

Maladie veineuse thrombo-embolique et stimulation ovarienne, 2012–2014, France

Congrès Emois
2016

A. Filipovic-Pierucci, V. Olié



Contexte

- Programme de surveillance de la MVTE et de l'EP chez la femme enceinte et en post-partum à l'InVS
- L'assistance médicale à la procréation (AMP) est l'ensemble des techniques pour remédier à l'infécondité
- AMP associée à une augmentation du risque de MVTE
 - Traitements perturbent hémostasie (↑ risque MVTE)
 - Peuvent provoquer hyperstimulation ovarienne (SHO)
 - Surtout en cas de grossesse
- Augmentation du risque de thrombose artériel également décrit
- Augmentation du recours à l'AMP en France et recul de l'âge des femmes à la procréation



Objectifs

- Estimer l'incidence d'événements cardiovasculaires chez les femmes suivant un protocole d'AMP
- Estimer le risque d'événement cardiovasculaire en fonction des traitements
- Décrire le risque tout au long de la grossesse, et durant 3 mois de post-partum



Méthodes

- Cohorte rétrospective à partir du Sniiram
- Population d'étude
 - Femmes de 18 à 45 ans ayant suivi un traitement d'AMP entre le 1^{er} février 2012 et le 1^{er} avril 2014
 - Groupe contrôle pilule oestroprogestative de 2^{ème} génération depuis au moins 3 mois à 30µg EE
 - IRR 2,0 par rapport femmes sans traitement
 - Groupe contrôle grossesse non-AMP



Méthodes

- Identification des événements cardiovasculaires hospitalisés
 - MTEV, thrombose artérielle
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarien
- Identification des grossesses
- À partir des données du PMSI MCO
- Attribution des événements/grossesses à des traitements
 - Critère temporel



Méthodes

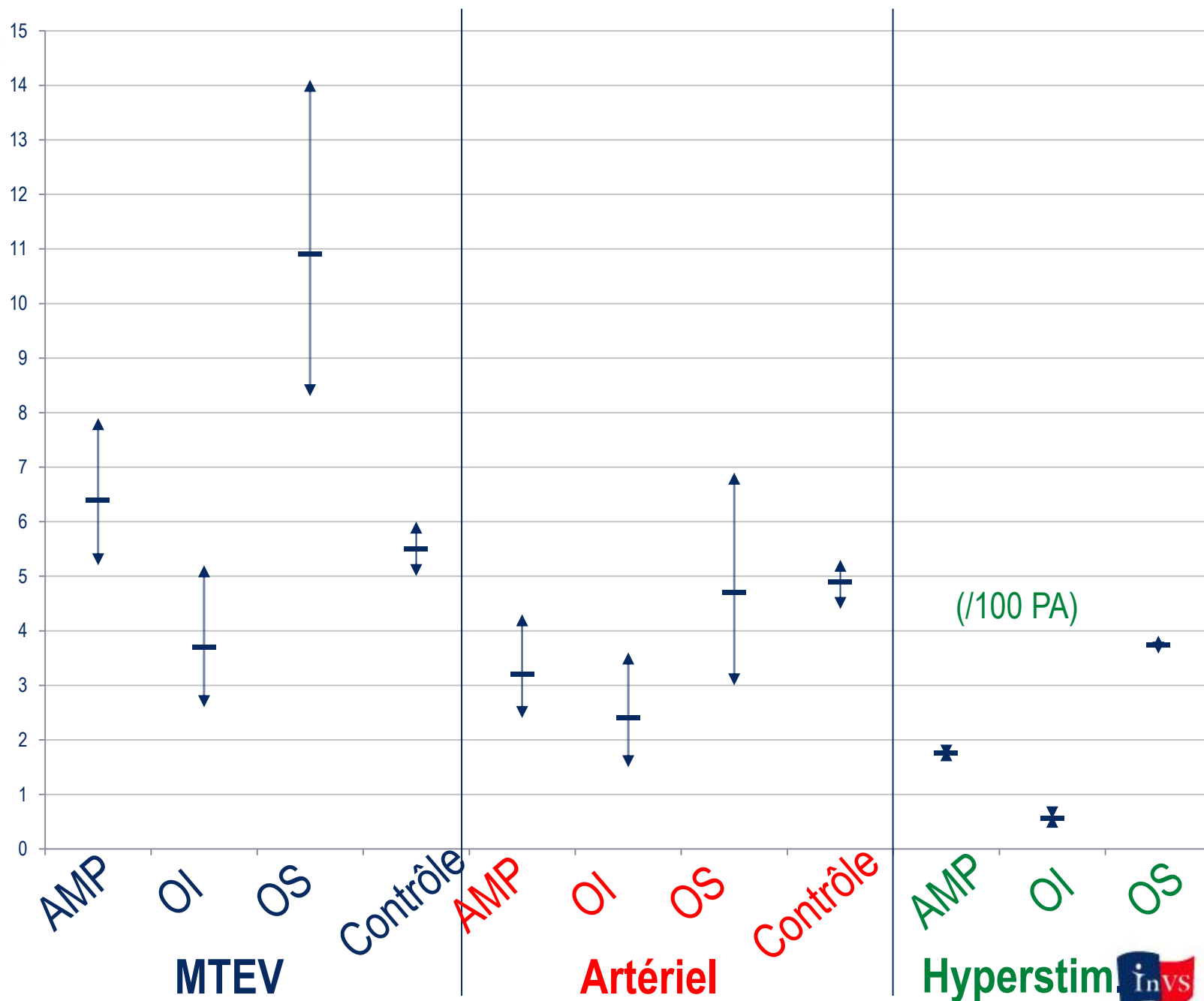
- Identification des protocoles médicamenteux d'AMP
 - À partir des traitements
 - Classement selon les combinaisons médicamenteuses
- Types de traitements
 - Induction de l'ovulation (traitement léger)
 - Clomifène seul (très léger)
 - Autres inductions
 - Stimulation de l'ovulation (traitement plus lourd)



