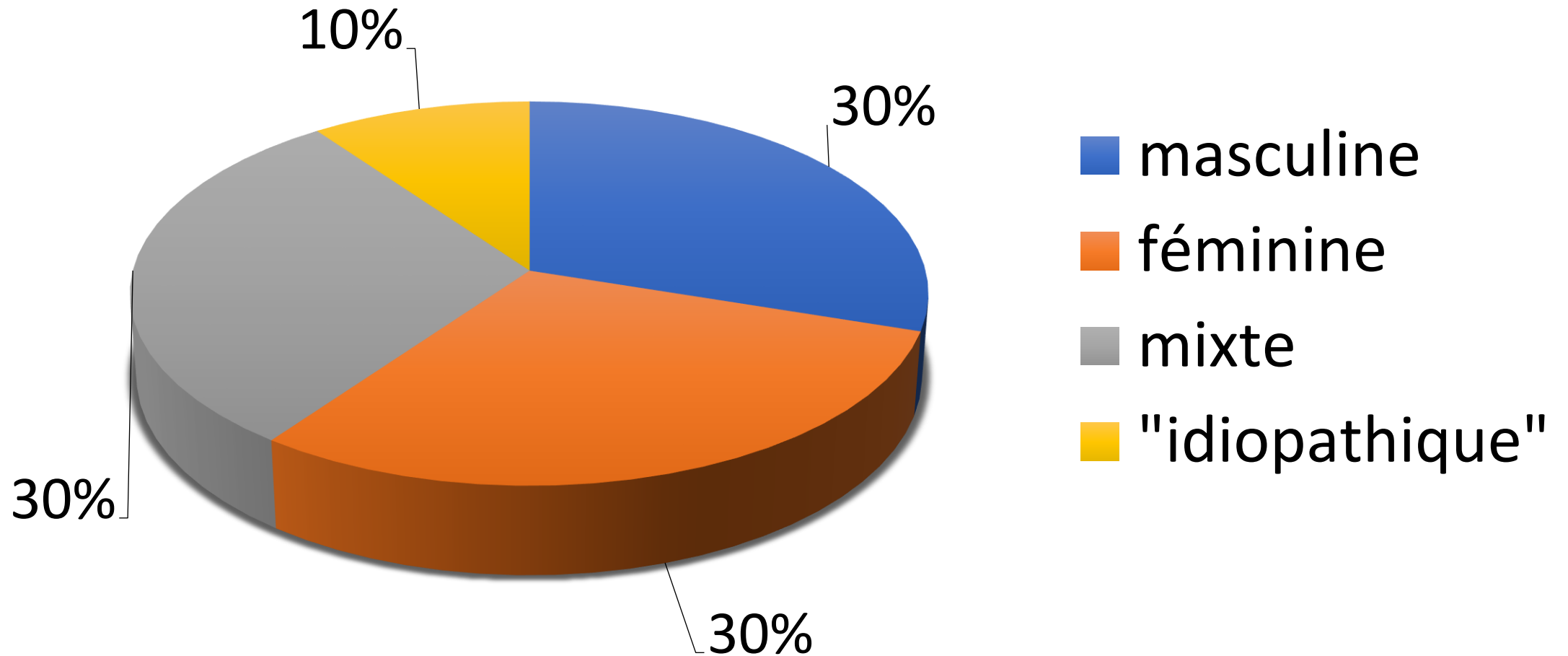
Dr Geoffroy ROBIN, MCU-PH



Infertilité du couple

- France : 1/8 à 1/6 couple va consulter pour « infertilité »
- Problème majeur de santé publique
- Augmentation de l'incidence de l'infertilité du couple multifactorielle :
 - ✓ *Les tabous sont tombés ! On en parle...*
 - ✓ *Âge de désir d'enfant plus tardif*
 - ✓ *Facteurs environnementaux*
 - ✓ *Evolution de l'espèce humaine ?*

Étiologies d'infertilité du couple



Qu'est ce que l'AMP?

- Ensemble des procédures médicales permettant:
 - ✓ *la conception in vitro,*
 - ✓ *le transfert embryonnaire,*
 - ✓ *l'insémination artificielle,*
 - ✓ *ainsi que toutes les techniques d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel*

(art. L152-1 et L152-2 de la loi du 29/07/1994)

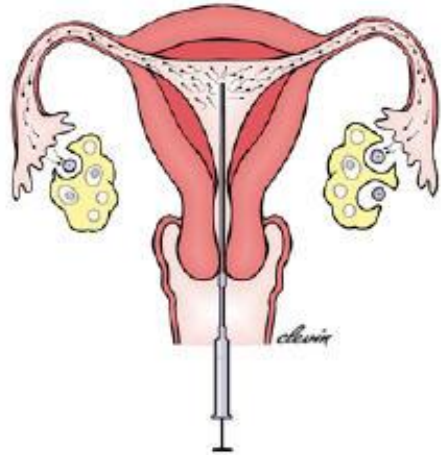
- En France:
 - ✓ *Pathologies de la reproduction*
 - ✓ *Risque de transmission génétique*
 - ✓ *Préservation de la fertilité médicale*
 - ✓ *Indications dites sociétales :*

