

STIMULATION FIV ET PREVENTION DU SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE

SAID LAZRAK

PRESIDENT AFOG (AFRICAN FEDERATION OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY)

slazrak2@gmail.com

GYN AZUR 2023 22-23 JUIN

Introduction 1

Comme tout acte médical, l'AMP peut exposer à des complications potentiellement graves:

- ▶ Hyperstimulation ovarienne
- ▶ Risques carcinologiques
- ▶ Probleme des Endométriomes
- ▶ Risques anesthésiques
- ▶ Risques thrombo-emboliques: hémorragiques, infectieux, blessure, torsion

Informations en consultations, documents écrits, réunions d'information



Introduction - 2

Le syndrome d'hyper stimulations ovariennes (SHSO)

Complication potentiellement létale

Cause directe : Collapsus, ou accidents thrombo-embolique ...

1 décès après ponction intempestive d'ascite (M.Camus)

Cause indirecte : Grossesses multiples (hémorragies, toxémie, infection,.....)

Considérée comme iatrogène

Sur le plan Médico légal

Manipulation inadéquate des gonadotrophines

Situation évitable

Les mesures préventives sont bien codifiées

DEFINITION

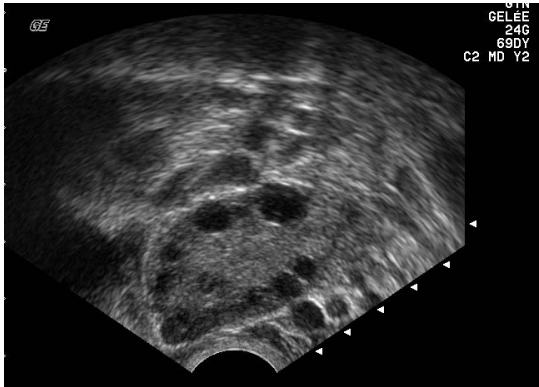
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une complication en PMA

Syndrome associant l'augmentation du volume ovarien l'hyperestrogénie et la présence d'un 3^e secteur.

elle est secondaire à une réaction excessive à la stimulation ovarienne par les gonadotrophines.

C'est la complication iatrogène la plus grave sur le plan médical et médico-légal de la prise en charge en FIV.

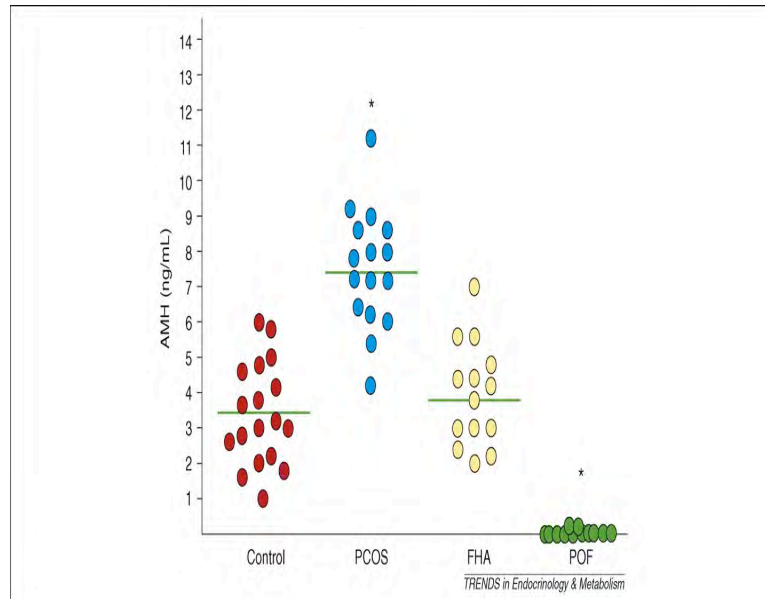
En chiffres c'est 6 à 11 % des stimulations pour FIV dont 0,1 à 2% sont des formes sévères qui peuvent potentiellement mettre en jeu le **pronostic vital**.



ECHOGRAPHIE à J3 (Syrop 1995, Toner 2003)

Nbre total Foll antraux	Réponse attendue
< 3	% G quasi nul, pas d'I à FIV
3 à 5	Réponse faible (> doses), % de G faible
6 à 7	Bonne réponse, bons taux de G
8 à 15	Excellente réponse, faible risque d'HSO, excellents taux de G
> 15 taux	Réponse de type OPK, excellents de G

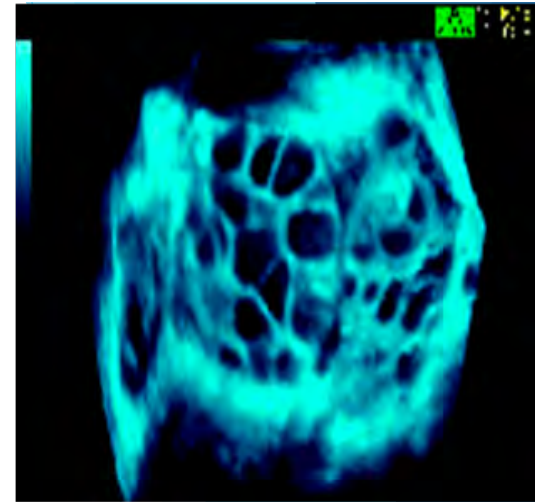
AMH et réponse à la stimulation



- AMH et hyper-réponse folliculaire
 - 3.4 ng/ml : ≥ 20 ovocytes
 - 3.6 ng/ml : hyperstimulation

Objectif de la Stimulation ovarienne

- ▶ Croissance contrôlée des follicules sans hyperstimulation
- ▶ L'HSO est iatrogène. Elle est la conséquence d'une stimulation ovarienne trop poussée suivie d'une injection d'hCG (12-17j)
- ▶ HSO: 1 à 10% des cycles FIV, dont 0,5-2% d'HSO sévères
- ▶ Mortalité HSO: 1/400000 cycles: thromboses, hypovolémie, épanchements des séreuses
- ▶ Hyper-répondeuse: E2 > 3000 pg/ml (1500 à 6000) et > 20 follicules pour les 2 ovaires (3-7 j)



Facteurs prédictifs de la stimulation ovarienne

Facteurs prédictifs de G:
âge, durée d'infertilité <
2 ans, testostérone
basse

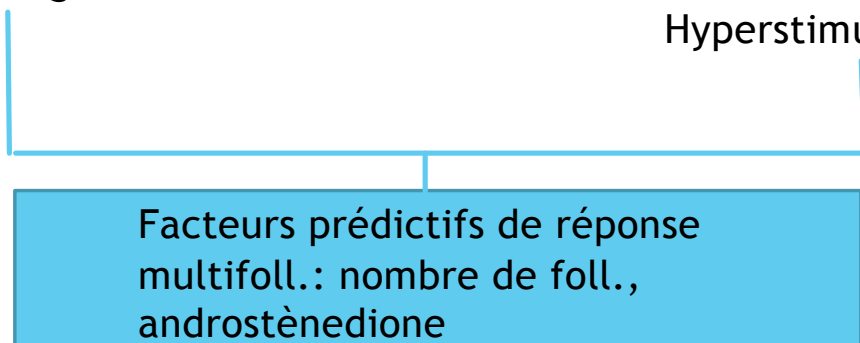
Facteurs prédictifs du
seuil de FSH: BMI,
résistance CC,
insulinorésistance, FSH

