



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

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

^a Service d'hématologie biologique, hôpital universitaire Hôtel-Dieu, université Paris Descartes, 1, parvis de Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

^b Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital universitaire Hôtel-Dieu, université Paris Descartes, 1, parvis de Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

Reçu le 3 novembre 2010 ; accepté le 17 novembre 2010

Disponible sur Internet le 17 février 2011

MOTS CLÉS

Assistance médicale à la procréation ;
Fécondation in vitro ;
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ;
Thrombose veineuse ;
Thrombose artérielle

Résumé Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) constituent un moyen de remédier à l'infécondité des couples. Elles concernent les inséminations artificielles, les fécondations in vitro (FIV), classiques ou après injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme d'un ovocyte (technique ICSI), les transferts d'embryons congelés (TEC) et les dons d'ovocytes. Elles se sont développées depuis plusieurs années. Elles peuvent être associées à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère dont l'une des complications est la thrombose veineuse ou artérielle. Les thromboses sont rares mais potentiellement invalidantes. Elles ont la particularité d'être fréquemment localisées aux vaisseaux de la tête et du cou, et leur mécanisme n'a pas encore été clairement élucidé bien que des hypothèses aient été formulées. Cette revue fait le point de nos connaissances et tente de dégager une attitude pratique car les mesures de prévention et le traitement de ces thromboses, souvent associées à la grossesse, sont encore imparfaitement définis. La prévention d'une hyperstimulation ovarienne sévère grâce à des techniques appropriées de stimulation ainsi que la détection des femmes à risque d'hyperstimulation et à risque de thrombose devraient permettre d'éviter les thromboses, éventuellement par l'administration d'un traitement anticoagulant dont le moment et la dose ne peuvent être déterminées que par extrapolation.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacqueline.conard@htd.aphp.fr (J. Conard).

KEYWORDS

Assisted reproductive techniques;
In vitro fertilization;
Ovarian hyperstimulation syndrome;
Venous thrombosis;
Arterial thrombosis

Summary Assisted reproductive techniques (ART) concern procedures designed to increase fertility of couples: artificial insemination, in vitro fertilization (IVF), either classical or after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), transfer of frozen embryos, or gamete intrafallopian transfer. Their use has greatly increased these last years. They may be associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome and one possible major complication is venous or arterial thrombosis. Thromboses are rare but potentially serious with important sequelae. They are mostly observed in unusual sites such as head and neck vessels and the mechanism is still unknown although hypotheses have been proposed. This review is an update of our knowledge and an attempt to consider guidelines for the prevention and treatment of ART-associated thromboses, which frequently occur when the woman is pregnant. Prevention of severe ovarian hyperstimulation by appropriate stimulation procedures, detection of women at risk of hyperstimulation and of women at high risk of thrombosis should allow reduction of the risk of thrombosis, possibly by administration of a thromboprophylaxis at a timing and dose which can be only determined by extrapolation.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) constituent un moyen de remédier à l'infécondité des couples. Elles concernent les inséminations artificielles, les fécondations in vitro (FIV), classiques ou après injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme d'un ovocyte (technique *intracytoplasmic sperm injection* [ICSI]), les transferts d'embryons congelés (TEC) et les dons d'ovocytes. Ces techniques se sont développées ces dernières années et selon les données de l'agence de biomédecine, en 2008, il y a eu en France 53 365 inséminations artificielles, 68 150 tentatives de FIV, ICSI et TEC et 20 136 enfants sont nés de l'AMP [1]. Les dons de gamètes sont beaucoup moins fréquents. Par ailleurs, de plus en plus de femmes ont des grossesses après 40 ans: ainsi, en 2004, 3,7% des naissances ont eu lieu chez des femmes âgées de plus de 40 ans et 0,2% de femmes de plus de 45 ans, (soit respectivement quatre fois et deux fois plus qu'en 1980). Plusieurs phénomènes peuvent expliquer cette évolution: une meilleure maîtrise de la contraception, l'allongement de la durée des études et les carrières professionnelles des femmes, l'augmentation de fréquence des secondes unions, l'augmentation de l'espérance de vie, l'ignorance ou le déni de la baisse de fertilité avec l'âge féminin [1].

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) est une complication reconnue des techniques d'AMP et il peut s'accompagner de thrombose. La fréquence des thromboses devrait diminuer en raison de la meilleure maîtrise de la stimulation [2] mais l'âge des patientes plus élevé et l'existence éventuelle d'antécédents de thrombose et/ou de thrombophilie biologique sont aussi des facteurs de risque. Les modalités du traitement des thromboses en cours d'AMP, et surtout de leur prévention, manquent encore de précision [3,4].

Dans cette revue, nous décrivons les techniques d'AMP et le SHO, et plus particulièrement, le type de thromboses observées, ainsi que les modifications biologiques associées aux AMP. Nous aborderons ensuite le traitement et la prévention des thromboses, en insistant sur les facteurs de risque de thrombose présents chez certaines femmes.

Les techniques d'assistance médicale à la procréation

La FIV consiste à recueillir les ovocytes et les spermatozoïdes d'un couple pour réaliser une fécondation extracorporelle et à transférer ensuite dans l'utérus les embryons obtenus. Elle nécessite une stimulation ovarienne, une ponction des ovocytes et le transfert des embryons. Dans la technique classique de FIV, les spermatozoïdes sont mis au contact des ovocytes, et dans la technique ICSI, les spermatozoïdes sont injectés dans le cytoplasme des ovocytes. Enfin, les ovocytes peuvent provenir d'une donneuse, ils sont alors mis in vitro au contact des spermatozoïdes du conjoint et les embryons sont transférés chez la receveuse: cette technique a pour but de compenser l'incapacité de certaines patientes à produire des ovocytes fécondables.