Résultats

Taux d'incidence

Taux d'incidence (/10 000 PA)



(/100 PA)

Groupe contrôle traité par contraceptif oestroprogestatif de 2^{ème} génération.

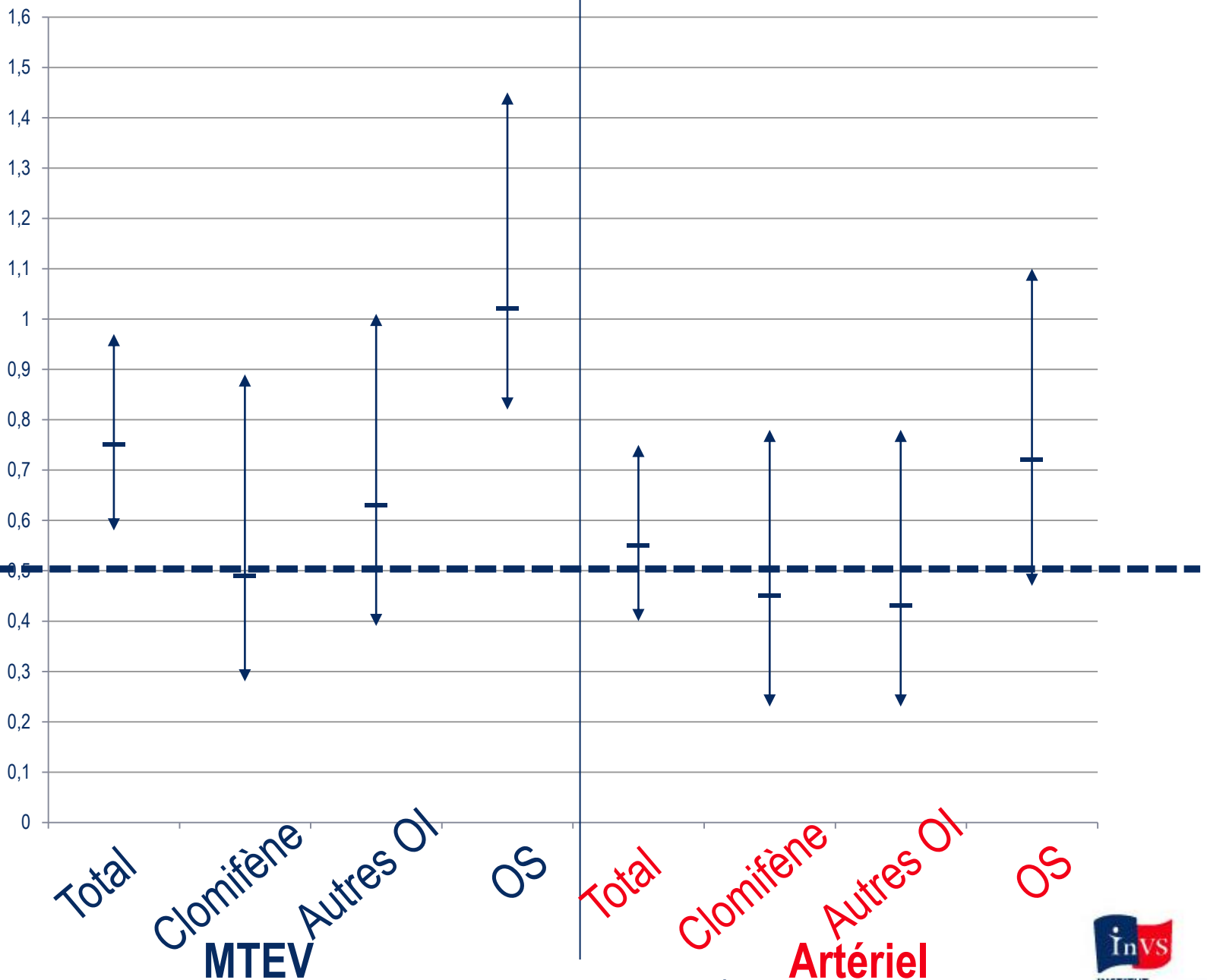


Résultats

Comparaison des traitements



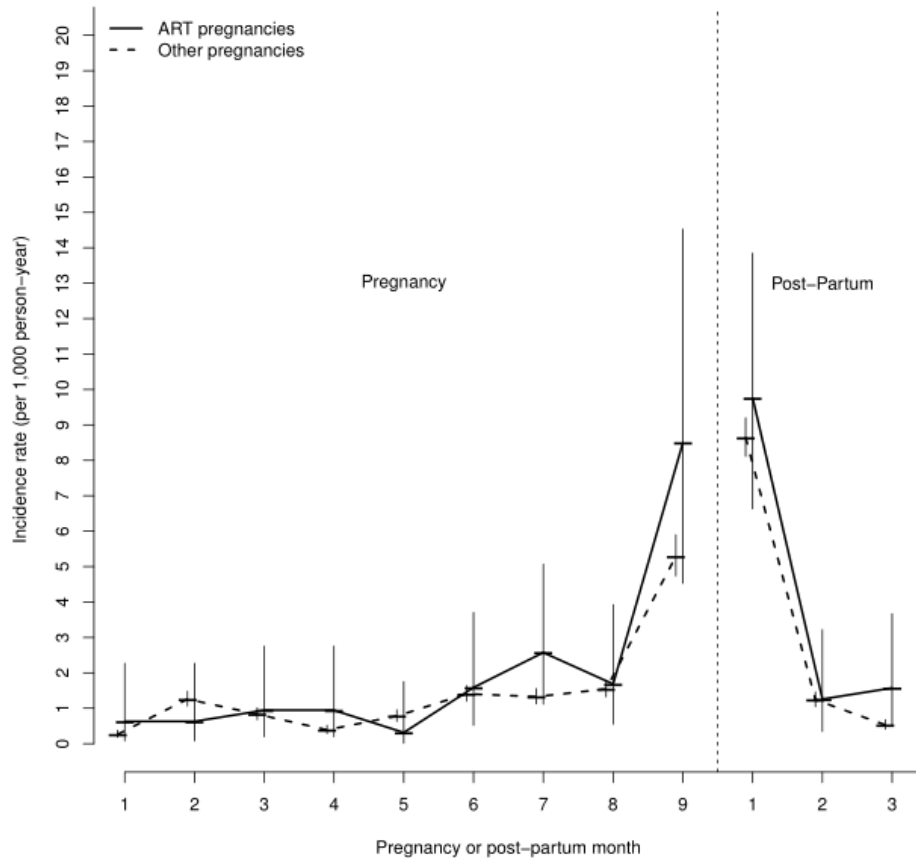
RR
ajusté
âge



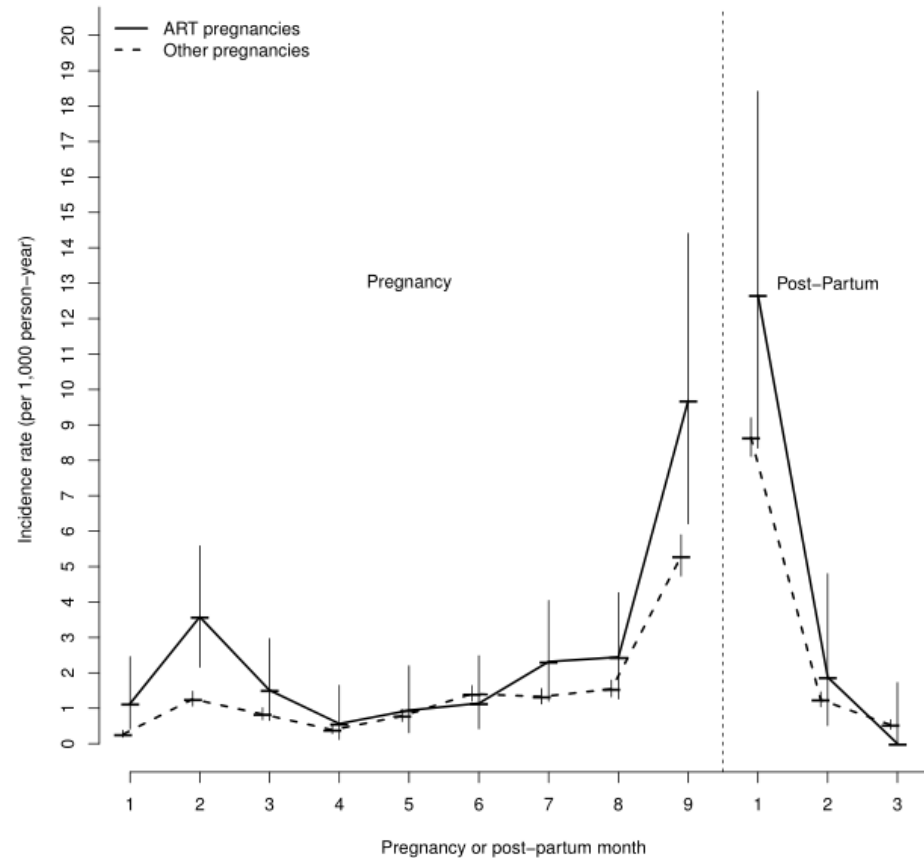
Groupe référence traité par contraceptif oestroprogestatif de 2^{ème} génération.

Résultats pendant la grossesse

Inductions



Stimulations





Discussion

- Estimation d'incidences pour les inductions
 - Les inductions étaient peu étudiées dans littérature
 - Faible risque du Clomifène
- Risque post-AMP pendant toute la grossesse
 - Même pour les inductions (cause probable : terrain)
 - Nécessité surveillance long terme
- Poursuite d'une surveillance régulière dans le cadre de l'AMP