Taux de grossesse

Grossesse multiple
Hyperstimulation

Facteurs prédictifs de réponse
multifoll.: nombre de foll.,
androstènedione

% Nombre de follicules pré-ovulatoires



La Genèse de l'HSG

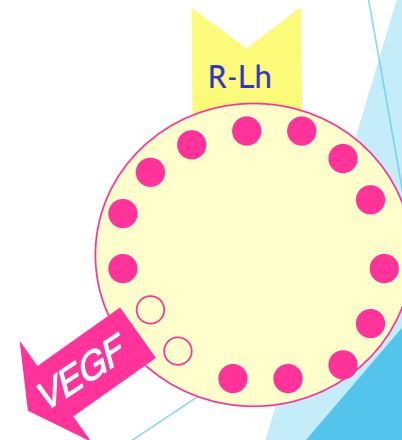
Le seuil de sensibilité ovarienne à la FSH est variable
Age, pds, profil hormonal

Le choix de la doses d'induction reste empirique
Si la dose d'induction > seuil de sensibilité
Recrutement massif de follicules

Une synthèse accrue niveau du follicules

1. R-Lh : augmente la sensibilité des ovaires à l'hCG

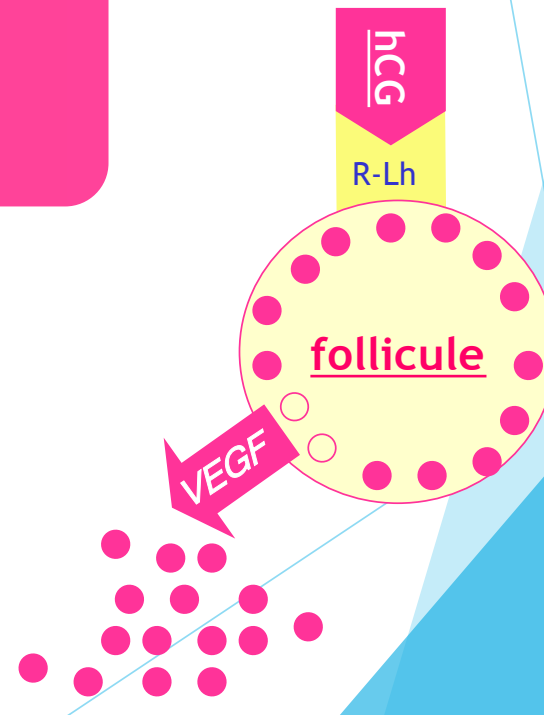
2. VEGF: Vascular Endothelium Growth Factor

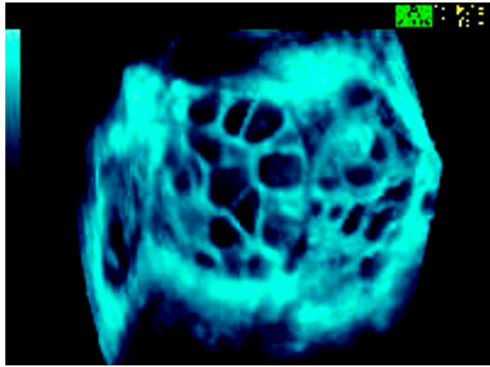


La Genèse de l'HSG

L'hCG reste le facteur déclenchant

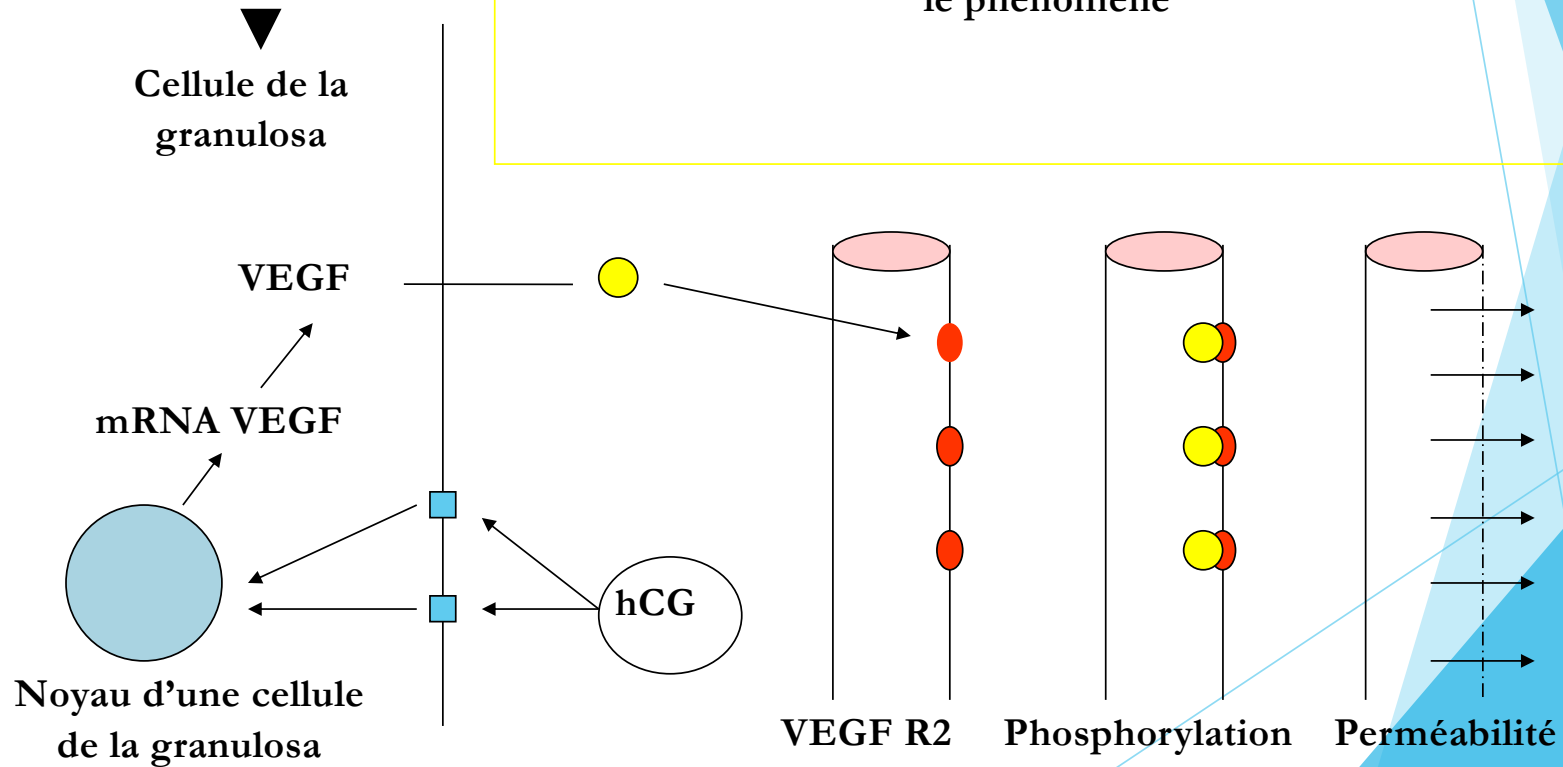
Activation du VEGF
Perméabilité capillaire augmentée
Formation d'un 3ème secteur





Physiopathologie HSO 1

hCG → VEGF → VEGF R2 → Phosphorylation →
Augmentation perméabilité vasculaire → Présence de
cytokines et TNFα dans les épanchements qui entretiennent
le phénomène