Induction d'ovulation et stimulation ovarienne

Lors du début du cycle, cinq à dix follicules ovariens sont en voie de maturation, provenant d'un pool de follicules recrutés à la fin du cycle précédent. Un seul va devenir le follicule dominant et conduire à la libération d'un ovocyte, les autres follicules disparaissent. L'objectif du traitement hormonal est d'obtenir une induction de l'ovulation et le développement simultané de plusieurs follicules afin de multiplier les chances d'obtenir des embryons.

Des recommandations de bonne pratique des médicaments inducteurs d'ovulation ont été publiées par l'Afssaps en 2007 [5]. L'induction de l'ovulation peut être réalisée par l'administration per os d'anti-estrogènes (citrate de clomifène, Clomid®), qui bloquent les récepteurs de l'œstradiol principalement au niveau hypothalamo-hypophysaire, ce qui induit la production de *follicul-stimulating hormone* (FSH) et de *luteinizing hormone* (LH). L'ovulation survient dans les 15 à 21 jours. Ces médicaments sont généralement utilisés seulement en cas de stimulation simple de l'ovulation, lorsque le taux d'œstrogène circulant est suffisant. En principe, ils n'entraînent pas d'hyperstimulation ovarienne sévère. Ils ne sont pas recommandés dans la stimulation associée à une FIV.

En cas d'induction d'ovulation en vue d'une AMP par FIV, un analogue de la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) (agoniste: Décapeptyl® par exemple, ou antagoniste: Orgalutran®) est associé aux gonadotrophines exogènes pour éviter une ovulation prématurée avant la stimulation. Une contraception estroprogestative est aussi parfois administrée pour obtenir cette désensibilisation. Les gonadotrophines sont administrées par voie injectable et agissent en stimulant la formation de follicules. Elles sont recommandées en vue d'une FIV avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde. Les gonadotrophines urinaires obtenues à partir d'urines de femmes ménopausées (hMG) ont une activité mixte FSH et LH ou seulement FSH (Menopur®, Fostimon®). La *human chorionic gonadotrophin* (hCG) a une forte activité LH et permet le déclenchement de l'ovulation et la maturation finale des ovocytes. Les gonadotrophines recombinantes (r-FSH: Puregon®, Gonal®, r-LH, r-hCG: Ovitrelle®) ont une plus grande stabilité et spécificité.

Après injection d'hCG, le risque d'hyperstimulation est important, il est fonction du taux d'estradiol et du nombre de follicules.

Ponction folliculaire

Elle est réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique environ 36 heures après l'injection d'hCG. Les liquides folliculaires contenant les ovocytes sont transmis au laboratoire en vue de la FIV.

Fécondation in vitro

La FIV consiste à mettre en présence in vitro les ovocytes et les spermatozoïdes. Un seul spermatozoïde va venir au contact d'un ovocyte et le féconder. En cas d'ICSI, le spermatozoïde va être injecté dans l'ovocyte. Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés sont identifiables par la présence de deux noyaux. Ils deviennent des embryons de deux à quatre cellules en 24 heures, puis de six à huit cellules de nouveau 24 heures plus tard.

Transfert des embryons

Il est réalisé deux à trois jours après la ponction, parfois plus tard, cinq à six jours après la ponction, lorsque l'embryon est au stade de blastocyte, qui a un potentiel d'implantation supérieur. Le nombre d'embryons transférés est généralement de deux pour éviter les grossesses multiples et les risques qu'elles entraînent. Les embryons non transférés sont congelés et peuvent être transférés ultérieurement. Un traitement par la progestérone naturelle par voie vaginale est administré pendant la phase lutéale.

Le test de grossesse est réalisé environ 12 jours après la ponction.

Fécondations in vitro avec don d'ovocytes

Les phases de préparation comprennent chez la receveuse le blocage de la fonction ovarienne (par injection de Décapeptyl®, par exemple) et l'administration d'estradiol

en comprimé ou en patch de façon à préparer l'utérus à l'implantation. Après ponction des ovocytes de la donneuse, les spermatozoïdes du conjoint de la receveuse sont mis au contact ou injectés dans les ovocytes de la donneuse. Les embryons sont transférés chez la receveuse qui continue à avoir un traitement par l'estradiol.

Deux semaines après le transfert, si le test de grossesse est positif, le traitement hormonal est poursuivi pendant environ deux mois.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le SHO survient généralement après FIV, plus rarement après une stimulation non suivie de FIV [3]. L'incidence des syndromes d'hyperstimulation ovarienne est très difficile à évaluer car elle dépend des traitements administrés et des patientes. Les manifestations cliniques d'hyperstimulation résultent de l'augmentation brutale de la perméabilité vasculaire, avec accumulation de fluide dans le troisième compartiment et hypovolumie. Une hyperstimulation peut être responsable de complications, de thromboses en particulier.

Le SHO comporte différents degrés de sévérité et la classification est importante pour définir la conduite à tenir et plus particulièrement la nécessité ou non d'une prévention des thromboses. Trois degrés de sévérité sont généralement distingués: légère, modérée et sévère, ou quatre degrés si l'on considère deux stades dans les hyperstimulations sévères [3,6,7]:

- hyperstimulation légère: légère distension abdominale, douleurs abdominales modérées, augmentation de la taille des ovaires à l'échographie (maximum 8 cm de diamètre). La fréquence est de 8 à 23%. Elle est considérée comme un effet attendu de la stimulation;
- hyperstimulation modérée: accentuation de la gêne abdominale, nausées avec parfois vomissements, diarrhée, ascite de moyenne abondance à l'échographie avec augmentation du volume ovarien (8 à 12 cm). La fréquence est voisine de 1 à 6%;
- hyperstimulation sévère: ascite clinique, parfois hydrothorax, hypovolémie, oligurie, hémococoncentration avec hémocrite supérieure à 45%, taille des ovaires supérieure à 12 cm. Son incidence varie de 0,2 à 1,8%;
- hyperstimulation très sévère ou critique avec ascite tendue ou large hydrothorax, hémocrite supérieure à 55%, hyperleucocytose supérieure à 25 000/mL, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance rénale aiguë et thromboses. Ce syndrome est très rare, 0,008% des cas mais constitue une complication grave, pouvant même mettre la vie en danger.