- femmes seules, couples de femmes, préservation de la fertilité non médicale



Assistance Médicale à la Procréation

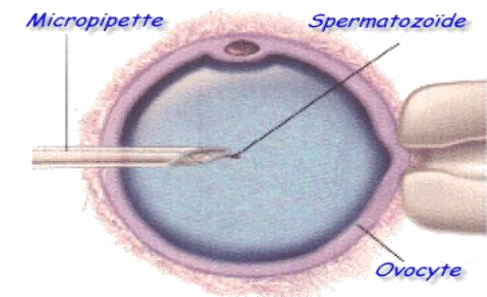
Inséminations
Intra-utérines



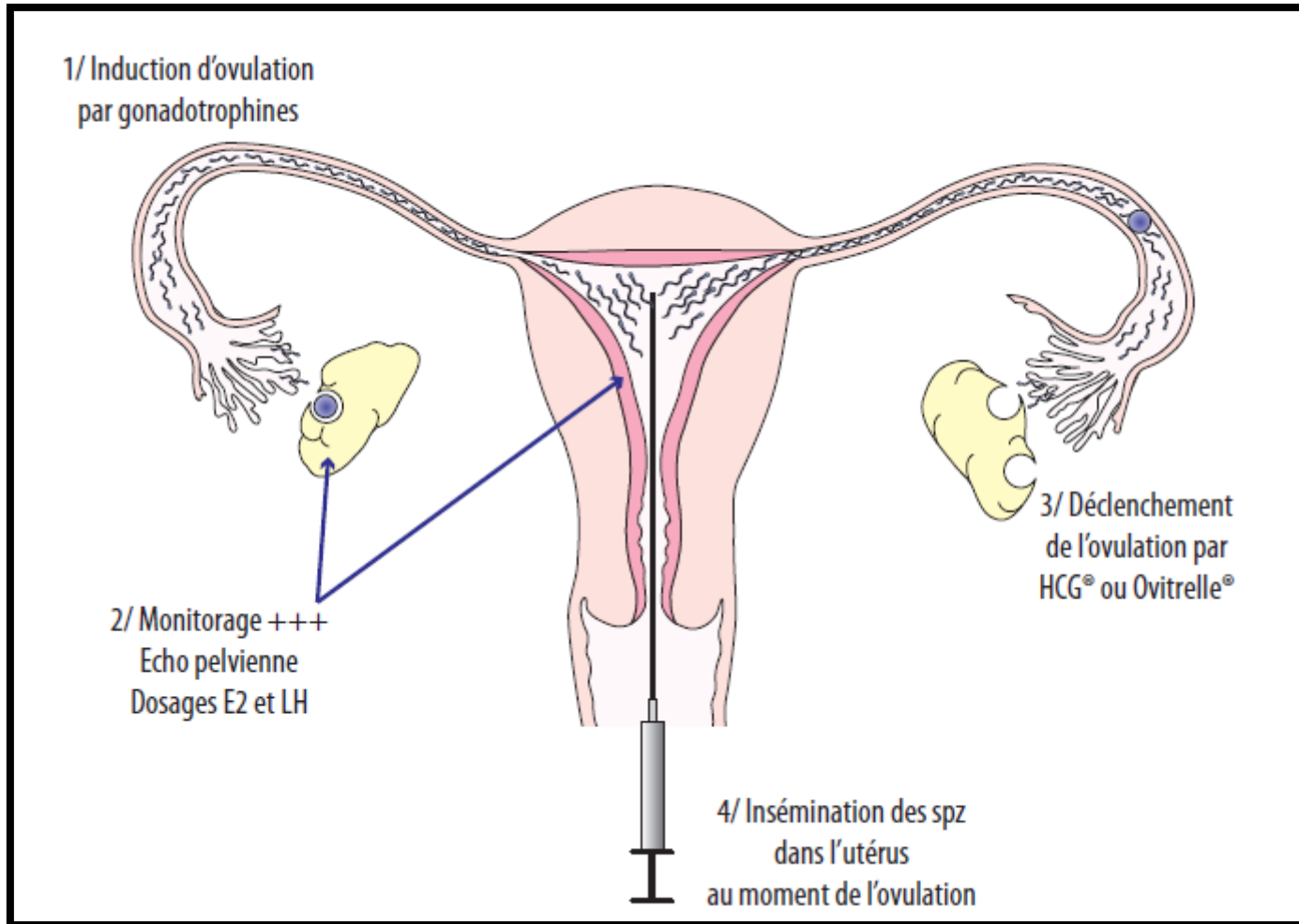