VEGF

Augmentation
de la
perméabilité
capillaire

mobilisation de liquide du
secteur intravasculaire
vers le secteur interstitiel

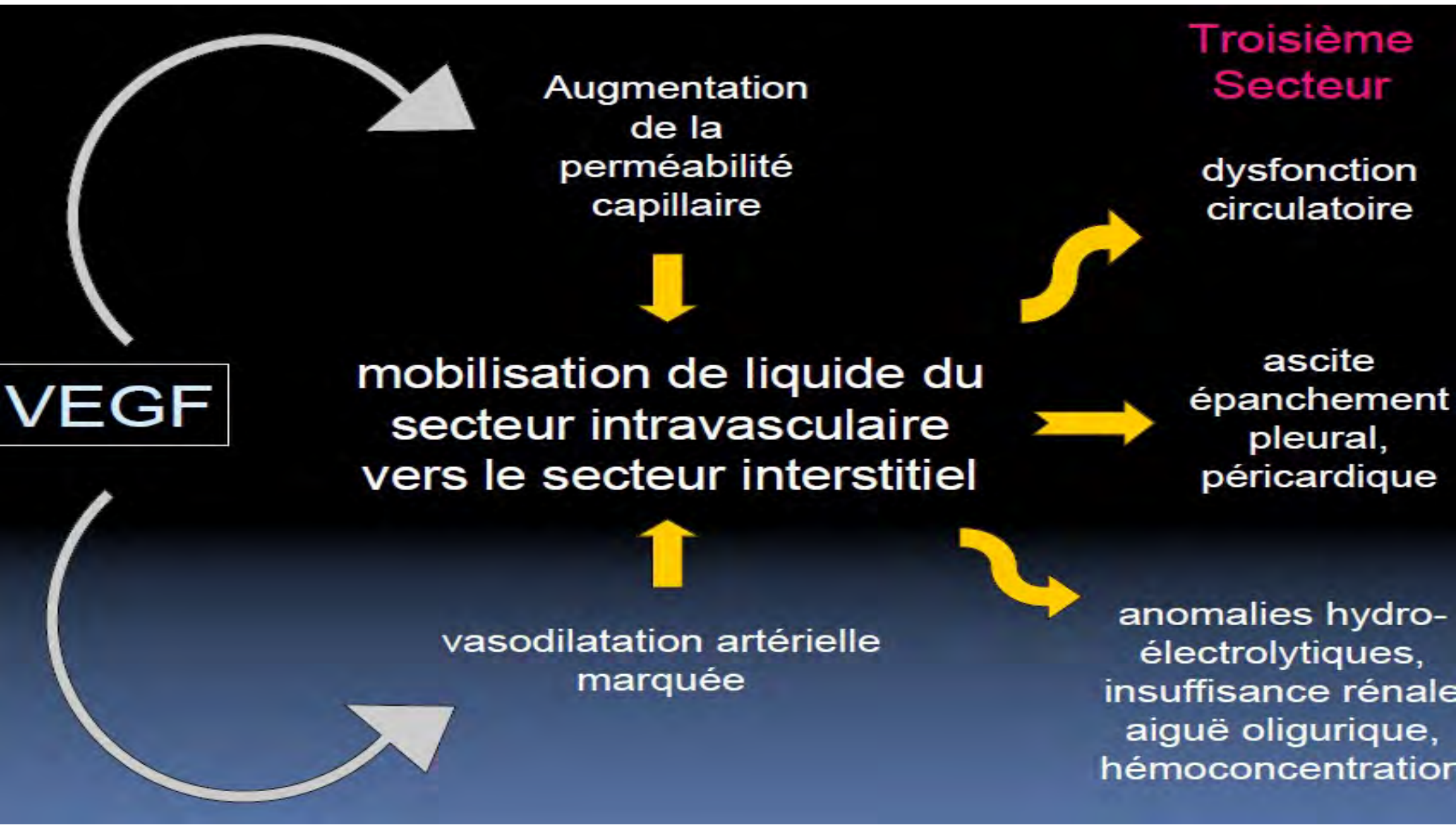
vasodilatation artérielle
marquée

Troisième
Secteur

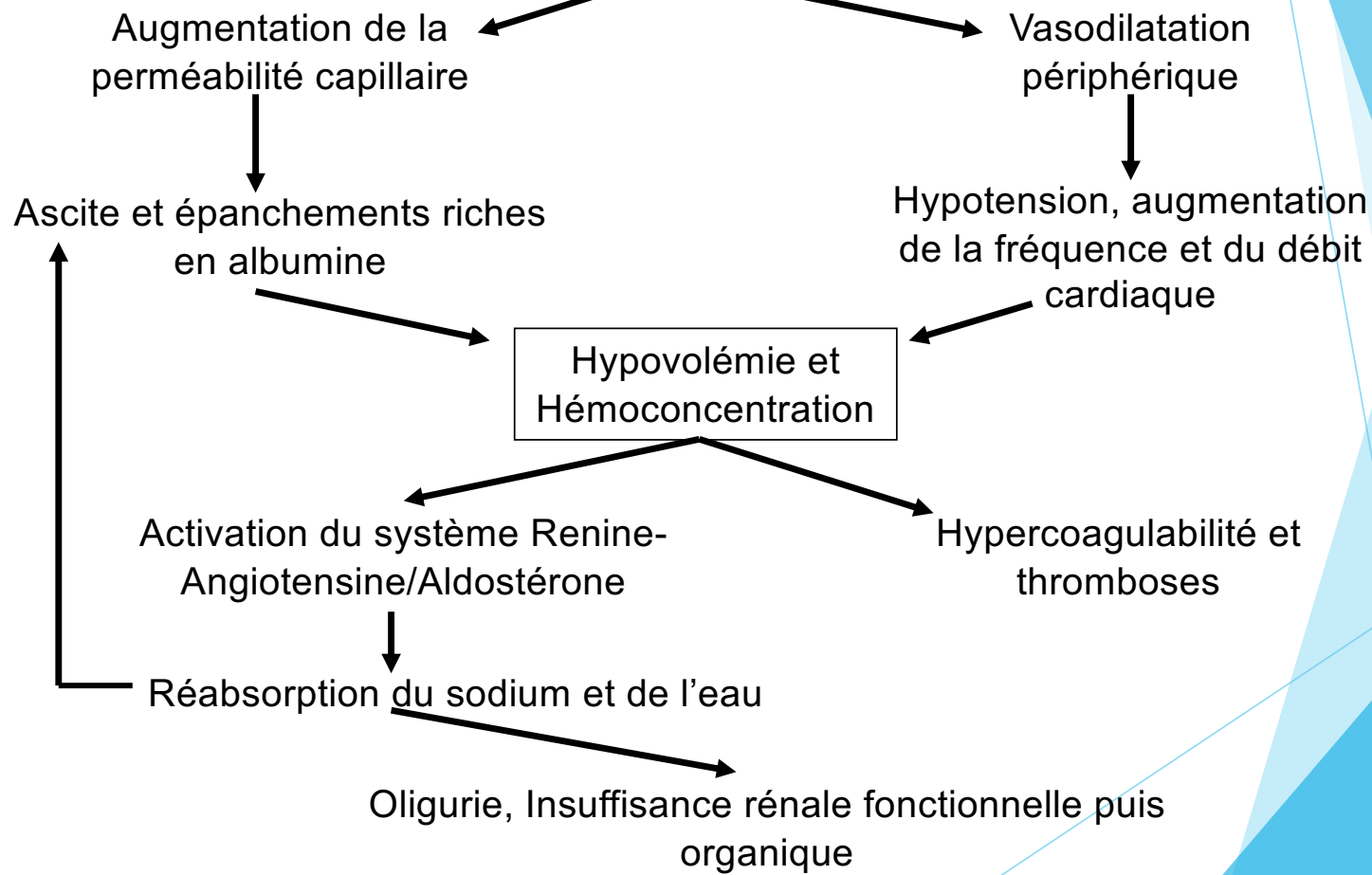
dysfonction
circulatoire

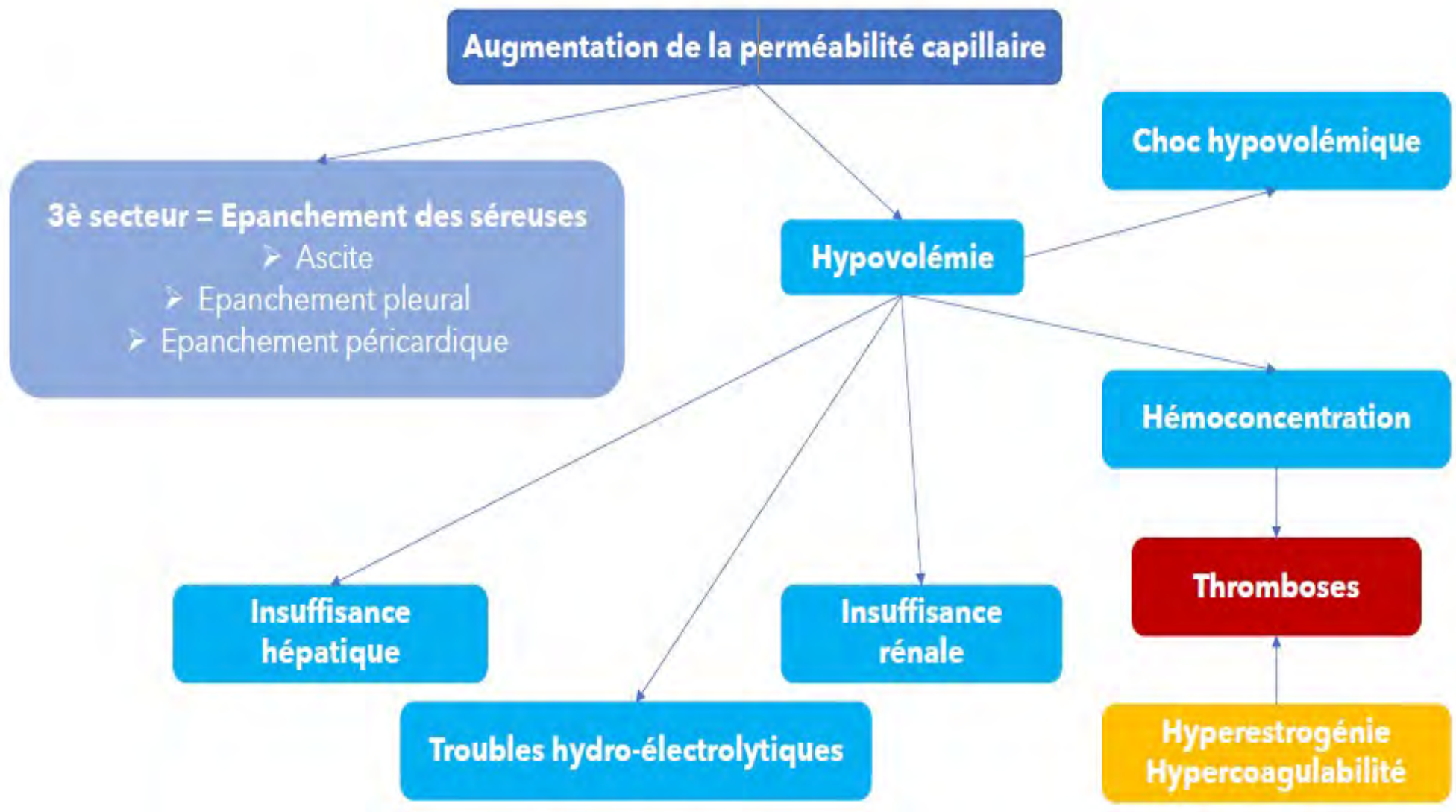
ascite
épanchement
pleural,
péricardique

anomalies hydro-
électrolytiques,
insuffisance rénale
aiguë oligurique,
hémococoncentration



SYNDROME D'HYPERSTIMULATION OVARIENNE





Classification HSO

Golan 1989

Grade 1

Distension abdominale

Grade 2

Nausées, vomissements

Grade 3

Ascite à l'échographie

Ovaires entre 8 et 12cm

Grade 4

Ascite clinique et hydrothorax

Ovaires > 12 cm

Grade 5

Ascite sous tension, dyspnée,

Diminution de la fonction rénale

Hémoconcentration

Troubles ioniques et

Anomalies de coagulation

NCCWCH 2004

Intègre des marqueurs biologiques

Minime

Météorisme , douleur moyenne

Modérée

Nausées, vomissements,

Ascite à l'échographie

Ovaires 8-12 cm,

Ht < 45%, GB < 15000

Sévère

Ascite clinique +hydrothorax

Ovaires > 12cm,

Ht > 45 % . GB> 15000,

Critique

Ascite sous tension, dyspnée,

Oligurie, Insuff rénale

Élévation des Transaminases

Ht >55%, GB > 25000,

Risque Thrombose+++

	Forme légère	Forme modérée	Forme sévère