D'autres classifications sont plus cliniques [8]. Une hyperstimulation légère ou modérée est attendue. Après stimulation ovarienne non suivie de FIV, les hyperstimulations sévères sont rares sauf si les femmes ont un syndrome des ovaires polykystiques. Comme ce type de stimulation n'est pas réservé aux spécialistes en AMP, leur fréquence n'est pas connue de façon précise.

L'hyperstimulation sévère survient après administration d'hCG exogène ou bien lorsque le taux d'hCG endogène

augmente, après implantation de l'embryon. Les hyperstimulations sévères après FIV ont une incidence difficile à évaluer en raison de leur rareté et des modifications apportées aux protocoles de stimulation au cours du temps. Elles sont précoces ou tardives [3,9]. Ainsi, elles sont considérées comme précoces si elles surviennent environ neuf jours après l'injection de gonadotrophine chorionique, témoignant d'une réponse ovarienne excessive à l'injection. Elles sont dites tardives si elles surviennent plus tard, souvent associées à une grossesse débutante avec augmentation supplémentaire d'hCG : elles sont plus graves et durent plus longtemps. L'hyperstimulation ovarienne sévère est plus fréquente chez les femmes jeunes qui ont une réponse ovarienne importante (en cas d'infertilité masculine), lorsqu'un grand nombre de follicules a été produit (20 ou plus) et qu'il est associé à un taux élevé d'estradiol (supérieur à 3000 pg/mL).

Des protocoles permettent de réduire le risque d'hyperstimulation sévère. Toutefois, ce syndrome ne peut pas être totalement évité et doit être pris en charge dans des centres spécialisés en FIV.

L'agence de la biomédecine a été créée par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle a pour mission d'encadrer et d'évaluer les pratiques de l'AMP en France et il existe une AMP vigilance qui rassemble les cas observés d'hyperstimulation ovarienne sévère et leurs complications. Un système similaire existe en Grande-Bretagne (*human fertilisation and embryology authority* [HFEA]).

Modifications de l'hémostase et stimulation ovarienne

L'hyperstimulation ovarienne s'accompagne d'une modification de la perméabilité capillaire, d'une hémocoagulation qui entraîne une hyperviscosité et de modifications de l'hémostase [10–14]. De plus, il a été décrit une expression exagérée du facteur tissulaire par les monocytes activés [15], une activation du système des kinines [16], des modifications du facteur tissulaire et du *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), inhibiteur physiologique de la phase initiale de la coagulation [13].

Les anomalies de l'hémostase observées sont une augmentation du nombre des plaquettes et des taux de facteurs de coagulation : fibrinogène, facteurs V, VIII, von Willebrand, une diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine (AT), protéine S (PS) et une résistance acquise à la PC activée [10–12]. Il en résulte une augmentation des marqueurs d'activation de coagulation : D-dimères, complexes thrombine-AT et une accélération du temps de coagulation au thromboélastogramme [14]. Ces modifications sont comparables à celles observées chez les femmes enceintes. Elles conduisent donc à un état d'hypercoagulabilité pouvant favoriser les thromboses veineuses. L'augmentation du fibrinogène et la résistance acquise à la protéine C activée ont été corrélées aux taux d'estradiol et persistent pendant la phase de soutien lutéale [12].

Le groupe sanguin A a été associé à une augmentation du risque d'hyperstimulation ovarienne et à des thromboses jugulaires [17]. Cela est à rapprocher des taux plus élevés de facteur VIII chez les patients ayant ce groupe sanguin et

les augmentations de ce facteur sont aussi des facteurs de risque de thrombose.

En cas d'hyperstimulation ovarienne sévère, dans une étude portant sur un nombre relativement faible de patientes, les anomalies ont été observées pendant dix jours après l'injection d'hCG [18]. Elles ont été encore retrouvées quatre semaines après injection d'hCG en cas de grossesse, mais une normalisation a été observée en l'absence de grossesse [18].

Un certain degré d'hypercoagulabilité est donc probablement fréquent au cours des techniques d'AMP mais entraîne rarement de thrombose en l'absence de grossesse ou d'autres facteurs de risque de thrombose, liés à la femme en particulier.

Manifestations thromboemboliques et assistance médicale à la procréation

Des cas isolés de thromboses artérielles avaient été rapportés en France après administration de gonadotrophines dès les années 1970 [19,20]. Les premiers cas de thromboses des veines jugulaires après AMP ont ensuite été rapportés en 1989 et 1991 [21,22] et en 1994, une revue française a rassemblé une vingtaine de cas de thromboses publiés [23]. D'autres revues ont ensuite fait la synthèse de 57 à 106 cas [24–29]. Le nombre de cas rassemblés peut varier en fonction de la sélection des publications (articles seulement de langue anglaise ou non). Les thromboses sont veineuses (environ deux tiers des cas) ou artérielles et peuvent survenir à des moments différents des procédures d'AMP. Curieusement, elles ont souvent des localisations inhabituelles : vaisseaux de la tête et du cou. Elles surviennent dans la grande majorité des cas après induction d'ovulation, beaucoup plus rarement après stimulation (trois cas sur 94) [29]. L'incidence des thromboses est mal connue en raison de l'absence de cohorte étudiée.