 - Partenariat ABM, ANSM



Limites

- Date de délivrance et non date de prise
 - Prise pas sûre (prescription d'avance, schéma interrompu...)
- Biais d'indication: traitements et dose à risque moins prescrits chez les patientes à risque
- Seuls MVTE et SHO hospitalisés
 - La plupart ne le sont pas
- Manque de variables d'ajustement
 - IMC, antécédents familiaux
- Effet des grossesses multiples à estimer



Annexes

Diapositives supplémentaires



Méthodes

- Identification des événements cardiovasculaires
 - EP (I26, O882)
 - TVP (I80[1, 2, 8], I82 sauf I829, O223, O871)
 - MVTE = EP +/-TVP et TVP seule
 - Thrombose Artérielle (I21 à I24, I63, I74, G45 sauf G454, G46)
 - Cardiovasculaire total = MVTE + TA
 - SHO (N981)
- PMSI MCO, DP, DR, DA
sauf séances et transferts ≤ 1 nuit



Méthodes

- Identification des protocoles d'AMP
 - Traitements
 - Gonadotrophines, hCG, GnRH(+ et -)
 - 1^{er} traitement : date index
 - Traitements dans les 28 jours
- Inductions
 - Déclenche ovulation, fécondation naturelle
- Stimulation
 - Suivi d'une ponction + FIV
- Si ambiguïté : selon la proportion de ponction

} 1 schéma de traitement



Méthodes

- Identification des grossesses
 - Recherche des séjours associé à une fin de grossesse
 - Chainage des dossiers mère et enfant si possible
 - Date d'accouchement=date du séjour de naissance de l'enfant
 - Si le chainage n'est pas possible
 - Date d'accouchement=date du début du séjour fin de grossesse de la mère
- Attribution des grossesses / événements à un schéma
 - Événement dans les 90 jours (biologie, littérature)
 - Grossesse dans les 50 jours (observation empirique)
 - Ou schéma le plus proche si < délai