Clinique	Douleurs abdominales faibles +/-Nausées-vomissements, diarrhées Absence d'ascite clinique	Douleurs abdominales modérées +/-Nausées-vomissements, diarrhées Ascite non tendue +/- Dyspnée Absence d'oligurie	Douleurs abdominales intenses +/- Nausées-vomissements, diarrhées Ascite tendue Dyspnée Oligurie Epanchement pleural
Échographie	Taille des ovaires < 9 cm Ascite limitée au cul-de-sac de Douglas	Taille des ovaires 9 - 12 cm Ascite remontant jusqu'au cul-de-sac vésico-utérin	Taille des ovaires > 12 cm Ascite remontant jusqu'à la loge de Morrison
Biologie	Normale	Hyperleucocytose: 15-25 000 /ml Hématocrite : 45-55% +/- Cytolyse hépatique	Hyperleucocytose > 25 000 /ml Hématocrite > 55% Cytolyse hépatique, insuffisance rénale Hyponatrémie Hyperkaliémie > 5 mmol/l

Faire attention a la Stimulation ovarienne si OPK

- ▶ STEP-UP: VALEUR SEUIL: Recrutement et sélection
- ▶ STEP-DOWN: FENETRE DE FSH: Recrutement et sélection d'une cohorte synchrone. Intérêts: réduction du nombre de follicules intermédiaires (mais risque d'atrésie de tous les follicules) et diminution des risques d'hyperstimulation
- ▶ STEP-UP ET STEP-DOWN: SEQUENTIEL (SEUIL ET FENETRE DE FSH): Recrutement et sélection
- ▶ STEP-UP CHRONIC LOW DOSE: protocole des SOPK. Maintien du palier initial jusqu'à des follicules de 9-10 mm puis augmentation par demi-dose tous les 7 jours

Quel analogue de la GnRH ?