Thromboses veineuses, de localisation parfois inhabituelle

Il peut s'agir de thromboses veineuses profondes des membres (TVP) ou d'embolies pulmonaires (EP) mais le plus souvent de thromboses des veines jugulaires ou sous-clavières. Elles sont associées à un syndrome d'hyperstimulation sévère dans 80 % des cas environ mais elles surviennent le plus souvent à distance du syndrome d'hyperstimulation : deux jours à 11 semaines après l'hyperstimulation, lorsque les femmes sont enceintes dans 70 à 80 % des cas. L'incidence des thromboses est estimée à 0,08 à 0,11 % des cycles [29]. Aucun décès n'a été rapporté.

L'augmentation rapide et importante de l'estradiol lors des stimulations, l'hypercoagulabilité et l'hémocoagulation ont un rôle dans la survenue des thromboses veineuses. Toutefois, ces dernières ne surviennent pas toujours lors du pic d'estradiol mais plutôt en cas de grossesse, donc à un moment où les modifications de l'hémostase liées à la grossesse s'ajoutent à celles induites par les techniques d'AMP.

Il convient de rappeler que dans la population générale, le risque de thrombose lié à la grossesse est multiplié envi-

ron par six à dix par rapport aux femmes non enceintes n'ayant pas de contraception [30]. Ce risque est, néanmoins, modéré, compte tenu du risque très faible observé dans la tranche d'âge 15 à 50 ans, l'incidence annuelle étant de moins de 0,5 thrombose pour 1000 [31]. En revanche, le risque augmente en cas de facteur de risque associé (obésité, immobilisation, thrombophilie biologique, par exemple) et en cas d'AMP : *odds ratio* (OR) 4,3 (IC 95 % 2,0–9,4) [32]. Le risque est plus élevé en cas de grossesse gémellaire spontanée ou surtout stimulée : 2,6 (1,1–6,2) et 6,6 (2,1–21,0) respectivement [32]. La localisation des thromboses veineuses est également différente en cas de grossesse spontanée ou stimulée : dans la majorité des cas, TVP, du membre inférieur gauche en particulier, ou EP dans le premier cas, thromboses fréquentes des vaisseaux de la tête et du cou dans le second. Or les thromboses veineuses cérébrales ou jugulaires sont très rares que ce soit chez les femmes enceintes ou les patients présentant des thromboses en général. La cause de cette localisation particulière est encore mystérieuse. Elle a été attribuée au drainage de quantités élevées d'estrogènes contenues dans le liquide d'ascite par le canal thoracique [33]. Une autre explication serait la compression des veines jugulaires et sous-clavières par des kystes branchiaux résultant de vestiges branchiaux qui se rempliraient de liquide (similaire au liquide d'ascite) [34]. Les imageries par résonance magnétique (IRM) suggèrent que le nombre et la taille des kystes au moment de l'hyperstimulation ovarienne auraient une importance dans le développement d'une thrombose et dans sa localisation uni- ou bilatérale. Toutefois, l'analyse histologique ne permet pas actuellement un diagnostic de certitude. Il s'agit donc d'une hypothèse applicable aux thromboses jugulaires qui demande à être confirmée.

Des facteurs de risque de thrombose veineuse sont souvent présents chez les femmes ayant une thrombose en cours d'AMP : thrombophilie héréditaire (environ 40 % des cas), âge supérieur à 35 ans (25 % des cas) et parfois pose d'un cathéter central [26]. Ces facteurs peuvent donc s'ajouter aux modifications de l'hémostase décrites plus haut lors des hyperstimulations ovariennes et à celles classiquement observées pendant la grossesse. Ainsi, quel que soit le mécanisme précis des thromboses, l'activation de la coagulation lors des hyperstimulations sévères et la grossesse, et l'existence éventuelle d'une thrombophilie ont probablement aussi un rôle important.

Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles observées en cours d'AMP comprennent des thromboses des membres inférieurs, cérébrales, mésentériques, carotidiennes. Parmi les 35 cas rapportés [28], il s'agissait le plus souvent d'accidents vasculaires cérébraux : 21 cas sur 35 (60 %), infarctus du myocarde six cas (17 %), thromboses artérielles des membres quatre cas (11 %). Trois patientes sont décédées. Les thromboses artérielles sont plus rares que les thromboses veineuses et surviennent plus tôt, quelques jours après le transfert d'embryon : elles sont généralement contemporaines du syndrome d'hyperstimulation sévère (90 %). Il est intéressant de constater que la proportion de thromboses artérielles par rapport à celle des thromboses veineuses

est d'un cas sur trois environ après AMP, alors qu'elle est plutôt d'un cas sur dix ou 20 chez les femmes prenant des traitements hormonaux, plus rare encore chez les femmes enceintes [35]. Il est, toutefois, possible que les thromboses artérielles, qui laissent plus souvent des séquelles, soient plus souvent rapportées que les thromboses veineuses.

Le mécanisme des thromboses artérielles associées à l'AMP n'est pas connu. Les facteurs de risque de thrombose artérielle sont, pour la plupart, différents de ceux qui sont associés à la thrombose veineuse. Classiquement, âge, hypertension artérielle, tabac, dyslipidémie, diabète et activation plaquettaire sont des facteurs de risque importants d'athérosclérose dont la complication est la rupture de la plaque athéromateuse. Récemment, une association entre athérosclérose et thrombose veineuse a été suggérée [36]. Les anomalies de l'hémostase augmentant le risque artériel sont peu nombreuses : essentiellement syndrome des antiphospholipides (SAPL), hyperhomocystéinémie. La survenue de thromboses artérielles en cours d'AMP est très instamment associée à des facteurs de risque classiques et leur survenue dans différents territoires pourrait suggérer une origine embolique [28].