Fécondation
in vitro

classique

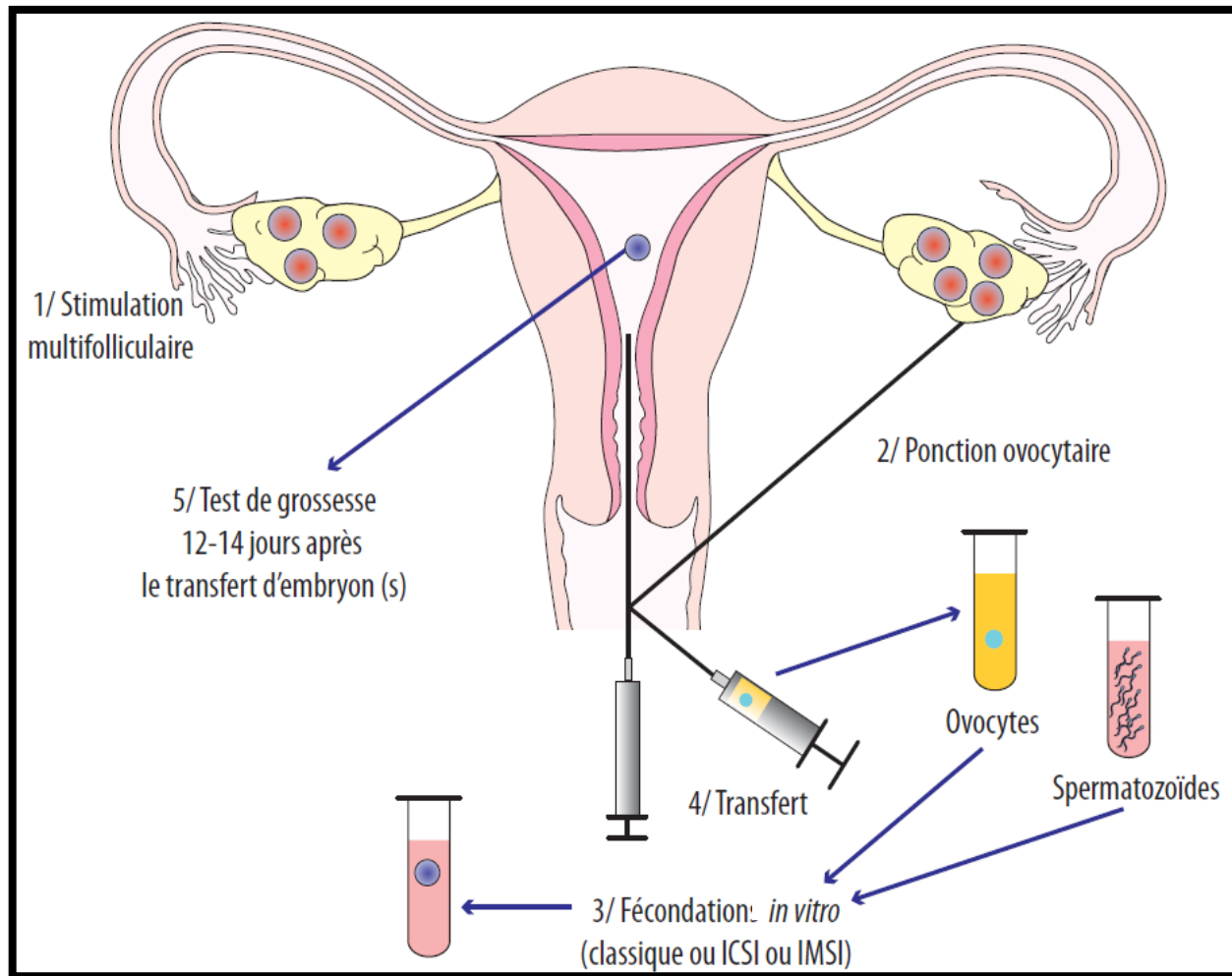
Avec ICSI



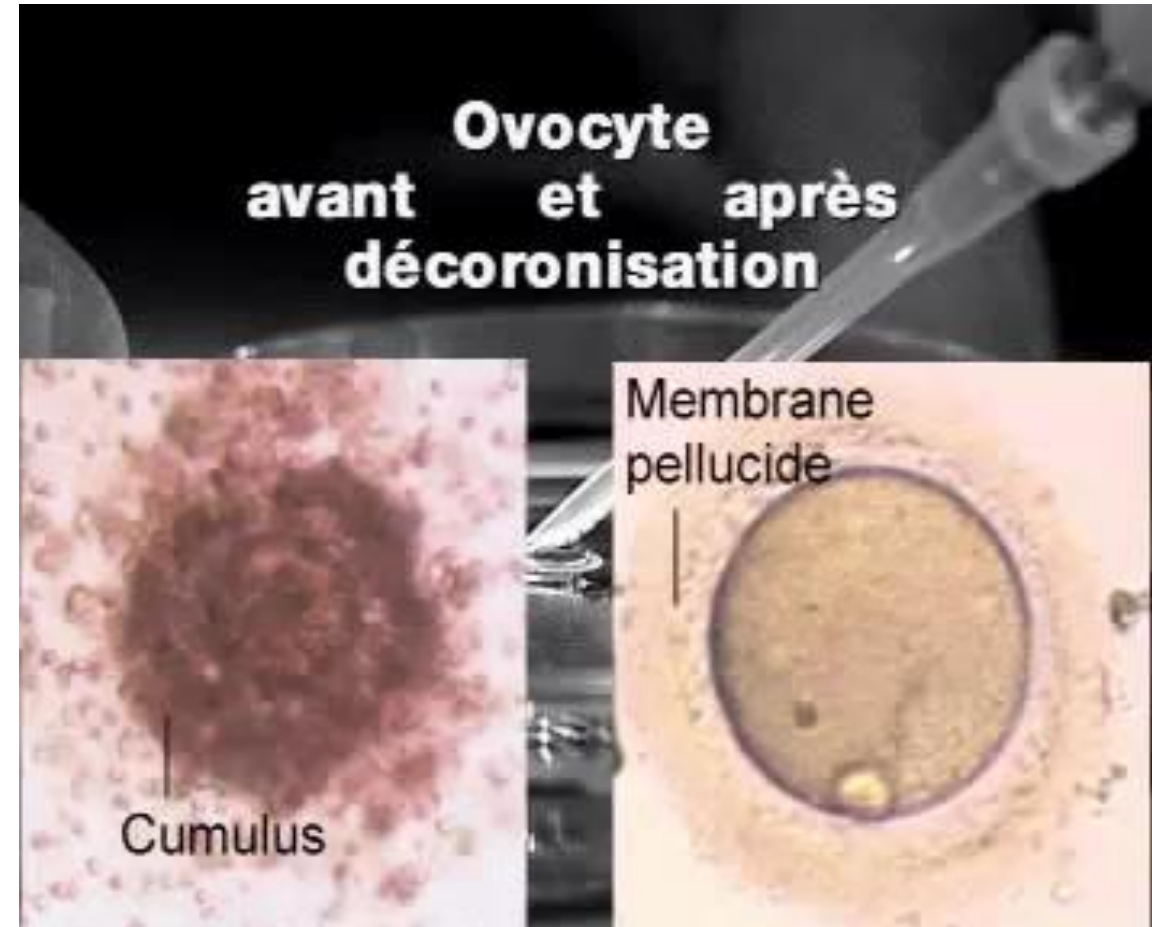
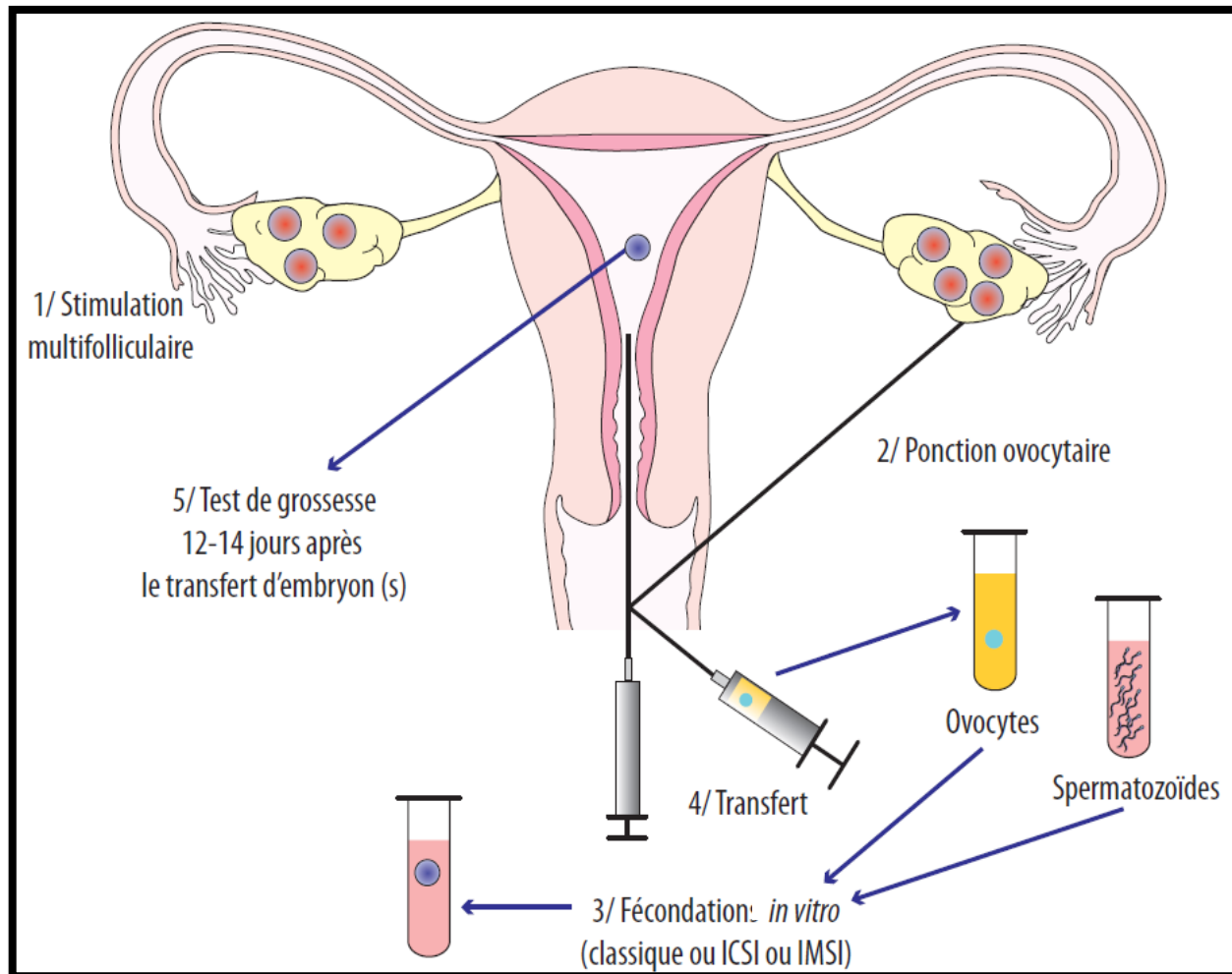
Inséminations intra-utérines