AGONISTE DE LA GnRH

Entraînent un risque plus important d'HSO lié au recrutement plus important et à la levée de l'effet protecteur du pic naturel de LH, + hCG pour le déclenchement (augmente le VEGF)

Marci 2001: TG low-dose (75 à 150 UI/j) 38% vs 10% protocole classique (225 UI/j), et pas d'HSO vs 8,2%

ANTAGONISTE DE LA GnRH

BLOCAGE DE LA LH ---> Moins d'HSO et de grossesses multiples, mais risque de blocage trop fort (type OMS 1)

Itskovitz-Eldor 2000: Antagoniste chez 8 femmes à risque d'HSO, déclenchement DT 0,2 mg: TG 50% sans HSO: déclenchement par agoniste possible

De Jong 1998: 1 femme, FIV, FSHr, Ganirelix 0,125 mg dès J7. A J10: E2 à 4556 pg/ml, 4 foll > 16 mm et 9 entre 10-16 mm ---> Arrêt FSHr et > antagoniste (2 mg/j): Coasting possible

Cochrane Database: Diminution par 3 du risque d'HSO, mais taux de grossesse diminué

Choix du protocole

Agonistes 70%

Réputés pour être un grand pourvoyeur de SHSO

- ✓ en raison de l'élargissement de la fenêtre de recrutement
- ✓ Recrutement élevé de foll, deux cohortes follicules
- ✓ Step up low dose
 - ✓ Doses d'induction basses entre 50 et 75 UI / jour
 - ✓ Palier de 25 UI / 2 jours, jusqu'à atteindre le seuil sensibilité
- ▶ Taux de Grss conservé malgré l'allongement de la durée de la stim
- ▶ Taux HSO 0%

Choix du protocole

Antagoniste 30%

- ✓ Plus simple, moins d'injections
- ✓ Doses standard de gonadotrophine 150 ui / jour
- ✓ Moins de foll secondaires recrutés
Fenêtre de recrutement moins large
- ✓ Possibilité de déclenchement par analogues
- ✓ Privilégié chez les femmes à risque élevé d'HSO
Taux d'HSO : 0.88% VS 2 à 5% pour les agonistes
Taux de naissances / ponction équivalent