Traitement des thromboses associées à l'assistance médicale à la procréation

À la phase aiguë, le traitement d'une thrombose survenant chez une femme en cours d'AMP n'est pas différent de celui des femmes enceintes sans AMP [30,37]. Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est administré à dose curative (Lovenox® 1 mg/kg ou Fragmine® 100 UI/kg à raison de deux injections par jour) à partir du diagnostic de la thrombose veineuse et poursuivi pendant toute la grossesse si celle-ci survient et au moins six semaines post-partum. Une certaine résistance au traitement a parfois été observée pendant la grossesse, ce qui incite à vérifier l'efficacité de la dose d'HBPM administrée en surveillant le taux d'activité anti-Xa.

Si l'AMP n'est pas suivie de grossesse, le traitement est poursuivi pendant la durée habituellement conseillée dans les recommandations en dehors de la grossesse, c'est-à-dire un minimum de trois mois [38].

Prévention des thromboses et assistance médicale à la procréation

Peu de recommandations claires sont disponibles concernant la prise en charge des patientes candidates à une AMP ayant des antécédents de thrombose et/ou des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) concernant la grossesse, publiées en 2008, n'abordent pas la prévention et le traitement des thromboses associées aux stimulations ovariennes avec ou sans FIV [30,37]. La Royal Society of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) a donné des indications concernant ce sujet [3] et des recommandations plus précises ont été formulées par Nelson en 2009 [4]. Il s'agit pourtant d'un motif de consultation de plus en plus fréquent en gynécologie-obstétrique et médecine vasculaire et aussi en hématologie spécialisée en hémostase et thrombose.

Les thromboses étant le plus souvent associées à une hyperstimulation sévère, les mesures de prévention ont plusieurs objectifs : éviter les hyperstimulations ovariennes sévères, détecter les femmes à risque élevé de thrombose et instituer éventuellement un traitement anticoagulant préventif chez les femmes candidates à une AMP qui sont à risque de thrombose ou qui développent une hyperstimulation sévère en cours d'AMP.

Éviter une hyperstimulation ovarienne sévère

Certaines femmes sont à risque plus élevé d'hyperstimulation sévère : les femmes de moins de 35 ans, de faible poids, avec des taux élevés d'estradiol (supérieurs à 3000 pg/mL), de la taille et du nombre des follicules (plus de 20) et l'existence d'un syndrome des ovaires polykystiques, d'une hyperprolactinémie, d'une hypothyroïdie. Une réponse excessive après stimulation simple peut aussi laisser prévoir une hyperstimulation ovarienne sévère après FIV.

Des protocoles sont adaptés pour éviter les hyperstimulations ovariennes sévères : stimulation modérée pour éviter les taux excessifs d'estradiol, annulation éventuelle du cycle, coasting (arrêt temporaire des gonadotrophines avant le déclenchement pour obtenir une atresie folliculaire en cas de réponse excessive à la stimulation), doses faibles d'hCG, de préférence transfert d'un seul embryon, congélation des embryons surnuméraires. Chez les femmes à très haut risque de thrombose veineuse, les cycles spontanés sont conseillés.

Prévention des thromboses en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère

Lorsque les critères d'hyperstimulation ovarienne sévère selon la classification mentionnée plus haut sont atteints, un traitement anticoagulant préventif est conseillé pendant la phase d'hyperstimulation et poursuivi pendant le premier trimestre en cas de grossesse, interrompu au bout d'une semaine en l'absence de grossesse. La dose d'HBPM est mal définie mais une dose préventive de 4000 unités ou intermédiaire de 6000 unités paraît appropriée. Toutefois, des doses plus élevées ont été suggérées en raison de la survenue de thrombose veineuse cérébrale malgré des doses préventives [39]. Le port d'une compression élastique est également conseillé.

Identification des facteurs de risque de thrombose

Les facteurs de risque de thrombose veineuse sont nombreux : âge supérieur à 40 ans, antécédents personnels et/ou anomalies biologiques héréditaires ou acquises, traitements par estrogènes, immobilisations (alitement, longs voyages en avion ou autre moyen de transport), obésité, grossesse [40,41]. Leur identification permet des mesures préventives au cours des AMP, et, dans certains cas, l'administration d'un traitement anticoagulant préventif. La difficulté du traitement anticoagulant réside souvent dans la détermination du moment de début du traitement, sa posologie et sa durée.

Traitements augmentant le risque veineux

L'administration d'une contraception contenant de l'éthinyl-estradiol est contre-indiquée dans la programmation des FIV chez les femmes à risque de thrombose car elle augmente le risque de thrombose veineuse. La FSH recombinante pourrait être préférée à la FSH d'origine urinaire car elle induit moins d'anomalies de l'hémostase [42], la progestérone naturelle est préférée à l'hCG pendant la phase lutéale.

En cas de don d'ovocytes, l'administration d'estradiol par voie transdermique est préférée car le risque de thrombose veineuse est plus faible qu'avec la voie orale.

Thrombophilies héréditaires

Compte tenu des modifications de l'hémostase associées aux hyperstimulations et à la grossesse (en particulier, diminution des taux d'AT et PS, résistance acquise à la protéine C activée), une augmentation du risque de thrombose veineuse après FIV est attendue chez les femmes ayant des modifications congénitales de ces paramètres [41]. Parmi les cas rapportés par Chan et Dixon, une thrombophilie biologique était présente dans 41% des cas [26]. Dans une étude cas-témoins de coût-efficacité, il n'a pas été trouvé d'augmentation de la prévalence des thrombophilies en cas d'hyperstimulation [43]. En conséquence, dans cette étude, la recherche systématique de thrombophilie avant FIV n'a pas été jugée coût-effective. En revanche, la recherche de thrombophilie serait utile en cas d'antécédent personnel ou familial de thrombose veineuse [3,27,44,45], ce qui rejoint les recommandations récentes françaises concernant la recherche de thrombophilie chez les femmes en âge de procréer [46]. La recherche de thrombophilie, non pas avant AMP, mais seulement en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère, a été suggérée pour réduire le nombre des examens de laboratoire tout en permettant d'éviter plus efficacement une thrombose veineuse survenant en tout début de grossesse [47].