Résultats

Schéma	N schéma	N ponction	% ponction
GnRHi	708	0	0.0 [0.0 - 0.5]
Clom / hCG	41 548	1	0.0 [0.0 - 0.0]
Clom	222 305	7	0.0 [0.0 - 0.0]
Clom / Gn	6 365	8	0.1 [0.1 - 0.2]
GnRHi / hCG-Gn	976	3	0.3 [0.1 - 0.9]
Gn / hCG	181 660	6 968	3.8 [3.7 - 3.9]
hCG	34 565	2 548	7.4 [7.1 - 7.7]
Gn / GnRH+ / hCG	73 287	14 172	19.3 [19.1 - 19.6]
GnRH- / hCG	2 091	518	24.8 [22.9 - 26.7]
Gn	50 973	13 246	26.0 [25.6 - 26.4]
GnRH+ / hCG	1 791	523	29.2 [27.1 - 31.4]
Gn / GnRH- / hCG	98 902	28 938	29.3 [29.0 - 29.5]
Gn / GnRH+	15 869	4 707	29.7 [29.0 - 30.4]
Gn / GnRH+ / GnRH-	9 886	3 476	35.2 [34.2 - 36.1]
GnRH+ / GnRH-	304	107	35.2 [29.8 - 40.9]
Gn / GnRH-	12 472	4 443	35.6 [34.8 - 36.5]
GnRH-	4 467	1 888	42.3 [40.8 - 43.7]
GnRH+ / GnRH- / hCG	100	55	55.0 [44.7 - 65.0]

Clom = Clomifène, Gn = Gonadotrophines, GnRH+/- = agosniste/antagoniste

Résultats

Type	Total		Grossesses	
	Cycles	Indiv.	n	%
Induction	481 077	199 215	43 165	9.0 [8.9 - 9.1]
Clomifène	219 138	104 371	16 125	7.4 [7.2 - 7.5]
Induction+	260 263	122 626	26 767	10.3 [10.2 - 10.4]
GnRH puls.	1 676	659	273	16.3 [14.6 - 18.1]
Stimulation	265 575	126 931	29 052	10.9 [10.8 - 11.1]

Nombre de traitements, d'événements et de grossesses

Induction+ = induction avec gonadotrophine ou hCG

Comparaison des traitements

	IRR	
	Total	No pregnancy
OHSS	Reference: Clomifen only*	
Other OI	13.06 [9.13 - 18.70]	8.92 [6.15 - 12.93]
OS	58.43 [41.16 - 82.92]	42.18 [29.49 - 60.32]
VTE	Reference: COC control group**	
Total	0.95 [0.76 - 1.20]	0.75 [0.57 - 0.97]
Clomifen only	0.45 [0.25 - 0.81]	0.49 [0.27 - 0.89]
Other OI	0.68 [0.44 - 1.04]	0.63 [0.39 - 1.01]
OS	1.53 [1.16 - 2.02]	1.02 [0.72 - 1.45]
AT	Reference: COC control group**	
Total	0.54 [0.40 - 0.73]	0.55 [0.40 - 0.75]
Clomifen only	0.46 [0.25 - 0.87]	0.45 [0.23 - 0.87]
Other OI	0.38 [0.21 - 0.69]	0.43 [0.23 - 0.78]
OS	0.72 [0.48 - 1.08]	0.72 [0.47 - 1.10]

Comparaison grossesse : MTEV

	IRR		
	Total	OI	OS
VTE	Reference: non-MAR pregnancies		
Total	1.50 [1.29 - 1.76]	1.24 [0.99 - 1.55]	1.90 [1.53 - 2.37]
T1	2.64 [1.84 - 3.79]	0.93 [0.44 - 1.98]	5.17 [3.46 - 7.74]
T2	1.03 [0.60 - 1.76]	1.10 [0.57 - 2.14]	0.91 [0.38 - 2.21]
T3	1.68 [1.25 - 2.25]	1.50 [1.02 - 2.23]	1.95 [1.27 - 2.98]
PP	1.28 [1.01 - 1.63]	1.21 [0.88 - 1.66]	1.40 [0.98 - 1.99]

Grossesse : Thrombose artérielle

AT	Reference: non-MAR pregnancies		
Total	0.89 [0.57 - 1.39]	0.81 [0.45 - 1.48]	1.00 [0.52 - 1.93]
T1	0.92 [0.29 - 2.94]	0.51 [0.07 - 3.71]	1.53 [0.38 - 6.25]
T2	1.52 [0.55 - 4.19]	1.91 [0.60 - 6.09]	0.95 [0.13 - 6.84]
T3	0.61 [0.19 - 1.90]	0.67 [0.16 - 2.70]	0.51 [0.07 - 3.66]
PP	0.85 [0.45 - 1.64]	0.71 [0.29 - 1.73]	1.06 [0.44 - 2.57]