*La chute de l'E2 > 30% délétere
Taux de grossesse plus faible*

Analogues 0.1 mg



Fsh-r
150 - 200UI

100

75

hCG 5000UI

Hémorragie
de privation

J1

J5

J7

J10-

12

36 h

Monitoring E2 -LH Echo

000

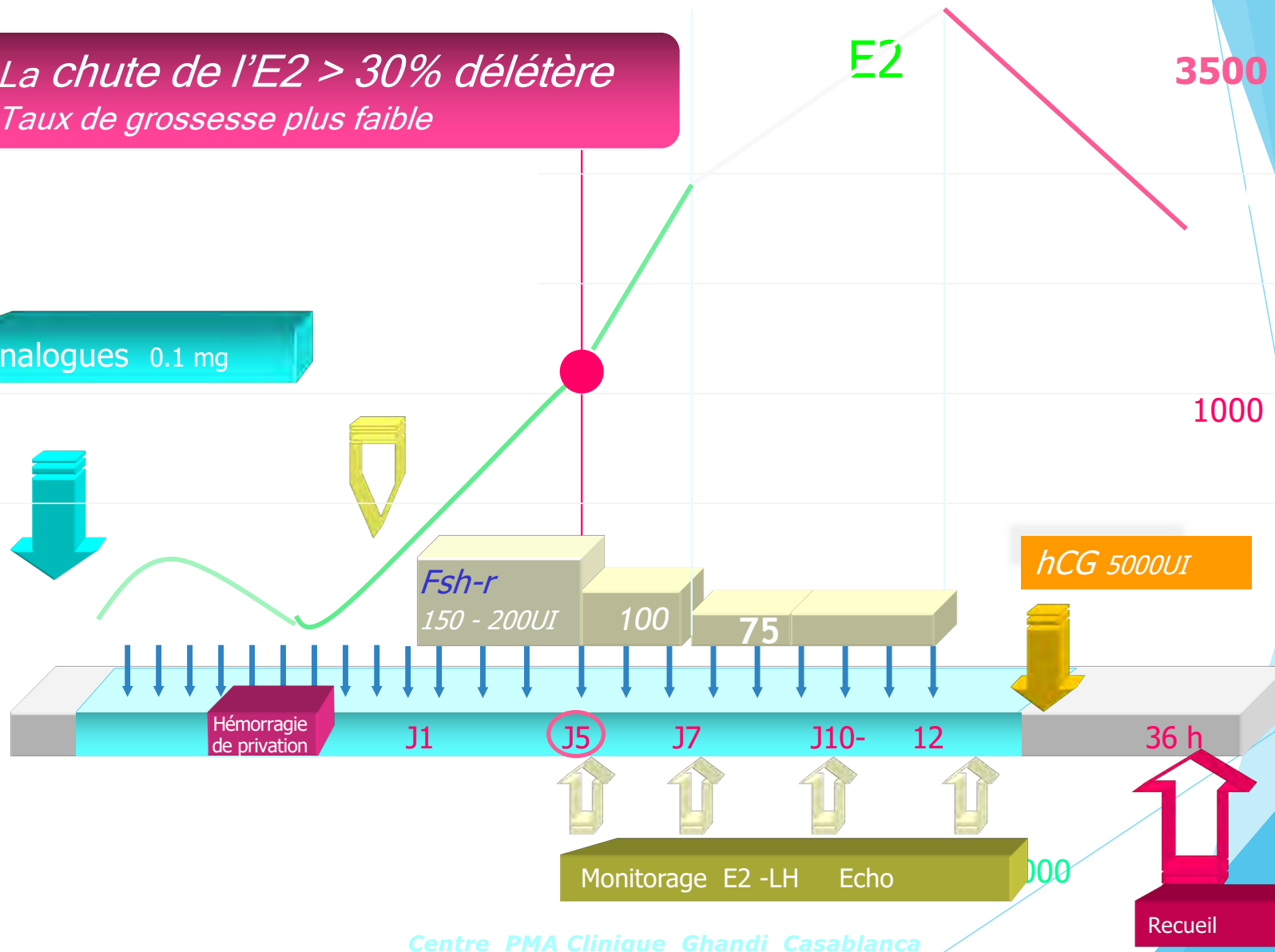
Recueil

Centre PMA Clinique Ghandi Casablanca

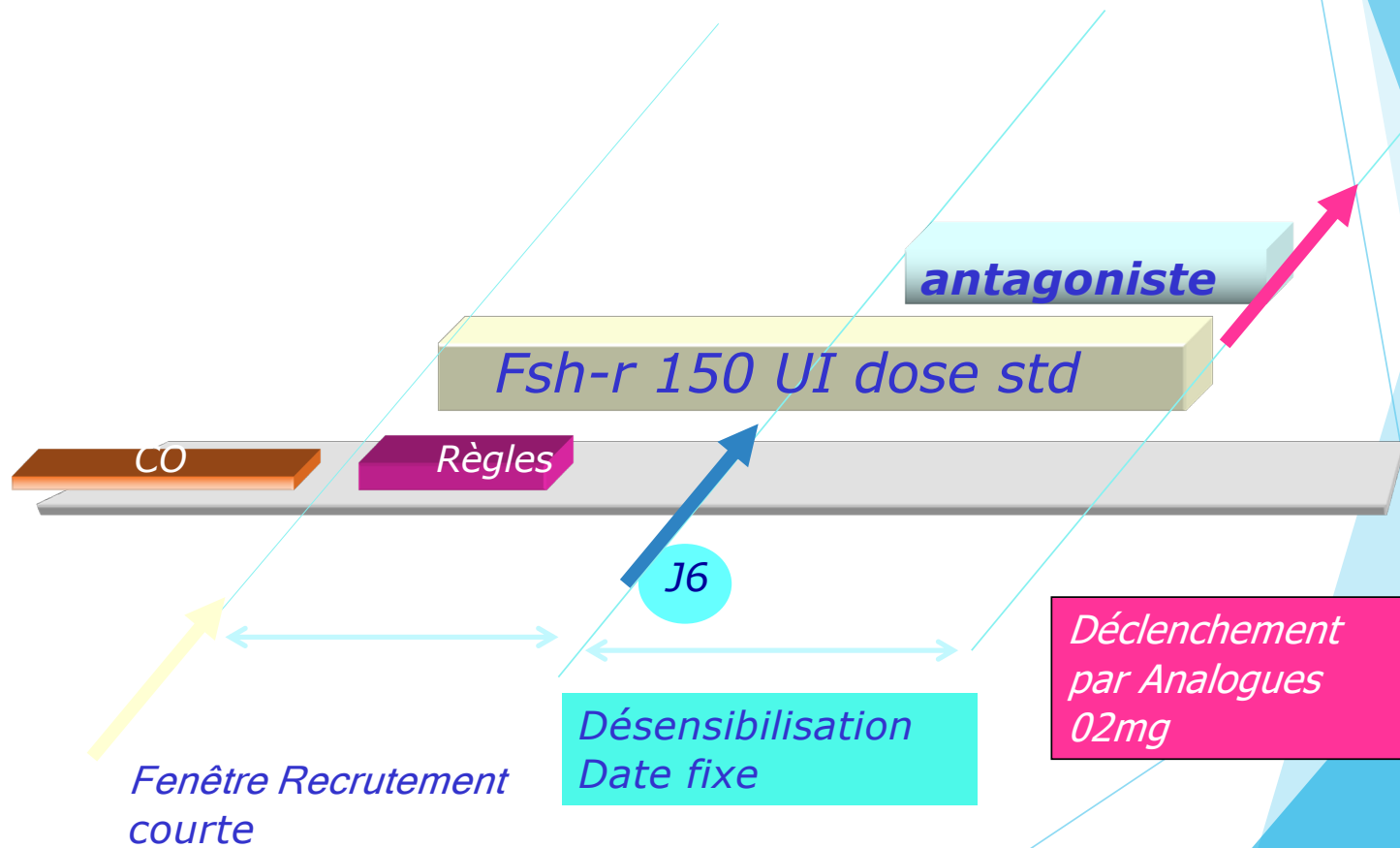
E2

3500

1000

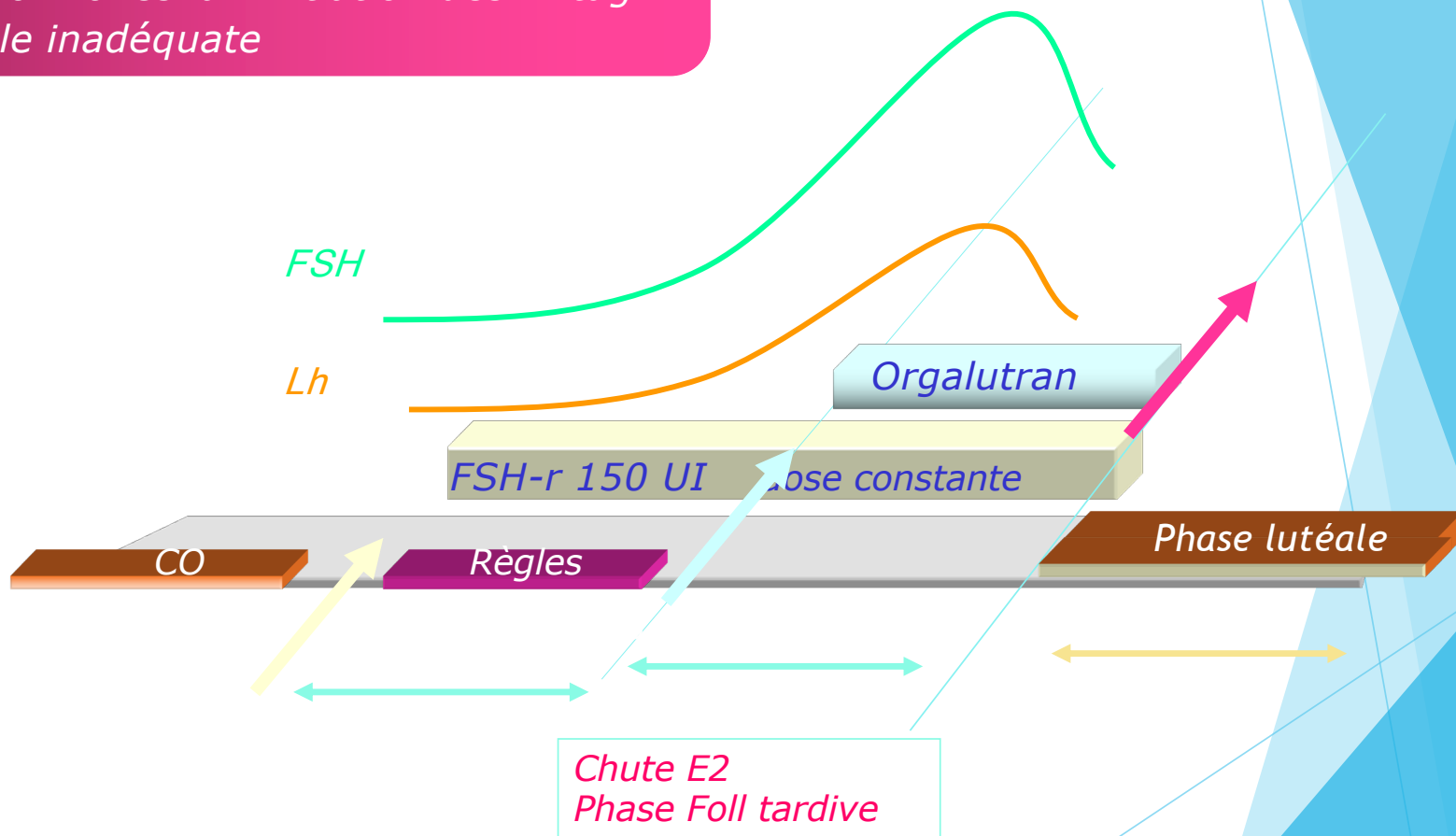


Protocole Antagoniste Avantages



Inconvénients

Chute des hormones à l'initiation des Antag
Phase lutéale inadéquate



Facteurs de risques HSO

- Age < 35 ans,
- IMC (index de masse corporelle) bas,
- Syndrome des ovaires polykystiques,
- Antécédents d'allergie et d'atopie
- Facteurs directement liés à la stimulation ovarienne : taux d'oestradiol élevé, grand nombre de follicules en développement, fortes doses ou doses répétées d'hCG, agonistes de la GRH , ATCD HSO
- Grossesse : entretient et aggrave les symptômes
- 33 % des HSO sévères surviennent pour des cycles sans facteur de risque retrouvés