Fécondation *in vitro* « conventionnelle »

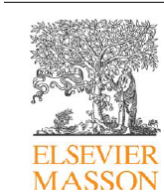


Fécondations *in vitro* par ICSI



Hypercoagulabilité et AMP

Journal des Maladies Vasculaires (2011) 36, 145–154



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Thrombose et assistance médicale à la procréation (AMP)

Thrombosis and assisted reproductive techniques (ART)

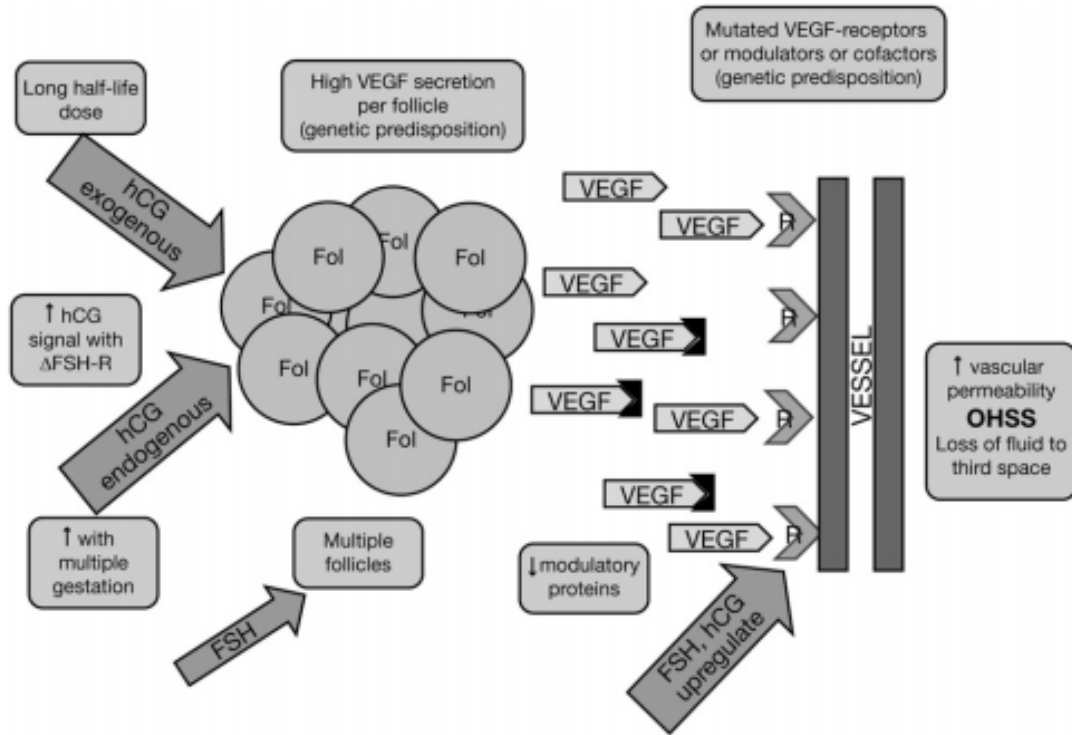
J. Conard^{a,*}, G. Plu-Bureau^b, M.-H. Horellou^a,
M.-M. Samama^a, A. Gompel^b

- Hypercoagulabilité liée à l' **estradiolémie** ↑↑↑ ???
 - *FIV* → *E2* x par 20 à 50
 - *Stimulation simple* → *E2* x par 2 à 5 (selon protocole)
- 18 études publiées sur modifications de l'hémostase
 - ✓ ↑ *plaquettes*
 - ✓ ↑↑ *vWF, FVIII, FV, fibrinogène, RPC activée*
 - ✓ ↓↓ *AT, PC, PS*
 - ✓ ↓↓ *tPA et PAI-1*