L'existence d'une thrombophilie héréditaire a également été impliquée dans les échecs d'implantation. En effet, une hypercoagulabilité chez la mère pourrait entraîner une altération de la circulation utéroplacentaire et un échec de grossesse après FIV ou ICSI. Une association avec l'échec d'implantation a été observée chez les femmes porteuses des mutations FV Leiden ou de FII G20210A [48] et aussi en cas de thrombophilie combinée ou de mutation MTHFR 677TT [49] mais non retrouvée par d'autres auteurs [50]. Une étude génétique plus complète a été réalisée chez 42 femmes ayant eu plusieurs échecs d'implantation après FIV (en moyenne 4,3) et chez 20 témoins [51]. Elle a comporté l'étude de dix mutations affectant l'hémostase : FV Leiden, FII 20210A, MTHFR 677C/T, MTHFR A1298C, FV Y1702C, FV HR2, PAI 4G/5G, β -fibrinogène 0455 G/A, FXIII V34L, HPA 1. La mutation homozygote PAI 4G/4G, qui induit une hypofibrinolyse, était plus fréquente : 38% vs 10% ($p=0,03$) ; il y avait davantage de mutations homozygotes : 74% vs 20% ($p=0,007$) dont la mutation MTHFR A1298C (qui n'est pas la mutation recherchée en routine) et le nombre total de mutations hétérozygotes et homozygotes était plus élevé : 74% vs 20% ($p=0,004$). L'existence d'anticorps anti-phospholipides est aussi plus fréquente chez les femmes qui ne sont pas enceintes après plusieurs transferts d'embryons.

Ainsi, la coagulation et la fibrinolyse seraient nécessaires à l'invasion des trophoblastes et pour éviter les dépôts de fibrine dans les vaisseaux placentaires. La recherche de thrombophilie pourrait donc être proposée après plusieurs échecs de FIV.

Chez les femmes ayant eu une thrombose artérielle après stimulation ovarienne, une thrombophilie a été détectée dans 19% des cas [35]. Il est actuellement admis qu'en général, les thrombophilies constitutionnelles sont moins fréquentes dans les thromboses artérielles que dans les thromboses veineuses.

Facteurs de risque de thrombose acquis

Le SAPL comporte des critères cliniques (thromboses veineuses ou artérielles ou complications de la grossesse) et des critères biologiques (présence d'anticoagulant circulant de type lupus, taux élevé d'anticorps anticardiolipine ou anti β 2 GP1) [52,53]. Sa recherche doit être effectuée chez toute femme ayant une thrombose. Un anticoagulant circulant a ainsi été détecté chez une femme qui avait présenté une thrombose des veines sous-clavière et jugulaire interne après hyperstimulation sévère suivie d'une dose préventive d'HBPM [54]. Peu d'études ont concerné l'induction d'ovulation et l'hyperstimulation ovarienne chez des femmes ayant un lupus érythémateux disséminé (LED) ou un SAPL [55,56]. Il apparaît que la FIV serait pos-

sible dans des cas sélectionnés en prenant des précautions pour le protocole de FIV, mais elle doit être déconseillée chez des patientes ayant un LED avec hypertension mal contrôlée, insuffisance rénale et antécédent de thrombose [56].

Les syndromes myéloprolifératifs (polyglobulie de Vaquez, thrombocythémie essentielle ou splénomégalie myéloïde) sont des facteurs de risque de thrombose veineuse et artérielle. Le nombre des plaquettes est élevé dans les thrombocythémies mais il s'agit souvent de plaquettes moins fonctionnelles, ce qui explique le risque de thrombose mais aussi de saignement. Un cas de saignement intra-abdominal massif a été rapporté après ponction d'ovocytes chez une patiente ayant une thrombocythémie essentielle [57].

Traitement anticoagulant préventif chez les femmes à risque de thrombose

La question qui se pose d'abord et qui doit faire l'objet de réunion pluridisciplinaire associant gynécologues, endocrinologues, hématologues, est celle de la contre-indication éventuelle d'AMP à des femmes ayant des facteurs de risque de thrombose veineuse. Parmi les thrombophilies biologiques, les déficits congénitaux en AT sont associés au risque le plus élevé, en particulier, lors des contraceptions estro-

Tableau 1 Proposition de prévention des thromboses en cours d'AMP d'après Nelson [4].
Proposed treatment for the prevention of thrombosis during ART according to Nelson [4].

Situation clinique	Conduite proposée
1 ATCD de TV avec FR transitoire (Pas de grossesse ni CO) Et pas d'autre FR (exemple : obésité)	Surveillance ou HBPM dose préventive lovenox 40 mg ou fragmine 5000 UI/jour ± compression élastique
1 ATCD TV idiopathique ou 1 ATCD + thrombophilie ou 1 ATCD + FR (exemple : BMI > 35)	HBPM dose préventive à partir du début de la stimulation et pendant toute la grossesse ± compression élastique Déficit en AT : HBPM dose plus élevée lovenox 0,5 à 1 mg/kg ou fragmine 50 à 100 UI/kg 2 fois par jour
Plusieurs ATCD, pas de thrombophilie Pas d'AVK	HBPM dose préventive + compression élastique à partir du début de la stimulation et pendant toute la grossesse
Plusieurs ATCD, AVK au long cours	Relais par lovenox 0,5 à 1,0 mg, ou fragmine 50 à 100 UI/kg 2 fois par jour + compression élastique
Thrombophilie biologique Sans ATCD de TV	Surveillance ou HBPM dose préventive ± compression élastique Indication de prophylaxie plus forte si déficit en AT
FR avant stimulation sans thrombophilie ni ATCD de TV	Si plusieurs FR : BMI élevé, immobilité ou prééclampsie, considérer prévention par HBPM
HSOS Sans thrombose	HBPM dose préventive pendant HSOS Poursuivie pendant le 1 ^{er} trimestre en cas de grossesse ± compression élastique
Thrombose en cours AMP	HBPM dose curative, durée à discuter avec spécialiste Au moins 6 mois et au moins 6 semaines post-partum