Prévention ++

➤ Recherche des facteurs de risque

Liés à LA PATIENTE

- < 35 ans
- IMC bas
- SOPK
- Marqueurs de RO élevés
- ATCD d'HSO

Liés à la STIMULATION OVARIENNE

- Taux d' **E2** élevé
- Grand nombre de follicules (**≥ 20 follicules ≥10 mm** le jour du déclenchement)
- Fortes doses ou doses répétées d' **hCG**
- Nombre élevé d'ovocytes ponctionnés (**> 15 ovocytes**)

33% des HSO sévères surviennent sans facteurs de risque retrouvés

Prévention

Reconnaître les femmes à risque

Prévention lors de la stimulation

Choix du protocole,
Choix des doses d'induction.
Coasting



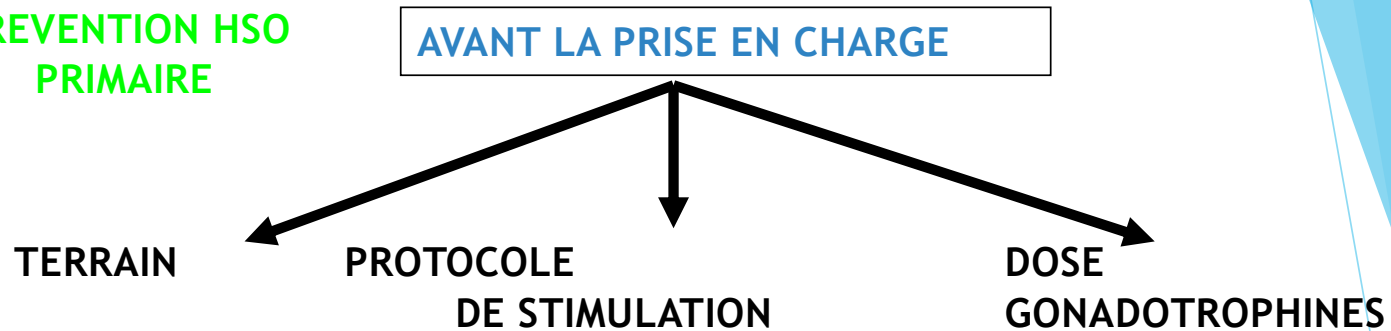
Prévention: Règles de base - 1

- ▶ Préoccupation majeure à toutes les étapes de la stimulation ovarienne,
- ▶ Dépistage d'un terrain à risque (CFA et AMH)
- ▶ Prescription personnalisée des traitements en AMP
- ▶ Protocole antagoniste 4 fois moins d'HSO
- ▶ Monitoring rigoureux de l'ovulation

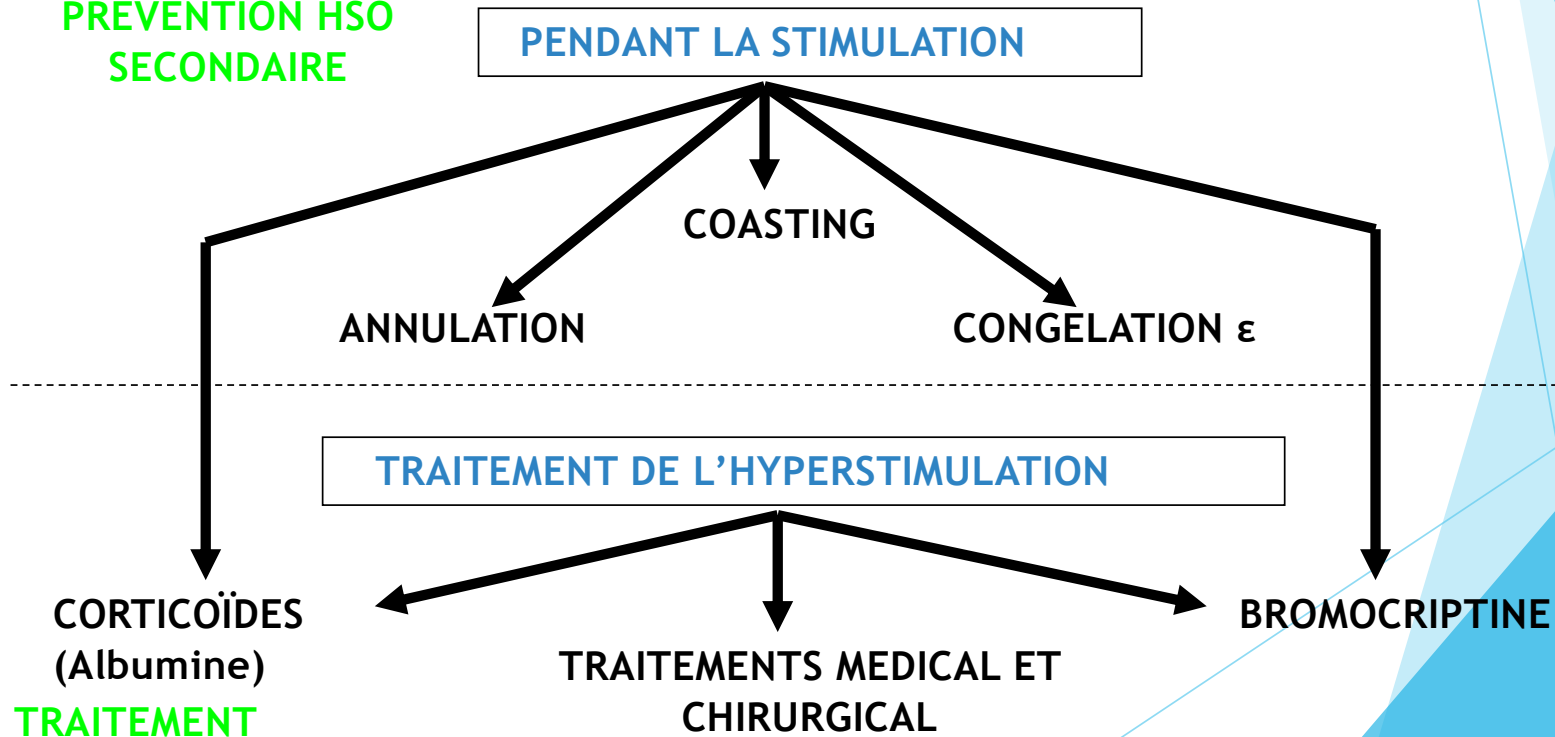
Prévention: Règles de base - 2

- ▶ Diminution des gonadotrophines
- ▶ Arrêt de la stimulation, pas de déclenchement
- ▶ Coasting, dose minimale d'hCG
- ▶ Différer le remplacement embryonnaire :
 - ▶ Congélation des embryons
 - ▶ transférer un seul embryon
 - ▶ transfert tardif (blastocyste)

**PREVENTION HSO
PRIMAIRE**



**PREVENTION HSO
SECONDAIRE**



COASTING

- Sher 1995: Arrêt de la stimulation ovarienne, poursuite du blocage par agoniste ou antagoniste du GnRH jusqu'à obtenir un taux d'E2 entre 2000 et 3000 pg/ml
- La chute de la FSH entraîne l'atrésie des petits follicules, une diminution des récepteurs à la LH dans les CG et augmentation apoptose des CG: Moins de follicules sensibles à l'hCG et diminution VEGF plasmatique et folliculaire
- Risque: Atrésie folliculaire complète (annulation); on maintient la ponction si chute d'E2 < 20% après l'hCG