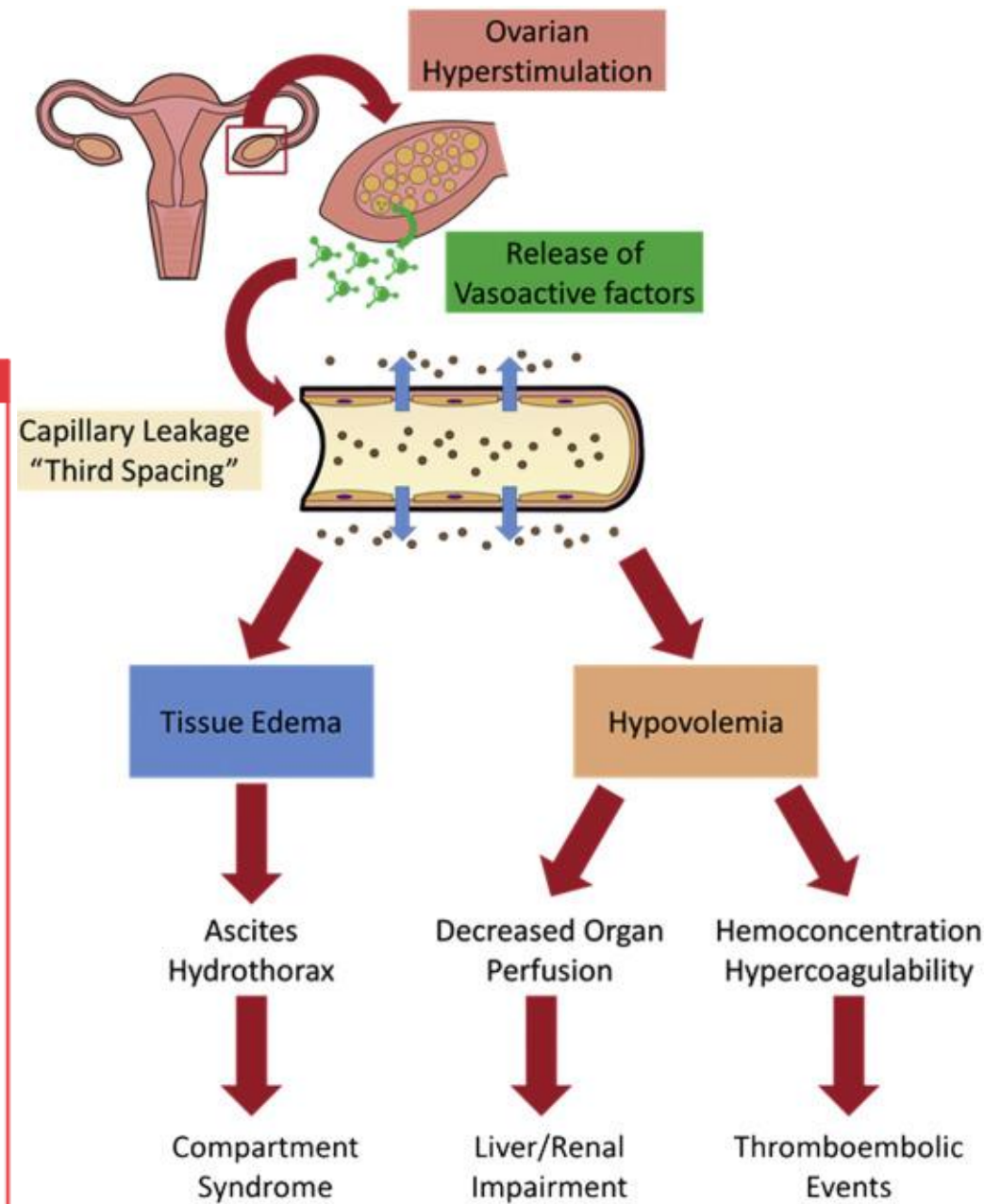
Physiopathologie du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

FIGURE 1

The pathogenesis of OHSS.



Humaidan. Prevention strategies for OHSS. Fertil Steril 2010.



Timmons et al. Am J Emergency Med 2019

Les différents stades de SHO

OHSS	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Douleur abdominale	Faible ou gêne	Modérées	Le plus souvent intenses
Nausées vomissements	±	±	±
Diarrhées	±	±	±
Ascite sous tension	Absence cliniquement	Non	Oui
Oligoanurie	Non	Non	Oui
Dyspnée	Non	±	Oui
Hyperleucocytose/mm ³	Inférieure à 15 000	Entre 15 et 25 000	Supérieure à 25 000
Hématocrite	< 45 %	45–55 %	> 55 %
Cytolyse hépatique	Non	±	Oui
Hyponatrémie	Non	Non	Oui
Hyperkaliémie	Non	Non	> 5 mmol/l
Ascite à l'échographie	Limitée au cul de sac de douglas	Dépasse l'utérus	Présente dans la loge de Morrisson
Taille des ovaires	9–12 cm	> 12 cm	> 12 cm
Épanchement pleural	Non	Non	Oui

Complications du SHO

Complications
thromboemboliques

Thromboses veineuses

Veine fémorale
Veine iliaque externe
Veine cave
Veine humérale
Veine jugulaire
Veine sous-clavières
Veines cérébrales

Thromboses artérielles

Artères coronaires : infarctus du myocarde

Artères cérébrales : accidents vasculaires cérébraux

Artère centrale de la rétine

GYNECOLOGICAL
ENDOCRINOLOGY

<http://informahealthcare.com/gye>
ISSN: 0951-3590 (print), 1473-0766 (electronic)

Gynecol Endocrinol, 2014; 30(11): 764-768
© 2014 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/09513590.2014.927858

informa
healthcare

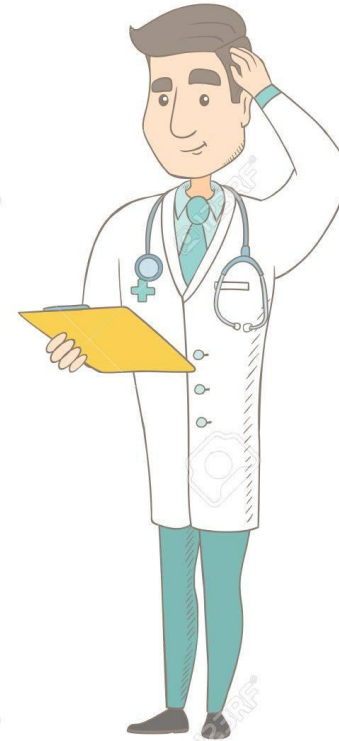
OHSS

Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome

Miro Kasum¹, Damir Danolić², Slavko Orešković¹, Davor Ježek³, Lidija Beketić-Orešković⁴, and Marijeta Pekez⁵

Prise en charge du SHO

- Traitements
 - ✓ *Antalgiques*
 - ✓ *Thromboprophylaxie par HBPM (au moins 3 mois)*
 - ✓ *Rééquilibration hydro-électrolytiques (3^{ème} secteur)*
- Surveillance ++++ (clinique, bioch, echo)
 - ✓ *Ambulatoire le plus souvent*
 - ✓ *Hospitalisation dans les formes sévères*
- Effet aggravant de la grossesse débutante...