ATCD : antécédent ; CO : contraception orale ; FR : facteur de risque ; AVK : antivitamine K ; HSOS : hyperstimulation ovarienne sévère.

progestatives et la grossesse. Une FIV est généralement déconseillée, surtout s'il existe des antécédents personnels de thrombose bien que des posologies d'HBPM soient indiquées dans des propositions récentes [4]. L'existence d'un SAPL avec antécédent personnel de thrombose peut aussi être considérée comme une contre-indication bien qu'une conduite à tenir ait été récemment proposée [55]. Enfin, des antécédents personnels de thromboses sévères ou récidivants avec ou sans thrombophilie biologique chez une femme de plus de 40 ans incitent aussi à la prudence, voire une contre-indication.

En dehors des déficits en AT et du syndrome des APL, il ne semble pas exister de contre-indication formelle mais les décisions sont prises au cas par cas et dans un cadre pluridisciplinaire.

L'association d'une technique appropriée d'AMP et d'un traitement anticoagulant a fait l'objet d'une étude concernant 24 femmes à haut risque ou très haut risque veineux qui ont eu 73 FIV [58]. Des doses d'HBPM de 0,6 à 1 mg/kg ont été administrées à partir du premier jour de GnRH ou de gonadotrophine. Dans le groupe de 19 femmes à haut risque, qui ont eu 49 cycles de FIV et une induction d'ovulation par gonadotrophines, les taux d'estradiol ont atteint 1791 ± 1420 pg/ml, le nombre d'ovocytes était de 13 ± 8 . Le groupe de cinq femmes à très haut risque en raison de thrombophilie biologique, d'antécédent de thrombose, ou ayant une anticoagulation au long cours, ont eu 24 cycles spontanés contrôlés. Le pic d'estradiol était plus bas : 163 ± 98 pg/ml. Aucun cas d'hémorragie ou de thrombose n'a été constaté. L'administration d'HBPM et le choix de cycles spontanés chez les femmes à risque sont donc conseillés.

La conduite à tenir pour la prévention des thromboses veineuses proposée par Nelson [4] est mentionnée dans le Tableau 1. Certains points mériteraient d'être clarifiés. Ainsi, la question se pose de la contre-indication d'AMP chez les femmes ayant un déficit en AT, donc à très haut risque de thrombose et même celles qui ont des thrombophilies combinées, qui ont parfois aussi des antécédents personnels de thrombose. Par ailleurs, chez des femmes à risque faible de thrombose (mutation FV Leiden ou FII G20210A à l'état hétérozygote, ou antécédent de thrombose veineuse distale), l'administration d'un traitement anticoagulant préventif pourrait probablement être débutée seulement après la ponction d'ovocytes, ou même seulement en cas d'hyperstimulation sévère.

La prévention des thromboses artérielles par l'aspirine en cours d'AMP n'a pas été évaluée. Cependant, l'aspirine à la dose de 100 mg par jour est parfois administrée à titre systématique après le transfert d'embryon. Un résultat bénéfique avait été suggéré pour améliorer la circulation sanguine placentaire mais les résultats d'une étude prospective randomisée contre placebo ne confirment pas cette hypothèse [59]. Cela n'exclut pas un bénéfice potentiel pour la prévention des thromboses artérielles.

Conclusion

La pratique de l'AMP s'est développée ces dernières années et les modalités de la stimulation ovarienne et de la FIV ont subi des modifications au cours du temps afin d'éviter les

hyperstimulations sévères. L'une des complications de l'AMP est la survenue de thromboses veineuses ou artérielles dont la fréquence devrait diminuer en raison de la meilleure maîtrise des techniques d'AMP mais ces dernières ont tendance à s'adresser à des femmes qui sont à risque de thrombose plus élevé en raison de leur âge supérieur à 40 ans, en particulier. La déclaration des cas de thrombose au centre d'AMP vigilance de l'agence de la biomédecine pourrait permettre une meilleure évaluation du risque et donner des indications concernant la prévention des accidents. Les modifications hématologiques associées aux stimulations ovariennes et à la grossesse ainsi que des facteurs de risque biologiques héréditaires ou acquis présents chez la patiente avant stimulation augmentent le risque de thrombose, veineuse en particulier. La prévention des thromboses nécessite donc la détection des femmes à risque et l'adaptation des protocoles d'AMP pour éviter une hyperstimulation ovarienne sévère. Une collaboration étroite entre gynécologue-obstétricien, hématologue et médecin vasculaire est indispensable afin de déterminer le niveau de risque individuel, le moment et la durée du traitement anticoagulant ainsi que sa posologie. Cette collaboration est nécessaire avant d'entreprendre une stimulation et aussi chez les femmes développant une hyperstimulation ovarienne sévère. La recherche de thrombophilie biologique peut être envisagée chez les femmes ayant des antécédents de thrombose ou seulement en cas d'hyperstimulation ovarienne sévère et peut-être aussi après plusieurs échecs d'implantation.

Compte tenu de l'absence d'études randomisées prospectives dans ce domaine, des recommandations officielles de bonne pratique sont souhaitables.

Conflit d'intérêt

Sanofi-Aventis : formation médicale ponctuelle, Leo : présentation orale rémunérée à un congrès.