Abandon du cycle

- ✓ Malgré le coasting, l'E2 continue son ascension > 5000 pg/ml
- ✓ Nombre de follicules > 20 / Ov
 - Arrêt de la stim,
 - prolongation agoniste 10 à 15j jusqu'à l'Atrésie foll
- ✓ **Cas intermédiaire:** $3500 < E2 < 4500$ pg/ml, nb de Foll < 15 par ov
 - Maintenir le déclenchement et la ponction
 - Congeler les embryons
 - Transfert dans un cycle ultérieur

 - Cabergoline (agoniste dopamine) 0.5 mg / J x 7 Jours dès le déclenchement
 - réduction de l'hémoconcentration et de l'ascite et l'incidence SHSO sévère

Autres moyens

- **Intérêt des « cycles naturels »:** Rongières 1999: hMG 150 UI, Cetro, EA: TG: 16% (transfert chez 55% des femmes)
- **Diminution des doses d'hCG** (3300 UI) +/- perf d'albumine (<< HSO sévères - Isik 2001) → 2500 U d'hCG
- **Vitrification:** Herrero, FS 2010: 248 patientes, 2 groupes: antagoniste flexible + FSHr, déclenchement agoniste et vitrification des ovocytes VS agoniste long + FSHr, coasting, déclenchement par hCG
- Survie ovocytaire après vitrification: 83,5% (66,5% fécondés)
- Annulation: groupe coasting 19,7% (HSO) vs 8,3% vitrification (faible qualité embryonnaire)
- **TGC: 50% (vitrif) vs 29,5% (coast)** [TI: 32,1 vs 19,2%]
- Déclenchement par agoniste 0.2 en cas de protocole antagoniste

Bromocriptine

- ▶ Cabergoline retirée du marché américain en 2007 pour cause de valvulopathies très fréquentes
- ▶ Risque très rare avec la bromocriptine
- ▶ Zech (FS 2001): 44 patientes avec > 20 follicules matures et/ou > 4500 pg/ml et/ou HSO le jour de la ponction: bromocriptine 2,5 mg/j à partir du J ponction □ fin des signes ou du délai de survenue de l'HSO. 50% sans HSO, 40,9% légère et 9,1% modérée. Pas d'HSO sévère. Taux de grossesse: 45,2% (1,5 blastocystes transférés)

Complication majeure HSO : Thromboses pelviennes

- ▶ 75% de thromboses veineuses (70% des cas en cas d'HSO), 25% artérielles (95% en cas d'HSO)
- ▶ thromboses veineuses: **0.08-0.11% des cycles**. Survenue après la résolution de l'HSO. Partie supérieure de l'organisme. **4 à 12% de risque d'EP**
- ▶ Les thromboses artérielles sont le plus souvent intra-cérébrales, et concomitantes de l'HSO
- ▶ **Marqueurs de thrombophilie** idence **présents chez 85% des HSO sévères** (27% sans HSO): la thrombophilie entraîne un risque augmenté d'HSO (et de thromboses veineuses)

*Motta, FS 2008:
FVL: 4.2%; F II: 2.8%
et homocystéine:
1.4%
Kutteh, JRI 1997:
SAPL: 24% en FIV*

Prise en charge des thromboses

- ▶ chez les patientes en PMA surtout si celle-ci est compliquée de SHSO, qui présentent des symptômes inhabituels (œdème et/ou douleur des membres supérieurs ou du cou) l'hypothèse d'une thrombose artéroveineuse doit être envisagée.
 - ▶ En cas de thrombose veineuse les options thérapeutiques induisent les héparines de bas poids moléculaire par voie sous-cutanée (HBPM) ou l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse, la durée minimale du traitement anti coagulant de 3 à 6 mois

S'il y'a grossesse, cette patiente reste sous HBPM à doses thérapeutique durant toute la grossesse

ainsi qu'après la délivrance durant 6 semaines du post partum.
 - ▶ Concernant les évènements artériels, même chose plus aspirine à petite dose.

SURVEILLANCE de l'HSO :

-Surveillance clinique :

- TA, FC, SpO2, T°, périmètre abdominal, diurèse, poids
- Palpation abdominale
- Auscultation pulmonaire
- Recherche systématique de **signes de thromboses artérielles et veineuses**

-Echographique

- Taille des ovaires
- Epanchement péritonéal (Douglas, CDS vésico-utérin, loge de Morrison)

-Bilan initial

-Biologique

- NFS plaquettes
- Hémostasie
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, protides, albumine
- Bilan hépatique complet
- CRP (*diagnostic différentiel*)
- TSH (*hypothyroïdie fréquente liée au 3^e secteur*)
- hCG (*seulement si HSO tardive, sinon risque de doser hCG du déclenchement*)

-Examens complémentaires supplémentaires

- Angio-TDM pulmonaire si suspicion d'embolie pulmonaire
- Radio du Thorax (épanchement pleural)
- ECG (suspicion d'EP ou d'épanchement péricardique)
- Echo-Doppler vasculaire si suspicion de thrombose
- IRM cérébrale si céphalées (suspicion d'AVC)



Prise en charge globale

Forme légère

- **Ambulatoire**, repos à domicile (arrêt travail)
- **Antalgiques** simples de palier 1 et antispasmodiques, antiémétiques à la demande
- **Bas de contention classe II** ± anticoagulation préventive
- Surveillance clinique par la patiente : poids, abdomen, diurèse, mollets, Température

-Forme modérée

- Idem forme légère +
- **Anticoagulant à dose préventive** (3 semaines si pas de grossesse)
- **Surveillance médicale bihebdomadaire** :
 - Clinique : *TA, FC, périmètre abdominal, poids, diurèse*
 - Echographique : *dimensions ovariennes, ascite*
 - Biologique

-Forme sévère

- **Hospitalisation** systématique
- **Hydratation IV** (1.5-2.5L NaCl)
- Idem forme modérée (BAT + anticoagulant préventif)
- **Surveillance rapprochée** :
 - Clinique / 8h : *constantes, bilan entrées/sorties, périmètre abdominal, poids*
 - Echographique et biologique / 24h
- **Ponction d'ascite** sous contrôle échographique
 - SI inconfort majeur dû à l'ascite ou Oligurie
 - Compensation des pertes si $> 1-1.5$ L d'ascite ponctionné, par de l'albumine
- Transfert en **unité de soins intensif si complications sévères**
 - collapsus,
 - insuffisance rénale aigue,
 - SDRA...

Conclusion - 1

- ▶ Risques de la stimulation ovarienne (HSO, thromboses) et de la ponction folliculaire (hémorragies, infections)
- ▶ INFORMATION (Dossier guide, réunion, site ABM)
- ▶ PREVENTION: terrain et protocole pour l'HSO, interrogatoire pour les thrombophilies, expérience et encadrement pour la ponction et risque des endométriomes
- ▶ DECLARATION A « L'AMP VIGILANCE » (55% / 2007-2010)
- ▶ Rien n'est plus dangereux que la certitude d'avoir raison (F. Jacob)

Conclusion - 2

- ▶ *L'HSO est une complication potentiellement létale*
- ▶ *Manip inadéquate des gonadotrophines*

La Prévention !!

Dépistage des situations à risque, bilan pré fiv
Choix du protocole et doses d'induction, l'étape cruciale
Gross multiples: facteur de risque, stratégie de transfert

WWW.LOVE-CASABLANCA.COM

**Je vous remercie de
votre attention**