Facteurs de risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Risk factors associated with the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)

Young age (<35 years)

Low body mass index – asthenic habitus

Polycystic ovarian syndrome

History of atopy or allergies

Previous episode of OHSS

Pregnancy

Higher or repeated doses of exogenous human chorionic gonadotropin

Gonadotropin-releasing hormone – agonist protocol

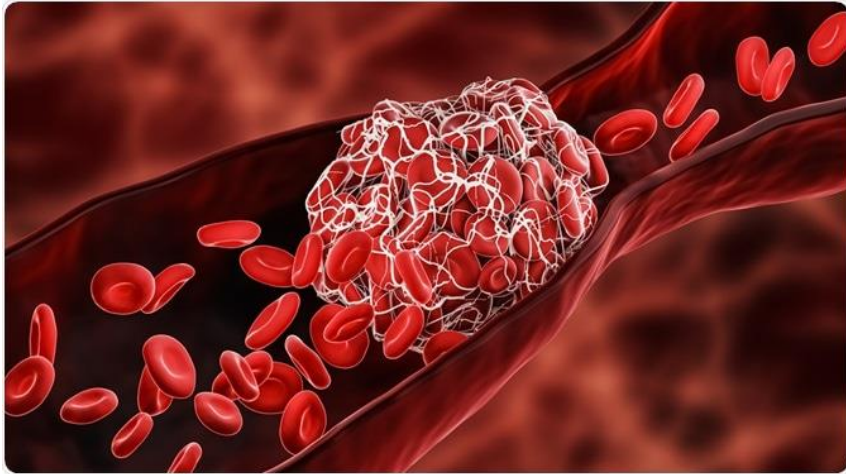
Use of Clomiphene citrate

Increased number of developing follicles (>35)

≥ 14 oocytes retrieved

Elevated serum estradiol (>2500 pg/mL)

Complications thrombotiques au cours des procédures d'AMP



Thrombosis Research (2008) 121, 713–726



ELSEVIER

THROMBOSIS
RESEARCH

intl.elsevierhealth.com/journals/thre

REVIEW ARTICLE

The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications

W.S. Chan ^{a,*}, M.E. Dixon ^b

- **Revue de la littérature:**

- ✓ *Thromboses Veineuses ou artérielles*
- ✓ *Stimulations ovariennes simples (10%) ou FIV (90%)*
- ➔ *58 articles entre 1966 et 2006*
- ➔ *« case report » et petites séries*

Complications thrombotiques au cours des procédures d'AMP

- Incidence mal connue : 0,08 – 0,11% des femmes en AMP (FIV+++)
- 70 femmes → 71 épisodes thrombotiques
 - ✓ *Après déclenchement par HCG : 98,5% (70/71)*
 - ✓ *En cours de grossesse : 69% (49/71)*
 - ✓ *Thromboses artérielles : 37% (26/71)*
 - Sans HSO: 4% (1/26)
 - Avec HSO: 96% (21/26)
 - ✓ *Thromboses veineuses: 63% (45/71)*
 - Sans HSO : 29% (13/45)
 - Avec HSO : 71% (31/45)

**HSO et grossesse
non obligatoires**

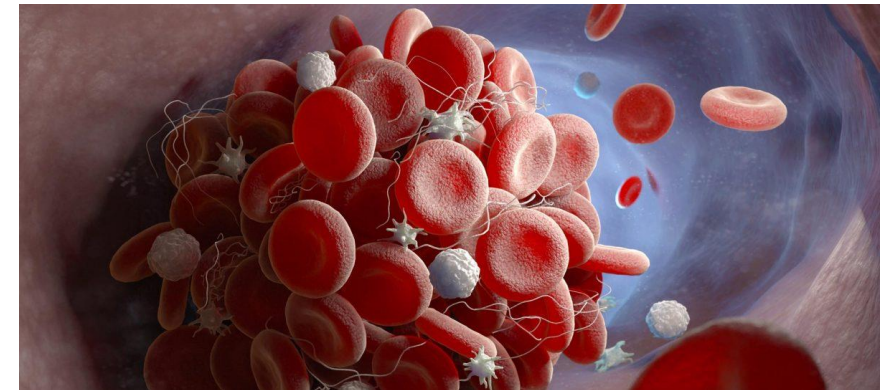
Complications thrombotiques au cours des procédures d'AMP

- **Thromboses veineuses (45 femmes)**
 - ✓ *thromboses du membre supérieur et cervicales : 78 %*
 - ✓ *Survenue en moyenne : 26,6 jours après HCG*
 - ✓ *Après résolution de l' HSO +++*
- **Thromboses artérielles (26 épisodes / 25 femmes)**
 - ✓ *AVC : 54% (2 décès)*
 - ✓ *Accidents artériels distaux: 23%*
 - ✓ *Survenue en moyenne : 8,2 jours après HCG*
 - ✓ *Concomitant de l'HSO +++*



Complications thrombotiques au cours des procédures d'AMP

- Risque lié à la grossesse ?? Mais...
 - ✓ *Pas de grossesse dans 30% des cas*
 - ✓ *accidents artériels : ≤ 10 jours après transfert ϵ*
- Sites atypiques des thromboses?
- Progression thromboses \rightarrow 10% sous HBPM
- Physiopathologie :
 - ✓ *Point de départ commun: stimulation ovarienne*
 - ✓ *Coexistence de facteurs surajoutés :*
 - Génétiques, acquis voire locaux



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - 15 JUILLET 2013

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

Méthode « Recommandations par consensus formalisé »

Revue de littérature ABM 2013

Thromboses et AMP	Nombre de cas	Localisations	Âge moyen	Présence d'HSO?	FDR?	Délai de survenue?	Grossesse ?	Décès ?
Thromboses veineuses	91 cas	Surtout thromboses jugulaires, sous-clavières et axillaires (75%) Thromboses veineuses cérébrales (8%)	31,3 ans (± 4,2)	77%	Thrombophilie bio : 34%	2 jours après transfert → 22 SA	85%	Non
Thromboses artérielles	46 cas	Infarctus cérébral : 65% Occlusion artérielle membre : 11%	31,5 ans [21-41]	78% (sévère)	Rares	Dans les 2 semaines suivant le déclenchement Contemporain du SHO	41%	Oui (n=3)