Références

- [1] Agence de la biomédecine. Rapport annuel, 2009.
- [2] Rossin B, Pouly JL, Belaisch-Allart J, de Mouzon J, Groupe Fiv-nat. La stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro, en France : choix et résultats en fonction des protocoles et des gonadotrophines. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:864–72.
- [3] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. Green-top Guideline No. 5, 2006.
- [4] Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women—during assisted reproductive techniques. *Thromb Res* 2009;123(Suppl. 3):S8–15.
- [5] Afssaps. Recommandations de bonne pratique : les médicaments inducteurs de l'ovulation. <http://afssaps.sante.fr>, rubrique RBP ; 2007.
- [6] Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;1:132–8.
- [7] Golan A. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomedicine Online* 2009;19:28–32.
- [8] Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden P, editor. *In-vitro fertilization and assisted reproduction*. New York/London: The Parthenon Publishing Group; 1999, p. 131–55.

- [9] Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:901–7.
- [10] Aune B, Hoie KE, Oian P, Holst N, Osterud B. Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state? *Hum Reprod* 1991;6:925–7.
- [11] Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, Bernard I, Aguilar-Martinez P, Schved JF, et al. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study. *Fertil Steril* 1997;67:104–9.
- [12] 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.
- [13] Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, et al. 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.
- [14] Harnett MJP, 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.
- [15] Balasch J, Reverter JC, Fabregues F, Tassies D, Ordinas A, Vanel JA. Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:608–13.
- [16] Kodama H, Takeda S, Fukuda J, Miya H, Shimizu Y, Murata M, et al. Activation of plasma kinin system correlates with severe coagulation disorders in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reprod* 1997;12:891–5.
- [17] Binder H, Flegel WA, Emran J, Müller A, Dittrich R, Beckmann MW, et al. Association of blood group A with early-onset ovarian hyperstimulation syndrome. *Transfus Clin Biol* 2008;15:395–401.
- [18] 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.
- [19] Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B. Thrombotic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotropins. *Lancet* 1965;7424:1213–5.
- [20] Humbert G, Delaunay P, Leroy J, Robert M, Schuhl JF, Poussin A, et al. Accident vasculaire cérébral au cours d'un traitement par les gonadotrophines. *Nouv Presse Med* 1973;2:28–30.
- [21] Bouliou D, Ninet J, Pinède L, Didier-Laurent JF, Franco A. Thrombose veineuse précoce de siège inhabituel, en début de grossesse après stimulation ovarienne. *Contracept Fertil Sex* 1989;17:725–7.
- [22] Fournet N, Surrey E, Kerin F. Internal jugular vein thrombosis after ovulation induction with gonadotropins. *Fertil Steril* 1991;56:354–6.
- [23] Benifla JL, Conard J, Naouri M, Darai E, Bascou V, Neuraz A, et al. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne et thrombose. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994;23:778–83.
- [24] Stewart JA, Hamilton J, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2167–73.
- [25] Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, et al. 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.
- [26] Rao AK, Chitkara U, Milki AA. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod* 2005;20:3307–12.
- [27] Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713–26.
- [28] Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. *Human Reprod Update* 2008;14:623–45.
- [29] 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.
- [30] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of chest physicians evidenced-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S–64S.
- [31] Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657–60.
- [32] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905–12.
- [33] 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.
- [34] Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology-new observation. *Fertil Steril* 2009;92:620–5.
- [35] 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.
- [36] Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435–41.
- [37] Conard J, Horellou MH, Samama MM. Grossesse et maladie thromboembolique veineuse. À propos des recommandations nord-américaines et européennes. *J Mal Vasc* 2009;34:300–13.
- [38] Mismetti P, Baud JM, Becker F, Belmahdi F, Blanchard P, Constans J, et al. Guidelines for good clinical practice: prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010;35:127–36.
- [39] 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.
- [40] Samama MM, The Sirius Study Group. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med* 2000;160:3415–20.
- [41] Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222–31.
- [42] Ricci G, Cerneca F, Simeone R, Pozzobon C, Guarnieri S, Sartore A, et al. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2004;19:838–48.
- [43] Fabregues F, Tassies D, Reverter JC, Carmona F, Ordinas A, Balasch J. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertil Steril* 2004;81:989–95.
- [44] Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increase prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:463–7.
- [45] Verdy E. Evaluation du risque thromboembolique avant stimulation ovarienne: quel bilan? Quelle prévention? *Gynécol Obstet Fertil* 2000;28:875–9.
- [46] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009;34:156–203.
- [47] Mara M, Koryntova D, Rezábek K, Kaprál A, Drbohlav P, Jirsová S, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing

- in vitro fertilization: retrospective clinical study. *Ceska Gynekol* 2004;69:312–6.
- [48] Grandone E, Colaizzo D, Lo Bue A, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. *Fertil Steril* 2001;76:201–2.
- [49] Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21:2694–8.
- [50] Martinelli I, Taioli E, Ragni G, Levi-Setti P, Passamonti SM, Battaglioli T, et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia. *Haematologica* 2003;88:789–93.
- [51] 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.
- [52] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- [53] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
- [54] Chipwete SE, Bugren S, Rafla N. Thrombosis post-ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1956.e13–e14.
- [55] Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Ovulation induction therapy and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)* 2003;154:45–50.
- [56] 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.
- [57] El-Shawarby SA, Margara RA, Trew GH, Laffan MA, Lavery SA. Thrombocytopenia and hemoperitoneum after transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;82:735–7.
- [58] Yinon Y, Pautzner R, Dulitzky M, Elizur SE, Dor J, Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thrombo-embolic events. *Reprod Biomed Online* 2006;12:354–8.
- [59] Lambers MJ, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB, Hompes GA. Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2009;92:923–9.