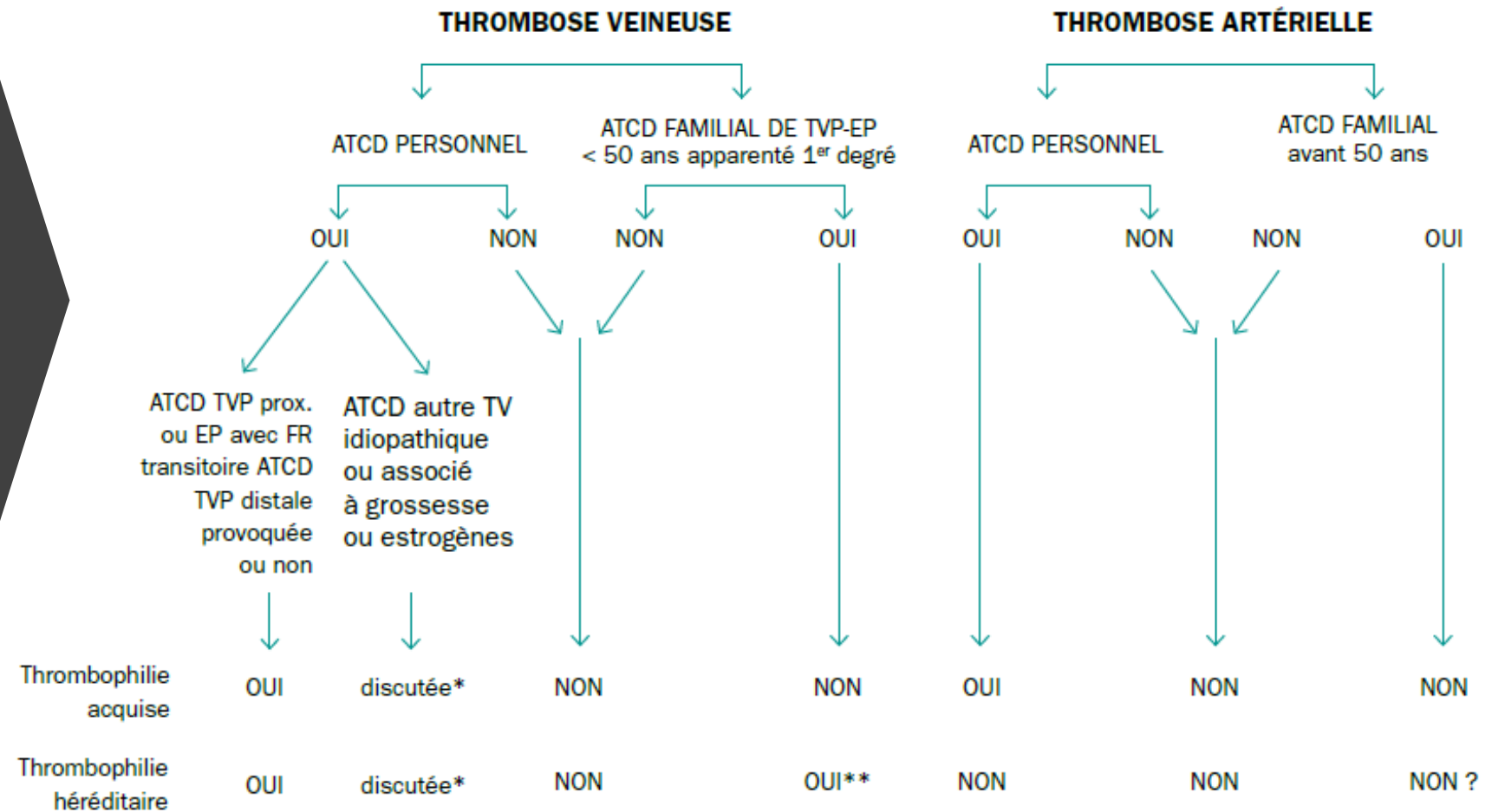
Tableau 2 – Facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle

Facteurs de risque (FR)	Thrombose veineuse	Thrombose artérielle
Facteurs de risque de thrombose liés à l'AMP	SHO sévère	SHO sévère
	Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles	Prise d'œstroprogestatif pour la programmation des cycles
	Œstrogènes par voie orale	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	FR de SHO : - IMC faible - Œstradiolémie élevée - SOPK - ATCD personnel de SHO - hormone antimüllérienne élevée, nombre élevé du compte des follicules antraux
Facteurs de risque de thrombose liés à la femme	âge supérieur à 35 ans	âge supérieur à 35 ans
	ATCD personnel d'ETEVE - idiopathique (non provoqué) ou provoqué - récidivant	ATCD personnel d'AVC ou IM
	Tabagisme (controversé)	Tabagisme
	Chirurgie, plâtre, immobilisation	Hypertension artérielle
	Grossesse ou prise d'éthinyl œstradiol quelle que soit la voie ou d'œstradiol par voie orale	Migraine avec aura
	Long voyage en avion ou voiture, obésité, tabac, varices	Diabète, obésité
	Thrombophilie héréditaire - déficit en AT, PC, PS, FVL, FII G20210A	Dyslipidémie
	Syndrome des antiphospholipides	Consommation élevée d'alcool
	ATCD familial sévère d'ETEVE chez apparenté(e) de 1 ^e degré avant l'âge de 50 ans	Utilisation de drogues illicites
	Syndrome des antiphospholipides	
	ATCD familial sévère d'AVC ou IM chez apparenté(e) de 1 ^e degré avant l'âge de 50 ans	
	Population noire	

Dépister les patientes à risque de thrombose

Figure 1 – Algorithme de recherche de thrombophilie biologique en vue d'une AMP


Quand effectuer un bilan de thrombophilie?



Quelle prévention chez les femmes à risque en AMP?

Risque global	Risque clinique	Risque biologique	Prévention
Très élevé	ATCD personnel d'ETEV récidivants avec traitement au long cours par les AVK ou par les nouveaux anti-coagulants	Déficit en AT ou SAPL dans la majorité des cas	HBPM à dose curative pendant la stimulation ovarienne et la grossesse HBPM à dose préventive 4 heures à 6 heures après l'accouchement HBPM dose curative à partir du lendemain Reprise des AVK
Élevé	ATCD personnel idiopathique, ou associé à une grossesse ou à un traitement par œstrogènes	Avec ou sans thrombophilie	HBPM à dose préventive pendant la stimulation, la grossesse et le post partum (6 semaines) *
	ATCD personnel avec FR transitoire	Thrombophilie majeure	
Modéré	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Thrombophilie majeure	HBPM dose préventive débutée après la ponction d'ovocytes poursuivie pendant 3 semaines en l'absence de grossesse, pendant 3 mois en cas de grossesse, puis post-partum (6 semaines) **
	ATCD personnel avec FR transitoire	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie ou non	
	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie majeure Présence d'une autre thrombophilie non majeure	
	SHO sévère pas d'ATCD personnel ni familial d'ETEV		
Non défini	Pas d'ATCD personnel mais ATCD familial	Pas de thrombophilie	Attitude à définir au cas par cas : - surveillance clinique - ou HBPM dose préventive, surtout si déficit en AT ou > 2 FR ou ATCD familial sévère (ex EP associée à grossesse ou à traitement par œstrogènes)
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Thrombophilie détectée par hasard	
	Pas d'ATCD personnel, > 2 FR associés	Pas de thrombophilie	
	Pas d'ATCD personnel ni familial	Pas de recherche de thrombophilie	Pas de prévention par HBPM sauf si SHO sévère

Prévenir le risque de survenue d'un SHO +++

- Identifier les patientes à risque +++
 - Proposer des stimulations avec des doses « raisonnables » de gonadotrophines
 - Privilégier les protocoles antagonistes en FIV
 - Monitoring rigoureux des patientes
 - Privilégier le déclenchement par les agonistes de de la GnRH
- 

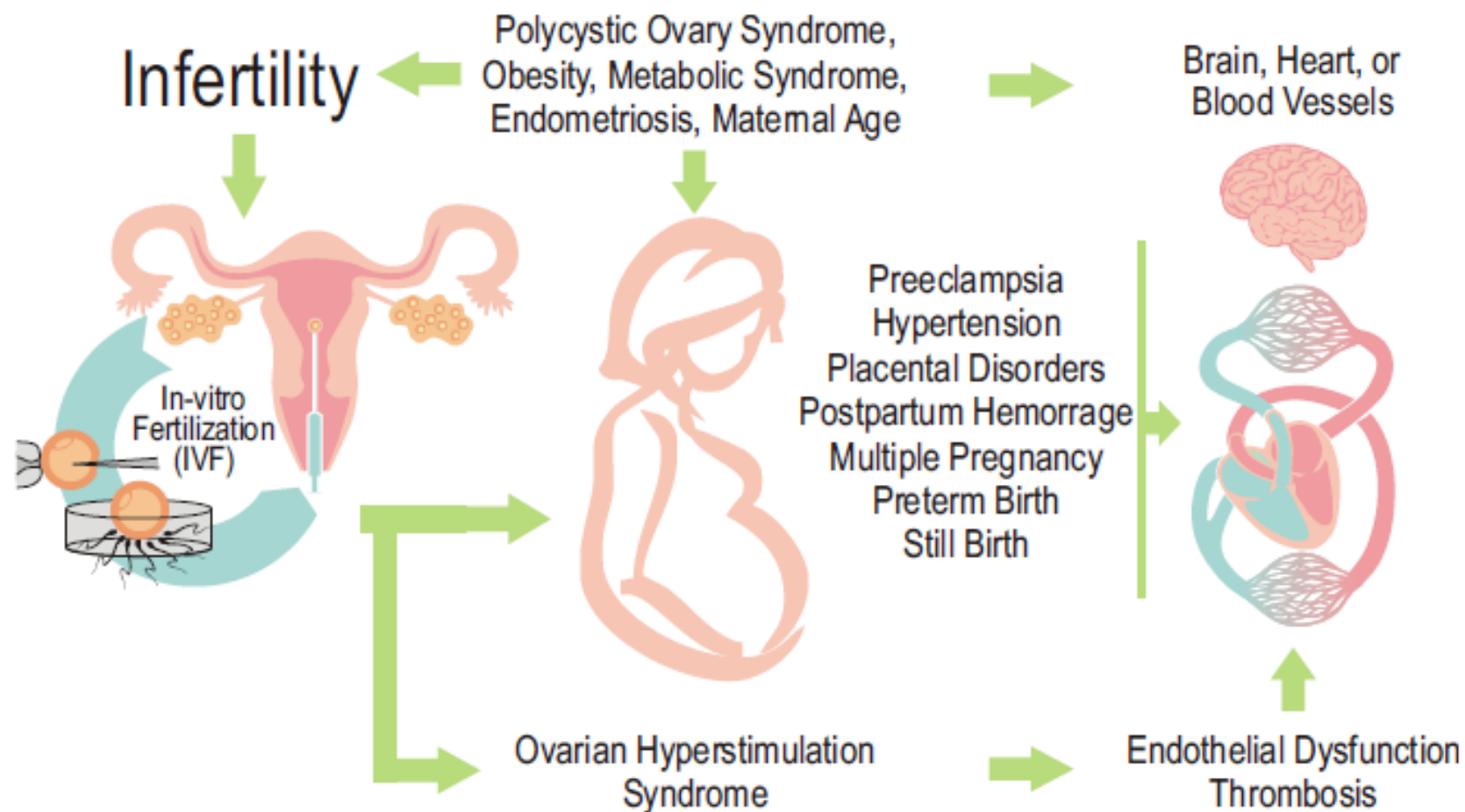
AMP et AVC : synthèse

- Accidents très rares mais potentiellement très graves
- Importance du dépistage des facteurs de risque avant AMP pour personnaliser la prise en charge
- ATCD d'AVC avant AMP : décision multi-disciplinaire
- Prise en charge des AVC suite à AMP → c'est votre affaire !
 - ✓ *Pas de spécificités démontrées*

Review

Infertility, Infertility Treatment, and Cardiovascular Disease: An Overview

Julia Smith,^{a,b} Maria P. Velez, MD, PhD,^c and Natalie Dayan, MD, MSc^{a,b,d}

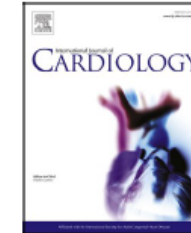




Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Editorial

Assisted reproductive technologies and stroke: Risk factor, predictor of poor outcome, or both?



- As the exposure of the embryo to non-physiologic conditions may influence child health across the lifetime, current evidence supports the concept that ART might induce premature vascular aging.
- Children conceived through ART were found to present cardiac and vascular remodeling in fetal life with persistence during child growth. ART-induced premature vascular aging was shown to persist until adolescence and young adulthood and promote the development of arterial hypertension.
- Along with the understanding of pathophysiological mechanisms involved in ART-induced CV and cerebrovascular events, an adequate medical counselling when approaching ART may be generally advised.

FIN

Merci pour votre attention